

Zasady stosowania dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii (HIPEC) w leczeniu nowotworów złośliwych powierzchni otrzewnej w połączeniu z zabiegami cytoredukcyjnymi: zalecenia krajowe

Polish clinical practice guideline on Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) with Cytoreductive Surgery (CRS) in peritoneal malignancy treatment.

Piotr Rutkowski*, Beata Śpiewankiewicz*, Krzysztof Herman, Tomasz Jastrzębski, Józef Kładny, Zbigniew Kojas, Maciej Krzakowski, Wojciech Polkowski, Lucjan Wyrwicz, Piotr Wysocki, Marcin Zdzienicki, Wojciech Zegarski

*both authors equally contributed to this manuscript

Streszczenie

Leczenie nowotworów powierzchni otrzewnej stanowi istotny problem w onkologii. Wykazano, że skojarzenie maksymalnej cytoredukcji chirurgicznej z dootrzewnową chemioterapią w hipertermii (HIPEC; hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy) może prowadzić do długotrwałej kontroli choroby lub wydłużenia przeżyć u odpowiednio wybranych chorych. Celem niniejszego opracowania są zalecenia dla optymalnego zakresu wskazań i sposobu prowadzenia HIPEC w Polsce.*

Abstract:

The management of peritoneal surface malignancy is a significant clinical problem. The hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with cytoreductive surgery seems to be the most promising method, leading to better local control or improved overall survival in selected patients with peritoneal neoplasm. In the presented paper authors present consensus for the optimal indications and technical guidelines for performing HIPEC in Poland.

1. Wstęp

Leczenie śródtrzewnowego rozsiewu nowotworów, wywodzących się z przewodu pokarmowego, żeńskich narządów płciowych oraz pierwotnych, wieloogniskowych nowotworów otrzewnej (międzybłoniak, śluzak rzekomy) stanowi istotny problem w onkologii. Ta grupa chorych jest dość liczna i obejmuje około 15% chorych na raka jelita grubego i około 40% chorych na raka żołądka, a także znaczną część populacji pacjentek z rakiem jajnika. Mechanizm ograniczonego przerzutowania do jamy otrzewnowej wybranych nowotworów nie został ustalony. Należy podkreślić, że chorzy z takimi

rozpoznaniami rokują źle, a dostępne tradycyjne metody leczenia przeciwnowotworowego są zwykle mało skuteczne. Dodatkowo zajęcie nowotworowe otrzewnej może prowadzić do upośledzenia alimentacji, co dodatkowo negatywnie wpływa na przeżycie chorych i uniemożliwia racjonalne prowadzenie leczenia przyczynowego w przypadku występowania wielopoziomowej niedrożności przewodu pokarmowego. Zarówno leczenie systemowe, jak i nieradykalne próby leczenia chirurgicznego zwykle nie pozwalają na uzyskanie trwałej remisji lub wyraźnego przedłużenia przeżycia chorych, choć u części chorych intensywne leczenie redukujące narastanie wydzielania płynu puchlinowego (lek moczopędny z grupy antagonistów aldosteronu oraz powtarzalne paracentezy) umożliwiają wdrożenie ratunkowej chemioterapii systemowej, o zmiennej skuteczności. W poszukiwaniu innych opcji terapeutycznych - w latach 80 XX wieku - podjęto próby jednoczesnego skojarzenia kilku metod. Początkowo u chorych na raka jajnika połączono śródtrzewnową chemioterapię z chirurgicznym leczeniem cytoredukcyjnym. Następnie do tego schematu dodano hipertermię, której celem było polepszenie penetracji cytotoksycznych leków stosowanych miejscowo i zwiększenie ich przeciwnowotworowego działania przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności systemowej. Obecnie obowiązującą zasadą jest traktowanie otrzewnej jako jednego narządu i uwzględnienie maksymalnego leczenia cytoredukcyjnego w skojarzeniu z chemioterapią (i hipertermią) w wyselekcjonowanych przypadkach nowotworów otrzewnej o ograniczonym zaawansowaniu. Współcześnie maksymalna cytoredukcja chirurgiczna (CCRS; complete cytoreductive surgery) i dootrzewnowa chemioterapia w warunkach hipertermii (ang. *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; HIPEC*) stanowi standardowe postępowanie w rozsiewie śródtrzewnowym kilku typów nowotworów i jest nadal przedmiotem badań w innych rozpoznaniach (1-2). Należy podkreślić, iż dotychczas nie przeprowadzono badań z randomizacją chorych wskazujących bezspornie, iż HIPEC prowadzi do poprawy rokowania w ogólnej grupie pacjentów z rozsiewem śródtrzewnowym. Tym samym metodę tę stosuje się przy rygorystycznym przestrzeganiu zasad wielospecjalistycznej kwalifikacji i wykluczeniu uogólnienia choroby poza otrzewną (z wyjątkiem ograniczonych przerzutów do wątroby raka jelita grubego). Przedmiotem niniejszych zaleceń opartych na aktualnej wiedzy jest stanowisko przedstawicieli kilku specjalności onkologicznych w Polsce odnośnie stosowania dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii w leczeniu nowotworowego zajęcia otrzewnej.

2. Technika CCRS + HIPEC, ocena przed- i śródoperacyjna, powikłania, metody.

Za niezbędny element operacji uważane jest wycięcie wszystkich widocznych makroskopowo śródtrzewnowych zmian nowotworowych. Jeżeli jest to niemożliwe, dopuszczalne jest pozostawienie zmian o wielkości do 2,5 mm (3). Penetracja chemioterapeutyków w głąb tkanek jest ograniczona do ok. 3-5 mm i z tego powodu wszystkie guzy o większych średnicach powinny zostać usunięte (4-5). Nie bez znaczenia jest także uwolnienie ewentualnych zrostów śródtrzewnowych, których obecność utrudnia perfuzję wewnątrz jamy brzusznej. Dla uzyskania całkowitej cytoredukcji konieczna jest często resekcja otrzewnej wraz ze zmianami nowotworowymi (peritonektomia: całkowita lub częściowa, np. przeponowa, miedniczna). Niezbędne jest również wycięcie sieci większej i mniejszej oraz więzadła obłego wątroby i pępka. Postępowanie takie jest obarczone co prawda wysokim odsetkiem powikłań, jednak prowadzi do zwiększenia odsetka resekcji radykalnych i poprawia odległe wyniki leczenia, zwiększając odsetek wieloletnich przeżyć chorych (6). Dopiero w czasie ostatniego etapu zabiegu operacyjnego wykonywana jest perfuzja otrzewnej przy użyciu dedykowanego systemu do HIPEC, która stanowi skojarzenie chemioterapii dootrzewnowej z synergistycznie/addytywnie działającą hipertermią. Wykazano, że HIPEC daje lepsze wyniki niż jedynie śródtrzewnowa („zimna”) chemioterapia lub jedynie hipertermia (7). Perfuzja dootrzewnowa w hipertermii może być wykonywana metodą otwartą (technika Koloseum) lub zamkniętą, po zamknięciu powłok jamy brzusznej. Schematy leków podawanych dootrzewnowo dobierane są indywidualnie zależnie od choroby podstawowej oraz doświadczenia ośrodka. Najczęściej w ramach dootrzewnowego leczenia stosowana jest mitomycyna C, doksorubicyna, cisplatyna lub karboplatyna (przez 60-90 minut w temperaturze 41°C) oraz oksaliplatyna (przez 30 minut w temperaturze 43°C). Objętość roztworu cytostatyku (w soli fizjologicznej; tylko oksaliplatyna w 5% roztworze glukozy) powinna wynosić 2 l/m², a lek powinien być dawkowany również na powierzchnię ciała chorego (8).

Kluczową dla uzyskania optymalnego wyniku leczenia kwestią jest odpowiedni dobór chorych. Dobór ten następuje zarówno na etapie planowania leczenia, jak i śródoperacyjnie. Chorzy muszą być w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych innych obciążeń. Wstępna selekcja chorych, kwalifikowanych do leczenia z wykorzystaniem HIPEC obejmuje wykluczenie pozaotrzewnowych przerzutów nowotworu, które nie byłyby objęte działaniem metody (pojedyncze resekcyjne przerzuty do wątroby u chorych na raka jelita grubego nie są przeciwwskazaniem). Kwalifikacja do procedury obejmuje wcześniejsze wykluczenie pozaotrzewnowych ognisk nowotworu oraz ocenę zaawansowania śródtrzewnowej choroby (tj. możliwości maksymalnej, bezpiecznej

cytoredukcji) na podstawie wyniku badań spiralnej tomografii komputerowej z kontrastem (klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy) i/lub rezonansu magnetycznego (jamy brzusznej i miednicy), określenie zakresu zmian w obrębie przewodu pokarmowego (gastroskopia i/lub kolonoskopia w zależności od choroby podstawowej). Niektóre ośrodki dodatkowo stosują diagnostyczną laparoskopię. Należy oszacować ryzyko operacji, a także spodziewane przeżycie chorego. Drugi etap kwalifikacji do zastosowania HIPEC następuje w trakcie operacji. Powinien on uwzględniać możliwości techniczne wykonania maksymalnie radykalnej cytoredukcji, a także spodziewane wyniki i ewentualne skutki samej procedury (np. wpływ na przyszłą funkcję przewodu pokarmowego)(9-11). Do oceny śródoperacyjnej zakresu zaawansowania zmian śródtrzewnowych wykorzystuje się Wskaźnik Zmian Śródtrzewnowych (Peritoneal Cancer Index; PCI); (Ryc. 1.), opisujący wielkość i zakres lokalizacji zmian w 13 regionach jamy brzusznej i wynoszący od 0 do 39 (każdy obszar może być oceniony od 0 do 3 punktów, sumujemy wartości dla wszystkich obszarów). Do oceny stopnia maksymalnej cytoredukcji chirurgicznej wykorzystuje się skalę CCR (*completeness of cytoreduction score*) wg Jacqueta i Sugarbaker (Tab. 1.) wynoszącą od CCR0 (całkowita cytoredukcja bez zmian widocznych makroskopowo) do CCR3 (makroskopowe, rozległe zmiany). Powodem wprowadzenia skali CCR był fakt, iż obserwowano, że jedynie chorych, u których wykonano maksymalną (doszczętną) cytoredukcję CCR 0-1 należy kwalifikować śródoperacyjnie do HIPEC. Korzyści kliniczne z wykonywania HIPEC u chorych po nieradykalnej cytoredukcji (CCR2) są dyskusyjne, a po cytoredukcji CCR3 (pozostawiona tkanka nowotworu >2,5 cm) HIPEC jest przeciwwskazany (!) .

Wykorzystanie tej metody wymaga doświadczenia stosujących ją lekarzy chirurgów, ginekologów onkologów i onkologów klinicznych, a także wielospecjalistycznego zaplecza diagnostycznego i leczniczego (np. referencyjnego Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej, doświadczonego zespołu anestezjologicznego) (12) w ośrodku, w którym leczenie jest prowadzone. Wykonywanie procedury HIPEC powinno być więc ograniczone do kilku wielospecjalistycznych ośrodków referencyjnych w naszym kraju.

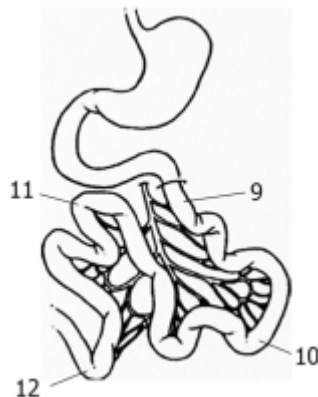
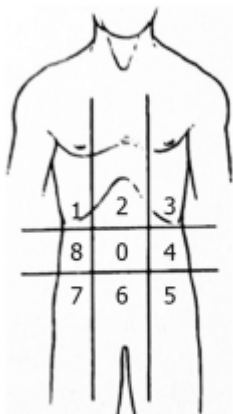
Leczenie bowiem wiąże się z dość istotną śmiertelnością (ocenianą na ok. 2%-5%), a także powikłaniami wynikającymi z chemioterapii i rozległości leczenia chirurgiczne (3-4 stopień toksyczności w około 1/3 przypadków) (2). Konieczne jest więc monitorowanie odsetka powikłań oraz wyników odległych w danym ośrodku wykonującym HIPEC, najlepiej w postaci centralnego rejestru. Pomimo powikłań leczenia CCRS plus HIPEC

wiąże się z poprawą jakości życia chorych, którzy najczęściej pozostają bez żadnego efektywnego leczenia, co prowadzi do niepowstrzymanej progresji nowotworu i zgonu.

Wg danych australijskich pomimo wysokich kosztów procedury wydłużenie przeżyć osiągane w chorobach, w których leczenie innymi metodami nie przynosi pożądanych skutków powoduje, że procedura CCRS z HIPEC jest kosztowo efektywna biorąc pod uwagę uzyskane lata życia (13). Jednocześnie należy nadmienić, iż brak referencyjnych badań z losowym doborem chorych powoduje, iż technologia tego typu nie może być oceniona pod kątem efektywności kosztowej w systemach ochrony zdrowia zakładających wyliczenie inkrementalnego kosztu za uzyskiwany efekt kliniczny, ponieważ faktyczny efekt kliniczny na przeżycie całkowite pacjenta nie został nigdy określony przez brak kohort porównawczych (vide kryteria QaLY w polskim systemie ochrony zdrowia). Tym samym w takich systemach ochrony zdrowia procedura ta często pozostaje niedoszacowana lub nierefundowana z powodów proceduralnych. Jednocześnie bezsporne korzyści dla podgrupy pacjentów kwalifikowanych do HIPEC powodują, iż na obecnym etapie prowadzenie badań z randomizacją chorych nie wydaje się, aby było uzasadnione etycznie.

Ryc. 1

Metoda oceny wskaźnika PCI (ang.: *Peritoneal Cancer Index*), wg Sugarbakera



Regiony jamy brzusznej:

0 – śródbrzusze

1 – okolica podżebrowa prawa

2 – nadbrzusze

3 –okolica podżebrowa lewa

4 – okolica boczna lewa

5 – podbrzusze lewe

6 – okolica nadłonowa

7 – podbrzusze prawe

8 – okolica boczna prawa

9 – górna część jelita czczego

10 – dolna część jelita czczego

11 – górna część jelita krętego

12 – dolna część jelita krętego

Wielkość przerzutów (LS – ang.: *lesion score*) :

LS0 – brak widocznych zmian

LS1 – zmiany do 0,5 cm średnicy

LS2 - zmiany do 5 cm średnicy

LS3 – zmiany powyżej 5 cm średnicy lub zmiany w pakietach

Wartość wskaźnika otrzymujemy po zsumowaniu LS dla wszystkich regionów.

Tab.1 Skala oceny skuteczności cytoredukcji CCR

(ang.: *Completeness of Cytoreduction Score*)

Stopień cytoredukcji	Charakterystyka
CCR 0	Brak widocznych makroskopowo zmian nowotworowych
CCR 1	Zmiany resztkowe po cytoredukcji o maksymalnym wymiarze poniżej 2,5 mm
CCR 2	Zmiany resztkowe po cytoredukcji o maksymalnym wymiarze powyżej 2,5 mm, nie większe niż 2,5 cm
CCR 3	Zmiany resztkowe po cytoredukcji o maksymalnym wymiarze powyżej 2,5 cm

3. Wskazania standardowe do stosowania HIPEC

Pierwotne nowotwory otrzewnej

3.1. **Międzybłoniak otrzewnej** (mesothelioma peritonei). CCRS w połączeniu z HIPEC pozwala uzyskać od 40% do ponad 60% przeżyć 5-letnich. (6, 14-15) Wyniki w znacznej mierze zależą od zakresu i doszczętności poprzedzającej dootrzewnową chemioterapię operacji cytoredukcyjnej. Przy tym rozpoznaniu śródtrzewnowo stosuje się zwykle doksorubicynę i cisplatynę (16), zaś systemowo przed operacją cisplatynę i pemetreksed lub gemcytabinę.

3.2. **Śluzak rzekomy otrzewnej** (pseudomyxoma peritonei). Ognisko pierwotne zazwyczaj w wyrostku robaczkowym; rozpoznanie rzadkie (1 przypadek na 1-2 milionów mieszkańców/rok), 2-gi co do częstości (po rakowiaku) nowotwór wyrostka robaczkowego. CCR0 i HIPEC z użyciem mitomycyny C pozwala na uzyskanie wieloletnich przeżyć u większości chorych (10-letnie przeżycia ok. 60%-70% (17-19). Skojarzenie CCRS z HIPEC, szczególnie gdy możliwe jest wykonania maksymalnej cytoredukcji CCR 0-1 stanowi obecnie postępowanie z wyboru w tym wskazaniu. Wskaźnik PCI nie ma ustalonej wartości rokowniczej w śluzaku otrzewnej.

Wtórne nowotwory otrzewnej (przerzuty otrzewnowe)

3.3. **Rak jelita grubego**. Rozsiew śródtrzewnowy jest stwierdzany u 10-15% chorych w czasie pierwotnej resekcji raka jelita grubego, a dodatkowo nawroty ograniczone jedynie do otrzewnej dotyczą kolejnych 10-15% chorych (20). Przeprowadzone badania, włączając w to badania II fazy i jedno badanie III fazy wskazują, że CCRS plus HIPEC u chorych z rozsiewem śródtrzewnowym raka jelita grubego pozwala osiągnąć medianę przeżyć wynoszącą 22-62 miesiące (całkowite przeżycia 5-letnie 11-48%), ze wskaźnikiem PCI (≤ 20) jako istotnym czynnikiem rokowniczym(21). Przeżycia te są istotnie dłuższe niż u chorych leczonych samą chemioterapią systemową. W badaniu III fazy u chorych po CCRS+HIPEC uzyskano medianę całkowitego przeżycia 22 miesiące, a 5-letnie przeżycia u 45% chorych, a w całej grupie (CCR0-2) odsetek ten wyniósł 20% (22). W grupie 151 chorych na raka jelita grubego z rozsiewem choroby ograniczonym do otrzewnej skojarzenie CCRS i HIPEC wiązało się z odsetkiem 5-letnich przeżyć całkowitych wynoszącym 40% (23-24), podobne są dane z rejestrów obejmujących ponad 500

chorych(3). Na podstawie ostatnio ustalonego międzynarodowego consensusu CCRS plus HIPEC jest postępowaniem z wyboru u chorych na raka jelita grubego z rozsiewem ograniczonym do otrzewnej (1), najczęściej stosowanym chemioterapeutykami są mitomycyna C oraz oksaliplatyna. Po zabiegu CCRS plus HIPEC chory powinien być kwalifikowany do dalszego leczenia systemowego. Istotne jest, aby kwalifikacja do leczenia za pomocą HIPEC była podejmowana na wczesnym etapie leczenia rozsiewu śródtrzewnowego, a nie jako terapia ratunkowa. Śródoperacyjnie stwierdzony wskaźnik PCI powyżej 20, brak możliwości CCRS do poziomu CCR 0-1, zły stan sprawności > 2 wg ECOG, objawowe wodobrzusze, konieczność wykonania rozległej resekcji wątroby z powodu przerzutów (lub >3 przerzuty do wątroby), obecność nieusuniętej doszczętnie wznowy miejscowej, niedrożność dróg żółciowych lub moczowych, typ śluzowokomórkowy raka oraz progresja w czasie przedoperacyjnej chemioterapii systemowej stanowią podstawowe ograniczenia metody z uwagi na istotnie gorsze wyniki terapii (25). Dodatkowo w ocenie zaawansowania zmian w otrzewnej w przypadku raka jelita grubego powinna być stosowana skala PSDS (Peritoneal Surface Disease Severity score) (26), która poza wartością PCI zawiera informacje na temat typu histologicznego oraz obecności objawów. Wyliczenie wskaźnika PSDS opiera się o sumowanie wartości przypisanych do oceny skategoryzowanej wskaźnika PCI (PCI<10 – 1 punkt, PCI 10-20 – 3 punkty, PCI > 20 – 7 punktów), obecności objawów (brak objawów – 0 pkt., skąpoobjawowy przebieg – 1 pkt., objawy nasilone – 6 pkt.) oraz wyników oceny histopatologicznej (G1 lub G2 N0 - 1 pkt., G2 N1-N2 – 3 pkt., G3 lub obecność utkania sygnetowatokomórkowego – 9 pkt.). Do tak uzyskanej wartości punktów przypisano kategorie rokownicze, odpowiednio kategoria I: 1-4 punktów, II: 4-7 punktów, III: 8-10 punktów i IV: powyżej 10 punktów. Skalę PSDS przedstawia Tabela 2. W badaniach prospektywnych wykazano złe wyniki leczenia dla grupy IV, przy relatywnie korzystnych wynikach w pozostałych grupach chorych. Stąd poza ograniczeniem stosowania CRS i HIPEC u chorych z wysokim PCI powinno się ograniczyć stosowanie tej procedury do chorych z grup I-III wg PSDS.

Tabela 2 . Ocena wskaźnika PSDS (ang.:*Peritoneal Surface Disease Severity Score*)

Ocena kliniczna	PCI (na podstawie badań obrazowych lub ocenione w trakcie laparotomii)	Histologia guza
Brak objawów 0 pkt	PCI<10 1 pkt	G1 G2, N-, L-, V- 1 pkt
Objawy o średnim nasileniu 1 pkt	PCI 10-20 3 pkt	G2 N+ i/lub L+ i/lub V+ 3 pkt
Objawy o dużym nasileniu 6 pkt	PCI >20 7 pkt	Każdy G3 Każdy syngtetowatokomórkowy 9 pkt

Objawy o średnim nasileniu = niewielkie wodobrzusze, dobrze kontrolowane bóle brzucha, utrata masy ciała <10%

Objawy o dużym nasileniu = utrata masy ciała >10%, źle kontrolowane bóle brzucha, objawowe wodobrzusze, niedrożność

Wartość punktowa	Stopień zaawansowania wg PSDS
2-3	I
4-7	II
8-10	III
>10	IV

3.4. Rak jajnika. Pomimo, że 60-80% chorych na zaawansowanego raka jajnika odpowiada na wstępną chemioterapię opartą na cisplatynie, to u większości dochodzi do nawrotu choroby (u około 80% w postaci nawrotu śródtrzewnowego, a mediana przeżyć wynosi 12-25 miesięcy. Badania kohortowe i badania II fazy, głównie u chorych z nawrotem śródtrzewnowym po leczeniu systemowym pierwszej lub drugiej linii potwierdzają skuteczność CCRS+HIPEC. Odsetek przeżyć 5-letnich wynosi od około 16% do nawet ponad 50% (27-28), co jest istotnie lepsze od danych historycznych leczonych jedynie chemioterapią. Najczęściej stosowana chemioterapia dootrzewnowa obejmuje cisplatynę (+/- doksorubicyna) i taksany. Dostępne dane wskazują na wydłużenie przeżyć wolnych od nawrotu choroby po zastosowaniu CCRS+HIPEC, procedura ta powinna stanowić element leczenia skojarzonego z leczeniem systemowym, po CCRS + HIPEC niezbędne jest wdrożenie chemioterapii.(29)

W ostatnio opublikowanej serii 246 chorych leczonych z udziałem CCRS plus HIPEC w przypadki przetrwałych po leczeniu systemowym lub nawrotowych zmian śródtrzewnowych (pierwszy nawrót) w raku jajnika (2, 30) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 49 miesiące i wydaje się, że taka grupa chorych stanowi obecnie najlepsze wskazanie do zastosowania HIPEC pod warunkiem osiągnięcia CCR 0-1 (30-31). W związku z powyższym proponowane wskazania obejmują leczenie odległych wznów śródtrzewnowych raka jajnika po leczeniu chirurgicznym i systemowym, chorych z przetrwałymi zmianami po laparotomii zwiadowczej i następnej chemioterapii oraz leczenie nawrotowego raka jajnika z rozsiewem śródtrzewnowym u pacjentek platynowrażliwych (minimum rok od pierwotnej operacji, pierwszy nawrót choroby).

4. Wskazania zindywidualizowane lub będące przedmiotem badań do stosowania HIPEC

4.1. Rak żołądka. U 10-20% chorych kwalifikowanych do potencjalnie radykalnej resekcji, oraz u 20-50% chorych po resekcji raka żołądka stwierdza się rozsiew śródtrzewnowy. W większość badań chorych na raka żołądka poddanych CCRS + HIPEC obserwowano medianę przeżycia nie przekraczającą 15 miesięcy (2). U chorych na raka żołądka opublikowano badanie III fazy (32) porównujące wyłącznie leczenie chirurgiczne z CCRS + HIPEC u 68 chorych rozsiewem śródtrzewnowym, w którym stwierdzono istotne wydłużenie przeżyć całkowitych z 6,5 do 11 miesięcy w grupie poddanej HIPEC (13,5

miesiąca w grupie gdzie uzyskano CCR 0-1), szczególnie istotne w grupie ze zwiększonym wskaźnikiem PCI. W chwili obecnej wskazania do wykonywania HIPEC w tej grupie chorych powinny być starannie indywidualizowanej i ograniczone jedynie do grupy w grupie gdzie można uzyskać radykalną cytoredukcję CCR0, a wskaźnik PCI nie przekracza 6, szczególnie w grupie chorych po skutecznej chemioterapii neoadjuwantowej (33-34). Najczęściej stosowana jest mitomycyna C (+/- cisplatyna). Wskazania odnośnie profilaktycznej procedury HIPEC u chorych na raka żołądka o dużym ryzyku zrakowacenia otrzewnej nie są ostatecznie ustalone, jednak technikę tę można rozważać u chorych z dodatnim wynikiem badania cytologicznego płuczyn z jamy otrzewnej, gdyż meta-analiza badań wskazują na poprawę przeżyć chorych w takiej sytuacji klinicznej (35).

4.2. Również w rozsiewie śródtrzewnym **mięsaków tkanek miękkich jamy brzusznej** w przypadku możliwości radykalnego chirurgicznego usunięcia zmian śródtrzewnych (CCRS) i zastosowaniu HIPEC stwierdza się długoletnie przeżycia (36-37), jednak dane te są bardzo ograniczone i nie zaleca się stosowania HIPEC w rozsiewie mięsaków w jamie brzusznej z wyjątkiem skojarzonego leczenia desmoplastycznych nowotworów drobnookrągłokomórkowych (DSRCT, desmoplastic small round cell tumor), gdy można wykonać maksymalną CCRS (38).

5. Przeciwwskazania do stosowania HIPEC

Nie wykazano korzyści z zastosowania CCRS plus HIPEC w rozsiewie śródtrzewnym **raka piersi** i **GIST**, nie istnieją dane odnośnie raka trzustki (2).

Ustalone przeciwwskazania do zastosowania HIPEC stanowią: obecność przerzutów poza jamą otrzewnej, zły stan sprawności chorego, istotne choroby współistniejące, znaczne zaawansowanie miejscowe (wysoki >20 PCI z wyjątkiem *pseudomyxoma peritonei* lub zajęcie 5 z 6 regionów jamy brzusznej) – niemożność wykonania maksymalnej cytoredukcji (CCR<2), wiek > 70 lat, zły stan odżywienia, nieresekcyjne przerzuty do wątroby. Przeciwwskazania względne obejmują wskaźnik masy ciała (Body Mass Index; BMI)>40, stan po radioterapii na obszar miednicy, liczne wcześniejsze zabiegi w obrębie jamy brzusznej, cechy wielopoziomowej niedrożności przewodu pokarmowego, niedrożność dróg żółciowych lub moczowych, progresja po chemioterapii neoadjuwantowej.

Podsumowanie

Dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii, będąca uzupełnieniem doszczętej operacji cytoredukcyjnej może stanowić u wybranych chorych cenną opcję terapeutyczną w trudnej onkologicznie sytuacji jaką jest wieloogniskowy rozsiew nowotworowy do otrzewnej. Zastosowanie tej metody wymaga doświadczenia wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego (chirurg, onkolog kliniczny), a także zaplecza diagnostycznego i leczniczego (oddziału Intensywnej Opieki Medycznej) oraz dedykowanego systemu do perfuzji wraz z przeszkolonym personelem średnim. Kwalifikacja do tej terapii musi obejmować wielospecjalistyczną ocenę w formie pisemnej obejmującą minimum chirurgów/ginekologów onkologicznych oraz onkologów klinicznych. Powinno się prowadzić prospektywne obserwacje wyników terapii oraz kontrolę występowania powikłań po leczeniu.

Zgodnie z istniejącymi zaleceniami międzynarodowymi (1, 39) CCRS oraz HIPEC jest standardowo stosowany u chorych z przerzutami do otrzewnej raka jelita grubego lub raka jajnika gdy PCI < 20) oraz u chorych na międzybłoniaka lub śluzaka rzekomego otrzewnej.

Zindywidualizowane wskazania obejmują chorych na raka żołądka i DSRCT.

Piśmiennictwo:

1. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):128-33.
2. Elias D, Goere D, Dumont F, Honore C, Dartigues P, Stoclin A, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer* 2014;50(2):332-40.
3. Roviello F, Pinto E, Corso G, Pedrazzani C, Caruso S, Filippeschi M, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;102(6):663-70.
4. Ozols RF, Locker GY, Doroshov JH, Grotzinger KR, Myers CE, Young RC. Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res* 1979;39(8):3209-14.

5. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28(3):159-65.
6. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Deraco M. Cytoreductive surgery with selective versus complete parietal peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a controlled study. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1416-24.
7. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002;13(2):267-72.
8. Turaga K, Levine E, Barone R, Sticca R, Petrelli N, Lambert L, et al. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1501-5.
9. Sorensen O, Flatmark K, Reed W, Wiig JN, Dueland S, Giercksky KE, et al. Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in Pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(10):969-76.
10. Sugarbaker PH. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(12):573-83.
11. Mohamed F, Cecil T, Moran B, Sugarbaker P. A new standard of care for the management of peritoneal surface malignancy. *Curr Oncol* 2011;18(2):e84-96.
12. Symonides M, Łuniewska M, Fortuna M, Osuch B, Kowalska M, Kuśnierz J, et al. Uwagi praktyczne do śródoperacyjnej anestezji u pacjentów operowanych z zastosowaniem dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii-seria 60 przypadków. *Curr Gynecol Oncol* 2013;11(4):255-263.
13. Chua TC, Martin S, Saxena A, Liauw W, Yan TD, Zhao J, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (peritonectomy) at the St George Hospital peritoneal surface malignancy program. *Ann Surg* 2010;251(2):323-9.
14. Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6237-42.
15. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2702-13.
16. Alexander HR, Jr., Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Royal R, Hughes MS, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery* 2013;153(6):779-86.
17. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2449-56.
18. Sorensen O, Flatmark K, Reed W, Wiig JN, Dueland S, Giercksky KE, et al. Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2012.
19. Cole KL, Choudry HA, Jones HL, Goodell PP, Bartlett DL. Critical role of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of a patient with Pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol* 2012.
20. Roviello F, Caruso S, Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, De Stefano A, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic

intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg Oncol* 2011;20(1):e38-54.

21. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(24):4011-9.
22. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2426-32.
23. Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(6):509-15.
24. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3284-92.
25. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014.
26. Pelz JO, Stojadinovic A, Nissan A, Hohenberger W, Esquivel J. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2009;99(1):9-15.
27. Tentes AA, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri C. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol* 2012;2012:358341.
28. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113(2):315-25.
29. Śpiewankiewicz B, Osuch B, Kuśnierz J, Symonides M, Smorzewska M. Wstępna ocena przydatności dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii (HIPEC) u chorych z nowotworowym rozsiewem wewnątrztrzewnowym. *Curr Gynecol Oncol* 2013;11(1):33-41.
30. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, Gilly FN, Freyer G, Helm W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4052-8.
31. Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(8):970-5.
32. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18(6):1575-81.
33. Montori G, Coccolini F, Ceresoli M, Catena F, Colaianni N, Poletti E, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int J Surg Oncol* 2014;2014:912418.
34. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Ishibashi H, Mizumoto A, Miura M, et al. Effects of neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (bidirectional chemotherapy) for the

treatment of patients with peritoneal metastasis from gastric cancer. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:148420.

35. Roviello F, Caruso S, Neri A, Marrelli D. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(12):1309-16.

36. Salti GI, Ailabouni L, Undevia S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1410-5.

37. Baratti D, Pennacchioli E, Kusamura S, Fiore M, Balestra MR, Colombo C, et al. Peritoneal sarcomatosis: is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3220-8.

38. Hayes-Jordan A, Green HL, Lin H, Owusu-Agyemang P, Fitzgerald N, Arunkumar R, et al. Complete cytoreduction and HIPEC improves survival in desmoplastic small round cell tumor. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):220-4.

39. Trimble EL, Christian MC. National Cancer Institute-United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18 Suppl 1:26-8.