

Wstępna ocena przydatności dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii (HIPEC) u chorych z nowotworowym rozsiewem wewnątrztrzewnowym

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of patients with disseminated intraperitoneal malignancy: preliminary report

Предварительная оценка пригодности гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (HIPEC) у пациентов с диссеминированным раком органов брюшной полости

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

² Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Pełniący obowiązki kierownik: dr n. med. Małgorzata Symonides

³ Zakład Diagnostyki Obrazowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Urszula Grzesiakowska

Correspondence to: Prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Procedura HIPEC jest nową metodą leczenia w wybranych przypadkach nowotworów złośliwych narządu rodnego kobiety, stosowaną w populacji pacjentek z rozsiewem śródtrzewnowym. Procedura ta stanowi integralną część postępowania chirurgicznego, bowiem wykonuje się ją jednocześnie z zabiegiem radykalnej resekcji guza bądź cytoredukcji. Warunkiem przeprowadzenia procedury HIPEC jest usunięcie makroskopowych ognisk nowotworu o średnicy powyżej 5 mm. Zapewnia ono możliwość penetracji cytostatyków do otrzewnej i niszczenie przetrwałych komórek nowotworowych. Przedstawiono wstępną ocenę przydatności operacji cytoredukcyjnej połączonej z dootrzewnową chemioterapią perfuzyjną w warunkach hipertermii u 18 chorych na zaawansowanego raka jajnika, międzybłoniaka otrzewnej i rozsianego mięsaka macicy. W badanym materiale tylko w dwóch przypadkach operacja poprzedzająca HIPEC polegała na uwolnieniu zrostów i wycięciu pojedynczych wszczepów śródtrzewnowych o średnicy do 1 cm. U pozostałych pacjentek wykonano cytoredukcję o rozległym zakresie. Procedurę HIPEC u wszystkich pacjentek przeprowadzono metodą zamkniętą, po zakończonej operacji cytoredukcyjnej. Stosowane chemioterapeutyki to cisplatyna w dawce 75 mg/m² oraz adriamycyna w dawce 30 mg/m², które w zależności od rozpoznania podawane były jako monoterapia lub chemioterapia dwulekowa. W przebiegu pooperacyjnym dominującym powikłaniem, występującym u ponad 83% pacjentek, były nudności oraz wymioty o różnym stopniu nasilenia. Do chwili obecnej procedura HIPEC nie znalazła stałego miejsca w leczeniu raka jajnika, zarówno ze względu na konieczność wyposażenia w odpowiedni sprzęt i jednorazowe zestawy drenów, jak i, przede wszystkim, brak jednoznacznie sprecyzowanego, optymalnego dla pacjentki, terminu jej wykonania. Nie rozstrzygnięto, czy ten optymalny moment to zakończenie pierwszej linii chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej czy też nawrót choroby po kolejnym rzucie leczenia. Warunkiem niezbędnym wdrożenia dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii jest maksymalna cytoredukcja masy nowotworu. Na podstawie wstępnych doświadczeń można stwierdzić, że procedura HIPEC jest cennym uzupełnieniem uznanych w onkologii metod postępowania, pod warunkiem właściwej, wielodyscyplinarnej kwalifikacji do zabiegu.

Słowa kluczowe: chemioterapia perfuzyjna dootrzewnowa w warunkach hipertermii (HIPEC), rak jajnika, rak otrzewnej, rozsiew śródtrzewnowy

Summary

HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) is a novel therapeutic modality implemented in selected cases of genital malignancies in the females, mainly in patients with intraperitoneal cancer dissemination. The procedure is an integral part of surgical treatment, because it is done during radical tumor excision or cytoreductive surgery. A prerequisite for HIPEC is excision of all visible tumor foci of over 5 mm. This facilitates penetration of cytostatics to the peritoneum and destruction of persisting viable cancer cells. We present preliminary assessment of effectiveness of cytoreductive surgery combined with intraperitoneal perfusion chemotherapy under hyperthermia in 18 patients with late-stage ovarian cancer, peritoneal mesothelioma and disseminated uterine sarcoma. In our material, in 2 cases only surgery preceding HIPEC consisted in freeing of adhesions and excision of isolated intraperitoneal implants of less than 1 cm. All other patients underwent extensive cytoreduction. In all cases, the HIPEC procedure was performed by closed technique after completion of cytoreductive surgery. Cytostatics used included cisplatin (75 mg/m²) and adriamycin (30 mg/m²), which, depending on diagnosis, were administered alone or combined. After surgery, the predominating complication experienced by over 83% of the patients were nausea and vomiting of varying severity. To date, HIPEC procedure has not won a secure position in the treatment of ovarian cancer, both due to required proper equipment and disposable sets of drains, but mainly because of lack of unequivocally defined and optimal for a particular patient timing of execution. It has not been settled, whether such an optimal moment is completion of first-line adjuvant or neoadjuvant chemotherapy or recurrence of disease after another line of treatment. An indispensable prerequisite for implementation of intraperitoneal chemotherapy is maximal cytoreduction of tumor mass. Based on initial experiences we may state that the HIPEC procedure is a valuable adjunct for other established therapeutic modalities in oncology on the condition of proper, multidisciplinary qualification for the procedure.

Key words: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), ovarian cancer, peritoneal cancer, intraperitoneal tumor spread

Содержание

Процедура HIPEC является новым методом лечения в отдельных случаях гинекологических раков женщин, применяемым в популяции пациенток с диссеминированным раком органов брюшной полости. Эта процедура является неотъемлемой частью хирургической процедуры, поскольку выполняется одновременно с процедурой радикальной резекции либо циторедукции. Условием проведения процедуры HIPEC является удаление макроскопических очагов опухоли диаметром более 5 мм. Это обеспечивает возможность проникновения цитостатиков в брюшную полость и уничтожение выживших опухолевых клеток. В статье представлена предварительная оценка пригодности циторедуктивной хирургии в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией у 18 пациентов с распространенным раком яичника, мезотелиомы брюшной полости и метастатических саркомы матки. В исследуемом материале только в двух случаях операция, предшествующая HIPEC, заключалась в освобождении сращений и удалении отдельных внутрибрюшных очагов диаметром 1 см. У остальных больных, проведена циторидукция широкой степени. Процедура HIPEC у всех пациенток проведена закрытым методом, после законченной циторидукционной операции. Применяемые химиотерапевтические средства это цисплатин в дозе 75 мг/м², а также адриамицин в дозе 30 мг/м², которые в зависимости от распознавания назначались в качестве монотерапии или двухкомпонентной химиотерапии. В послеоперационный период доминирующим осложнением, выступившим в свыше 83% пациенток, была тошнота и рвота разной степени интенсивности. До этого времени процедура HIPEC не нашла постоянного применения в лечении рака яичника, как из-за необходимости оснастки в соответствующее оборудование и одноразовые наборы дренажей, так и, прежде всего, из-за отсутствия однозначно определенного, оптимального для пациентки, времени ее проведения. Нет однозначного ответа, будет ли этим оптимальным моментом завершение первой линии адьювантной или неадьювантной химиотерапии или рецидив после второй линии лечения. Необходимым условием для реализации внутрибрюшинной химиотерапии в гипертермии является максимальная циторедукция массы опухоли. На основании предварительных экспериментов можно сделать вывод, что процедура HIPEC является ценным дополнением признанных в онкологической практике методов, при условии соответствующего, междисциплинарного направления на процедуру.

Ключевые слова: гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (HIPEC), рак яичников, перитонеальный рак, внутрибрюшинное распространение

WSTĘP

Głównym celem leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika jest chirurgiczna, a następnie systemowa cytoredukcja zmian nowotworowych do stanu minimalnej choroby resztkowej lub choroby mikroskopowej. Nowoczesna chirurgiczna cytoredukcja oraz chemioterapia uzupełniająca, wdrażana we wczesnym okresie pooperacyjnym, sprawiły, że pięcioletnie przeżycia chorych przekraczają 80% w stopniu I i II oraz 40% w stopniu III i IV klinicznego zaawansowania wg FIGO⁽¹⁻³⁾. Maksymalna operacja cytoredukcyjna pozwala na uzyskanie długotrwałej remisji, trwającej 60 miesięcy, nawet u ponad 40% leczonych⁽⁴⁾, jednak u większości pacjentek obserwowany jest nawrót choroby. Dootrzewnowa perfuzyjna chemioterapia w warunkach hipertermii (HIPEC) jest uznaną na świecie, nowoczesną metodą leczenia rozsiewu śródtrzewnowego wybranych nowotworów złośliwych⁽⁵⁻⁸⁾. Procedura ta stanowi integralną część postępowania chirurgicznego, bowiem wykonuje się ją jednocześnie z zabiegiem radykalnej resekcji guza bądź cytoredukcji. Warunkiem przeprowadzenia procedury HIPEC jest usunięcie makroskopowych ognisk nowotworu o średnicy powyżej 5 mm. Zapewnia ono możliwość penetracji cytostatyków do otrzewnej i niszczenie przetrwałych komórek nowotworowych. Dodatkowo sama hipertermia w większym stopniu uszkadza komórki nowotworowe niż zdrowe. W podwyższonej temperaturze wzrasta ciśnienie śródmiąższowe, co ułatwia penetrację chemioterapeutyków do tkanki zmienionej rozrostowo i zwiększa cytotoxyczność niektórych leków. HIPEC znacznie przewyższa skutecznością dożylne stosowanie chemioterapeutyków, ze względu na ich wielokrotnie wyższe stężenie w jamie otrzewnej (dla pochodnych platyny 20-krotnie). Korzystne wydaje się również stosowanie leczenia systemowego po bezpośrednim usunięciu zmian chorobowych, w tym zrostów, jeszcze przed rozpoczęciem procesu gojenia, co zapewnia lepszą penetrację cytostatyków. W 2007 roku ustalono podstawowe wskazanie do HIPEC, którym jest rozsiew śródtrzewnowy w przebiegu złośliwych nowotworów: jelita grubego, wyrostka robaczkowego, żołądka, nabłonkowego raka jajnika, mięsaków macicy oraz śluzaka i śródbłonika otrzewnej⁽⁹⁾. Leczenie to prowadzi do zwiększenia odsetka częściowych i całkowitych odpowiedzi, a także poprawia odległe wyniki (wzrost odsetka wielomiesięcznych przeżyć)⁽⁶⁾. U chorych na zaawansowanego śródbłonika otrzewnej i rzekomego śluzaka otrzewnej cytoredukcja połączona z zabiegiem HIPEC jest postępowaniem z wyboru, pozwalającym na uzyskanie od 40% do ponad 60% przeżyć pięcioletnich^(6,8,10). Wydaje się, iż wyniki w znacznej mierze zależą od zakresu i doszczętności operacji cytoredukcyjnej poprzedzającej dootrzewnową chemioterapię. Rozsiew śródtrzewnowy to najczęstszy objaw zaawansowanej choroby w przypadkach nowotworów złośliwych narządów płciowych kobiecych,

INTRODUCTION

The primary goal in the treatment of patients with late-stage ovarian cancer is surgical and then systemic cytoreduction of cancer lesions, reducing them to the state of minimal residual disease or microscopic disease. With modern surgical cytoreduction and adjuvant chemotherapy starting shortly after surgery, 5-year survival rates of patients at FIGO stages I and II exceed 80% and at FIGO stages III and IV – 40%⁽¹⁻³⁾. Maximal cytoreductive surgery results in long-term remission, reaching 60 months in over 40% of patients treated⁽⁴⁾, but most patients experience a recurrence. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a widely recognized, modern technique used to treat intraperitoneal spread of selected malignant tumors⁽⁵⁻⁸⁾. The procedure constitutes an integral component of surgical management, as it is performed concomitantly with radical tumor excision or cytoreduction. A prerequisite for HIPEC is elimination of all visible tumor foci of over 5 mm. This ensures penetration of cytostatics to the peritoneum and destruction of residual tumor cells. Furthermore, hyperthermia alone is more deleterious for cancer cells than for normal ones. Elevated temperature causes an increase of interstitial pressure, thus facilitating penetration of cytostatics into proliferating tissues and increases cytotoxicity of some drugs. HIPEC by far surpasses the effectiveness of intravenously administered cytostatic agents due to their several-fold higher concentration in the peritoneal cavity (20-fold for platinum derivatives). Beneficial appears also starting systemic treatment directly after tumor debulking and liberation of adhesions, even before initiation of the healing process, thereby ensuring a better penetration of cytostatics. Main indications for HIPEC were established in 2007 and include intraperitoneal spread of malignant tumors, e.g. of large bowel, appendix, stomach, epithelial ovarian cancer, uterine myoma and peritoneal myxoma and mesothelioma⁽⁹⁾. This treatment results in improved rates of partial and complete responses to treatment and better late outcomes (higher rate of several months' long survival)⁽⁶⁾. In patients with late-stage peritoneal mesothelioma and pseudomyxoma, cytoreduction combined with the HIPEC procedure is the treatment of choice, resulting in a 5-year survival rates from 40 to over 60%^(6,8,10). It appears that treatment outcomes depend largely on scope and quality of cytoreductive surgery preceding intraperitoneal chemotherapy. Intraperitoneal spread is the commonest symptom of a far-advanced disease in cases of genital malignancy in the females and very characteristic for ovarian cancer. Presence of numerous tumor implants on the surface of parietal and visceral peritoneum is a sign of late-stage disease and is an ominous prognostic factor. The treatment of choice in such cases is palliative systemic chemotherapy with effectiveness rate estimated at about 30%⁽¹¹⁾. Literature data concerning

patognomiczny dla raka jajnika. Obecność licznych wszczepów na powierzchni otrzewnej ściennej i trzewnej świadczy o znacznym zaawansowaniu choroby i jest złym czynnikiem prognostycznym. Metodą leczenia z wyboru w tych przypadkach jest paliatywna systemowa chemioterapia, której skuteczność ocenia się na około 30%⁽¹¹⁾. Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania HIPEC jednocześnie z operacją cytoredukcyjną u chorych na zaawansowanego bądź nawrotowego raka jajnika obejmują wyniki badań kohortowych i badań II fazy^(1,3,11). Przyczyną jest najprawdopodobniej brak możliwości doboru jednorodnych grup pacjentek. Niemniej prezentowany odsetek przeżyć trzy- i pięcioletnich jest spektakularny i wynosi odpowiednio 82% i 57%^(12,13). Wyniki te są istotnie statystycznie lepsze od uzyskiwanych w populacji chorych na raka jajnika, u których stosowano standardową chemioterapię dożylną i dootrzewną bez hipertermii. Jednym z istotnych warunków uzyskania tak wysokiego odsetka przeżycia jest wnikliwa kwalifikacja chorych do procedury HIPEC. Decyzja o podjęciu leczenia tą metodą powinna być podejmowana przez zespół doświadczonych specjalistów z zakresu ginekologii onkologicznej, chirurgii onkologicznej oraz anestezjologii.

CEL PRACY

Celem pracy była wstępna ocena przydatności procedury HIPEC u chorych na zaawansowanego raka jajnika, międzybłonniaka otrzewnej oraz rozsianego mięsaka macicy.

MATERIAŁ I METODY

Materiał badawczy stanowiło 18 pacjentek z rozsiewem śródtrzewnym nowotworu złośliwego, u których w okresie od maja do listopada 2012 roku w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie przeprowadzono operacje cytoredukcyjne połączone z procedurą HIPEC. W grupie tej 16 pacjentek chorowało na raka jajnika. U 1 chorej wskazaniem do zabiegu był mięsak podścieliskowy macicy, u kolejnej – złośliwy międzybłonniak otrzewnej. Mediana wieku wynosiła 57 lat (17–71). U wszystkich chorych procedurę HIPEC poprzedzały operacje cytoredukcyjne oraz leczenie systemowe. Średni czas trwania choroby do zabiegu wynosił 36 miesięcy (mediana 30,5, zakres 4–100 miesięcy).

Procedurę HIPEC przeprowadzono przy pomocy urządzenia Performer HT firmy RanD oraz systemu oryginalnych drenów jednorazowego użycia tej samej produkcji. Zabiegi operacyjne były wykonywane w znieczuleniu ogólnym z rozszerzonym monitorowaniem hemodynamicznym metodą termodylucji przepłucnej. Stosowane chemioterapeutyki to cisplatyna w dawce 75 mg/m² oraz adriamycyna w dawce 30 mg/m², które w zależności od rozpoznania były podawane jako monoterapia lub chemioterapia dwulekowa. U pacjentek chorych na raka

use of HIPEC concomitantly with cytoreductive surgery in patients with late-stage or recurrent ovarian cancer encompass results of cohort and phase II trials^(1,3,11). This is most probably caused by inability to recruit homogenous groups of patients. Nevertheless, reported 3- and 5-year survival rates are spectacular and amount to 82% and 57%, respectively^(12,13). These results are in fact significantly superior to those obtained among ovarian cancer patients treated by standard intravenous and intraperitoneal chemotherapy without hyperthermia. An important prerequisite for obtaining such a high survival rate is a careful selection of patients for HIPEC procedure. The decision about implementation of this therapeutic modality should be made by a team of experienced specialists in the field of gynecologic oncology, oncologic surgery and anesthesiology.

AIM OF THE PAPER

The purpose of this paper was preliminary evaluation of effectiveness of HIPEC procedure in the treatment of patients with late-stage ovarian cancer, peritoneal mesothelioma and disseminated uterine sarcoma.

MATERIAL AND METHODS

The study included 18 patients with intraperitoneal dissemination of a malignant tumor, treated since May thru November 2012 at the Department of Oncological Gynecology of the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw by cytoreductive surgery combined with HIPEC. In this group, 16 patients were affected by ovarian cancer, in 1 case indication for surgery was stromal sarcoma of the uterus and in 1 – malignant peritoneal mesothelioma. Patients' median age was 57 years (range: 17–71). In all cases, HIPEC was preceded by cytoreductive surgery and systemic treatment. Mean duration of disease prior to the procedure was 36 months (median: 30.5, range: 4–100 months).

HIPEC was carried out using the Performer HT equipment (RanD) and a system of original disposable drains from the same manufacturer. Surgery was performed under general anesthesia with expanded hemodynamic monitoring using the transpulmonary thermodilution technique. Chemotherapeutics used included cisplatin (75 mg/m²) and adriamycin (30 mg/m²) and depending on diagnosis were administered alone or as two-agent chemotherapy. Patients with ovarian cancer received cisplatin in monotherapy. Adriamycin only was administered in cases of intraperitoneal spread of sarcoma, while both cytostatics combined were used in cases of malignant peritoneal mesothelioma. Intraperitoneal perfusion with cytostatics was performed under hyperthermic conditions at 42°C. All patients received also systemic chemotherapy (3–6 consecutive cycles).

jajnika stosowano cisplatynę w monoterapii. Wskazaniem do podawania wyłącznie adriamycyny był śródtrzewnowy rozsiew mięsaka, oba chemioterapeutyki zastosowano w przypadku złośliwego międzybłoniaka otrzewnej. Perfuzja dootrzewnowa cytotatyków odbywała się w warunkach hipertermii wynoszącej 42°C. U wszystkich pacjentek kontynuowano chemioterapię systemową (od 3 do 6 kolejnych kursów).

WYNIKI

Warunkiem przeprowadzenia procedury HIPEC jest pozostawienie w jamie otrzewnowej, po operacji, masy nowotworu nieprzekraczającej 5 mm i uzyskanie jak najniższego indeksu PCI (*peritoneal carcinomatosis index*). Skala ta określa zarówno wielkość przerzutów w otrzewnej, jak i ich umiejscowienie. Zgodnie z nią musi być oceniona wielkość przerzutów wewnątrztrzewnowych (Lesion Size L-S od 0,5 do 5 cm) w określonych okolicach jamy brzusznej, którą w sposób umowny podzielono na 13 obszarów. W zależności od wielkości zmiany przyznaje się od 1 do 3 punktów, maksymalna liczba wynosi 39 (13 × 3)⁽¹⁴⁾. W badanym materiale tylko w dwóch przypadkach operacja poprzedzająca HIPEC polegała na uwolnieniu zrostów i wycięciu pojedynczych wszczepów śródtrzewnowych o średnicy do 1 cm. U pozostałych pacjentek przeprowadzono cytoredukcję o rozległym zakresie. Radykalne, zmodyfikowane wycięcie macicy z przydatkami wykonano u ponad 27% chorych, resekcje jelita grubego – u ponad 72%, a częściowe usunięcie otrzewnej – u 77% operowanych. Pozostałe przeprowadzone procedury chirurgiczne to: resekcja śledziony, ogona trzustki, jelita cienkiego, sieci większej, wycięcie pęcherzyka żółciowego oraz wyrostka robaczkowego.

Procedurę HIPEC u wszystkich pacjentek przeprowadzono metodą zamkniętą. Po zakończonej operacji cytoredukcyjnej wyprowadzano z jamy otrzewnowej od 4 do 5 drenów, a powłokę brzuszną szczelnie zamykano w sposób warstwowy. Czas trwania perfuzji wynosił od 78 do 128 minut (mediana 100,5). Różnice długości trwania perfuzji uwarunkowane były, innym dla każdej pacjentki, czasem uzyskania warunków hipertermii w jamie otrzewnowej. Czas cyrkulacji chemioterapeutyku wynosił 60 minut dla cisplatyny i 90 minut dla adriamycyny. Wartości te zależą od możliwości wystąpienia nasilonych działań toksycznych stosowanych leków, w przypadku wydłużenia czasu perfuzji. U ponad 44% chorych cała procedura trwała krócej niż 90 minut, a u 33% leczonych ponad 110 minut (tabela 2).

U ponad 88% chorych wykonano rozległe operacje cytoredukcyjne, które wiążą się z wysokim ryzykiem powikłań śród- i pooperacyjnych. W badanej grupie u 1 chorej (5,5%) stwierdzono i zaopatrzone śródoperacyjne uszkodzenie moczowodu. W przebiegu pooperacyjnym dominującym powikłaniem, występującym u ponad 83% pacjentek, były nudności oraz wymioty o różnym stopniu

RESULTS

A prerequisite for implementation of HIPEC is postoperative residual tumor of less than 5 mm in the peritoneal cavity and peritoneal carcinomatosis index (PCI) as low as possible. The PCI scale addresses both size of metastases in the peritoneum and their location. It requires evaluation of size of intraperitoneal metastases (lesion size, LS) graded from 0.5 to 5 cm at definite locations of the abdominal cavity, which has been arbitrarily subdivided into 13 areas. Depending on size of a lesion at a particular location, a score of 1–3 points is attributed, with the maximum score being 39 (13 × 3)⁽¹⁴⁾. In our material, in only 2 cases surgery preceding HIPEC consisted in freeing adhesions and excision of isolated intraperitoneal implants of less than 1 cm. All other patients underwent extensive cytoreduction. Radical modified hysterectomy with adnexectomy was performed in over 27% of the patients, colectomy – in over 72%, and partial excision of the peritoneum – in 77% of them. Other surgical procedures included: splenectomy, pancreatectomy, excision of the small bowel and greater omentum, cholecystectomy and appendectomy.

All HIPEC procedures were performed by the closed technique. After completion of cytoreductive surgery, 4–5 drains were placed in the peritoneal cavity and abdominal integument was closed in layers. Perfusion lasted for 78 to 128 minutes (median: 100.5). Differences in duration of perfusion were associated with inter-patient differences in time required to obtain hyperthermic

Rodzaj procedury <i>Type of procedure</i>	Liczba pacjentek – n (%) <i>Number of patients (%)</i>
Histerektomia ± adnektomia <i>Hysterectomy ± adnexectomy</i>	5 (27,7)
Resekcja jelita grubego <i>Colectomy</i>	13 (72,2)
Częściowa resekcja otrzewnej <i>Partial excision of the peritoneum</i>	14 (77,7)
Resekcja jelita cienkiego <i>Small bowel excision</i>	2 (11,1)
Resekcja śledziony <i>Splenectomy</i>	3 (16,6)
Resekcja ogona trzustki <i>Partial pancreatectomy</i>	2 (11,1)
Cholecystektomia <i>Cholecystectomy</i>	1 (5,5)
Resekcja sieci większej <i>Excision of the greater omentum</i>	6 (33,3)
Limfadenektomia <i>Lymphadenectomy</i>	2 (11,1)
Appendektomia <i>Appendectomy</i>	2 (11,1)

Tabela 1. Zakres zabiegów chirurgicznych poprzedzających HIPEC
Table 1. Scope of surgical procedures preceding HIPEC

nasilenia. Zaburzenia elektrolitowe, wymagające do-
 żylnej suplementacji, odnotowano u ponad 55% lecz-
 nych. U 1 chorej rozpoznano pooperacyjne zakażenie
 dróg moczowych, które skutecznie leczono antybioty-
 kiem (tabela 3).

Czas pobytu w szpitalu po operacji w badanej grupie
 wahał się od 8 do 13 dni (mediana 8). Większość – po-
 nad 88% pacjentek – przebywała w szpitalu nie dłużej
 niż 9 dni. W przypadku 2 chorych wydłużona hospita-
 lizacja do 13 dni uwarunkowana była leczeniem powi-
 kłań (tabela 3).

U wszystkich chorych po upływie 3–4 tygodni od zabie-
 gu rozpoczynano leczenie systemowe, z założeniem po-
 dania 6 kursów.

Czas obserwacji chorych od wykonania pierwszej procedu-
 ry HIPEC obejmuje 10 miesięcy. Spośród 18 opero-
 wanych chorych nadal w obserwacji pozostaje 17. Jed-
 na pacjentka zmarła 3 miesiące po operacji, w wyniku
 masywnej progresji choroby nowotworowej. Pozostałe
 chore, w zależności od czasu, jaki upłynął od procedu-
 ry HIPEC, podzielono na trzy grupy. Grupę 1. stanowią
 pacjentki pozostające w obserwacji 10–8 miesięcy, grupę
 2. – chore obserwowane 7–5 miesięcy, grupę 3. – chore,
 u których czas obserwacji wynosi 4 miesiące. Do chwi-
 li obecnej u 2 chorych z grupy 1. rozpoznano progresję
 choroby, 7 oraz 9 miesięcy od operacji. W obu przypad-
 kach prowadzona jest kolejna linia leczenia systemowego.
 Pozostałe chore poddane są ścisłej obserwacji (tabela 4).

OMÓWIENIE

Nawrotowy rak jajnika należy do chorób przewlekłych.
 Wyniki leczenia nie są zadowalające. Pomimo stale poja-
 wiających się nowych leków w dalszym ciągu miarą suk-
 cesu terapeutycznego jest jedynie czas wolny od choroby
 i odsetek przeżyć trzy- lub pięcioletnich. Jedną z możli-
 wości poprawy tych wyników jest jednoczasowe łączenie
 metod leczniczych, w zakresie niewpływającym na obni-
 żenie jakości życia chorych. Dootrzewnowa chemiotera-
 pia w warunkach hipertermii (HIPEC) przeprowadzona

Parametry <i>Parameter</i>	Liczba pacjentek – n (%) <i>Number of patients (%)</i>
Czas trwania procedury HIPEC (Me = 100,5 min, 75–128) <i>Duration of procedure (Me = 100,5 min, 75–128)</i>	
< 90 min	8 (44,4)
90–110 min	4 (22,2)
> 110 min	6 (33,3)
Czas trwania chemioterapii <i>Duration of chemotherapy</i>	
60 min	16 (88,9)
90 min	2 (11,1)

Tabela 2. Wybrane parametry procedury HIPEC
 Table 2. Selected parameters of the HIPEC procedure

conditions in the peritoneal cavity. Duration of cyto-
 static circulation was 60 minutes for cisplatin and 90 minutes
 for adriamycin. These values depend on risk of develop-
 ment of severe adverse effects of administered drugs as-
 sociated with longer perfusion time. In over 44% of the
 patients, the entire procedure lasted less than 90 minutes
 and in 33% – over 110 minutes (table 2).

Over 88% of the patients underwent extensive cyto-
 reductive surgery, associated with a high risk of intra- and
 postoperative complication rate. In this group, one case
 (5.5%) of intraoperative ureter laceration and repair has
 occurred. In the postoperative course, the predominating
 complication seen in over 83% of women, were nausea
 and vomiting of varying severity. Electrolyte disorders,
 necessitating intravenous supplementation, were notices
 in over 55% of the patients. Postoperative urinary tract in-
 fection developed in one case and was successfully treat-
 ed with antibiotic (table 3).

In our material, hospitalization time after surgery ranged
 from 8 to 13 days (median: 8). Most (over 88%) of the pa-
 tients stayed in hospital not longer than 9 days. In 2 cas-
 es, prolonged hospitalization (to 13 days at most) result-
 ed from treatment of complications (table 3).

Three to four weeks after surgery, all patients entered sys-
 temic treatment protocol (application of 6 chemothera-
 py courses).

Follow-up time since the first HIPEC procedure encom-
 passes 10 months. Out of 18 patients operated on, 17 re-
 main in observation. One patient died 3 months after
 surgery as a result of a massive progression of her malig-
 nancy. Other patients, depending on time elapsing since
 HIPEC, were subdivided into 3 subgroups. Group 1 in-
 cluded patients followed-up for 10–8 months, group 2 –
 those followed-up for 7–5 months, and group 3 – those
 followed-up for 4 months or less. To date, disease pro-
 gression has been documented in 2 patients from the first

Powikłania <i>Type of complication</i>	Liczba pacjentek – n (%) <i>Number of patients (%)</i>
Śródoperacyjne <i>Intraoperative</i>	
Przecięcie moczowodu* <i>Transection of the ureter*</i>	1 (5,5)
Pooperacyjne <i>Postoperative</i>	
Nudności/wymioty <i>Nausea/vomiting</i>	15 (83,3)
Zaburzenia elektrolitowe <i>Electrolyte disturbances</i>	10 (55,6)
Zakażenie dróg moczowych <i>Urinary tract infection</i>	1 (5,5)
* Zaopatrzone śródoperacyjnie. * <i>Intraoperative repair.</i>	

Tabela 3. Powikłania
 Table 3. Complications

Czas obserwacji od HIPEC (miesiące) <i>Follow-up after HIPEC (months)</i>	Liczba pacjentek <i>Number of patients</i>	CR	Progresja <i>Disease progression</i>	Zgon <i>Death</i>
10–8	7	5	2	-
7–5	7	6	-	1
4	4	4	-	-
łącznie <i>Total</i>	18	15	2	1

Tabela 4. Wstępne wyniki leczenia

Table 4. Preliminary treatment outcomes

po operacji cytoredukcyjnej to połączenie leczenia chirurgicznego, chemioterapii i hipertermii. Po raz pierwszy procedurę HIPEC przeprowadził w 1979 roku John Spratt u mężczyzny chorego na międzybłoniaka otrzewnej⁽¹⁵⁾. Dane na temat zastosowania HIPEC w ginekologii onkologicznej pochodzą przede wszystkim z doniesień dotyczących zastosowania tej metody w leczeniu nawrotowego raka jajnika^(2,5,16–19). Pierwsza publikacja dokumentująca zastosowanie HIPEC u pacjentki chorej na raka jajnika pochodzi z 1994 roku⁽²⁰⁾. Wśród dostępnych doniesień na ten temat w ostatnich 18 latach nie ma wyników badań randomizowanych prowadzonych w jednolitych grupach pacjentek^(1–3,5,7,11,12,16–18,20). Obecnie w trakcie są dwa wieloośrodkowe randomizowane badania w Holandii u chorych po leczeniu neoadjuwantowym oraz we Francji wśród pacjentek z chorobą nawrotową⁽⁴⁾. Oczywiście procedura HIPEC nie unieważnia obowiązujących standardów postępowania – jest skutecznym połączeniem dostępnych metod leczenia onkologicznego. Do chwili obecnej HIPEC nie znalazła stałego miejsca w leczeniu raka jajnika, zarówno ze względu na konieczność wyposażenia w odpowiedni sprzęt i jednorazowe zestawy drenów, jak i, przede wszystkim, brak jednoznacznie sprecyzowanego, optymalnego dla pacjentki, terminu jej wykonania. Nie rozstrzygnięto, czy ten optymalny moment to zakończenie pierwszej linii chemioterapii adiuwantowej lub neoadjuwantowej czy też nawrót choroby po kolejnym rzucie leczenia. Warunkiem niezbędnym wdrożenia dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii jest maksymalna cytoredukcja masy nowotworu. Pozostawienie zmian mniejszych niż 5 mm wpływa na znamienne wydłużenie czasu remisji. Biorąc pod uwagę obowiązujący „złoty standard” postępowania u pacjentek z pierwotnym rozpoznaniem raka jajnika, czyli operację cytoredukcyjną z następową chemioterapią systemową według schematu paklitaksel z preparatami platyny, w naszym badaniu zdecydowaliśmy się rekrutować pacjentki wyłącznie wśród chorych, które przebyły już leczenie operacyjne i co najmniej jedną linię chemioterapii. Także w dostępnym piśmiennictwie, obejmującym około 30 doniesień na temat zastosowania HIPEC w leczeniu raka jajnika, tylko jedna praca dotyczy pierwotnego

group, 7 and 9 months after surgery. In both cases, second-line systemic treatment has been instituted. Other patients remain under close observation (table 4).

DISCUSSION

Recurrent ovarian cancer is a chronic disease. Treatment outcomes are generally poor. Despite novel agents appearing continuously on the market, a measure of therapeutic success are still disease-free survival and 3- or 5-year survival rates. A possible way to improve these results is to combine available therapies to the extent not compromising the patients' quality of life. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy performed after cytoreductive surgery combines surgical treatment, chemotherapy and hyperthermia. For the first time it was used by John Spratt in 1979 in a man with peritoneal mesothelioma⁽¹⁵⁾. Data concerning the use of HIPEC in gynecologic oncology originate mainly in reports focusing on use of HIPEC in recurrent ovarian cancer^(2,5,16–19). The first publication documenting the use of HIPEC in a patient with ovarian cancer dates back to 1994⁽²⁰⁾. Available papers concerning this issue appearing over the past 18 years do not present results of randomized trials encompassing homogenous groups of patients^(1–3,5,7,11,12,16–18,20). At present, two multicenter randomized trials are underway, one recruiting patients after neoadjuvant treatment (in the Netherlands) and one among patients with recurrent disease (in France)⁽⁴⁾. Certainly, the HIPEC procedure does not negate hitherto valid therapeutic standards, being an effective combination of available oncologic therapeutic modalities. To date, however, HIPEC has not become an established technique in the treatment of ovarian cancer, both requiring appropriate equipment and disposable sets of drains and, first and foremost, lacking of reliably defined timing, that would be optimal for the patient. It has not been settled, whether this optimal moment corresponds to completion of first-line adjuvant or neoadjuvant chemotherapy, or rather to recurrence of disease after another line of treatment. A necessary prerequisite for implementation of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is as radical as possible reduction of tumor mass. Residual tumor implants of less than 5 mm do not affect significantly the time of remission. Taking into account currently valid “golden standard” of management of patients with primary diagnosis of ovarian cancer, i.e. cytoreductive surgery with subsequent systemic paclitaxel- and platinum-based chemotherapy protocol, in our study we decided to recruit patients exclusively among patients who have already been operated on and received at least first line chemotherapy. In the available literature encompassing about 30 reports on the role of HIPEC in the treatment of ovarian cancer, one paper only focuses on primary treatment⁽²⁰⁾. An indispensable qualification criterion, confirmed also by the literature, is good overall condition of the patient, age not exceeding 70 and presence

leczenia⁽²⁰⁾. Niezbędnym warunkiem kwalifikacji, także potwierdzanym w literaturze, jest dobry stan ogólny chorej, wiek nieprzekraczający 70 lat, obecność potencjalnie resekcyjnych zmian chorobowych wyłącznie w jamie otrzewnowej⁽¹⁹⁾. Ogniska raka w węzłach chłonnych zaotrzewnowych, miąższu wątroby lub przerzuty odległe poza jamę otrzewnową stanowiły kryterium wykluczające. Złożone procedury i długi czas trwania operacji wymaga wnikliwego, specjalistycznego monitorowania stanu chorej przez zespół anestezjologiczny i jest to kolejny element warunkujący właściwy przebieg i bezpieczne prowadzenie chorych w trakcie operacji i bezpośrednio po zabiegu. W naszym ośrodku zasadą stała się kwalifikacja zespołowa z udziałem ginekologów onkologów, chirurga onkologa oraz lekarzy radiologów i anestezjologów. Wydaje się, że realizacja powyższych założeń pozwoliła nam na minimalizację liczby powikłań zarówno śródoperacyjnych, jak i tych występujących we wczesnym okresie pooperacyjnym. W naszym materiale powikłania śródoperacyjne obserwowano u jednej pacjentki, co stanowi 5,5% leczonych; powikłania okresu pooperacyjnego, głównie nasilone nudności i okresowe wymioty, dotyczyły ponad 83% leczonych. W dostępnych doniesieniach odsetek poważnych powikłań waha się od 14 do 36%^(8,11,12,16,21), a zgony odnotowano nawet u 12% chorych^(8,11,12,16,21,22).

W naszym materiale u ponad 88% chorych procedura HIPEC poprzedzona była rozległą, wielonarządową, wtórną operacją cytoredukcyjną, podobny zakres leczenia relacjonowany jest także w większości doniesień^(1-3,5-22). Skuteczność procedury to nie tylko wynik rozległości operacji zmniejszającej masę nowotworu, ale również suma i ciężkość powikłań związanych z procedurą chirurgiczną i stosowaną chemioterapią. Mają one bezpośredni wpływ na uzyskiwane wyniki leczenia. W badaniu Roviella i wsp.⁽²¹⁾ odsetek pięcioletnich przeżyć wyniósł 71% w grupie chorych, u których po operacji cytoredukcyjnej nie pozostawiono zmian makroskopowych. Przy zmianach większych niż 2,5 mm czas przeżycia 100% leczonych nie przekraczał 48 miesięcy. Podobne wyniki uzyskiwali także inni autorzy^(8,11,12,16,17). Z uwagi na krótki czas, jaki upłynął od pierwszej procedury HIPEC przeprowadzonej w naszym ośrodku – 10 miesięcy, pacjentki wymagają dalszej obserwacji w celu oceny skuteczności zastosowanego leczenia. Kontynuowanie zadania pozwoli również na wypracowanie bardziej precyzyjnych metod kwalifikowania chorych do omawianej procedury.

WNIOSKI

1. Perfuzyjna chemioterapia dootrzewnowa w warunkach hipertermii nie eliminuje z procesu leczenia żadnych uznanych w onkologii metod postępowania. Stanowi ich uzupełnienie, stwarzając nowe możliwości terapii w przypadku niewydolności lub niepowodzenia klasycznego postępowania.

of potentially resectable lesions limited to the peritoneal cavity⁽¹⁹⁾. Cancer foci in retroperitoneal lymph nodes, liver parenchyma or distant extraperitoneal metastases are considered exclusion criteria. Complexity of the procedure and long duration of surgery require careful and specialized monitoring of the patient by anesthesia team, being another key factor for an uneventful course during surgery and directly thereafter. At our center, collegial qualification of patients by a team including gynecologists-oncologists, surgeon-oncologist, radiologists and anesthetists has become a standard. It appears that putting into practice of above-listed premises enabled us to reduce significantly the rate of both intraoperative and early postoperative complications. In our material, intraoperative complications were noticed in one patient only, accounting for 5.5% of the entire group, while postoperative complications, mainly severe nausea and vomiting affected over 83% of patients treated. In available reports, severe complication rate ranges from 14 to 36%^(8,11,12,16,21), while perioperative mortality reaches 12%^(8,11,12,16,21,22).

In our material, in over 88% of the patients, HIPEC was preceded by extensive, multiorgan, secondary cytoreductive surgery, similar to the course of treatment reported by most authors^(1-3,5-22). Effectiveness of the procedure does not reflect solely degree of reduction of tumor mass, but must take into account sum and severity of complications resulting from surgery and subsequent chemotherapy. They have a direct impact on treatment outcome. In the study by Roviello *et al.*⁽²¹⁾, 5-year survival rate was 71% in patients with no gross residual lesions left after cytoreductive surgery. With residual lesions of over 2.5 mm, survival time of 100% of the patients did not exceed 48 months. Similar results have been obtained by other authors too^(8,11,12,16,17). Due to short time elapsing since the first HIPEC procedure carried out at our center (10 months), the patients require further follow-up in order to assess treatment effectiveness in a reliable way. Continued work in this field will provide data enabling development of more precise guidelines for selection of patients for this therapeutic modality.

CONCLUSIONS

1. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy does not replace any established therapeutic modalities in oncology. It is designed to be a useful adjunct for them, creating novel therapeutic options when classic measures prove ineffective or deficient.
2. One of the key factors ensuring effectiveness of this technique is careful selection of patients, both based on clinical data and imaging studies, by a team of experienced professionals trained in highly-specialized oncological centers.

2. Jednym z podstawowych czynników warunkujących powodzenie tego postępowania jest szczegółowa kwalifikacja chorych, w oparciu o badanie kliniczne i obrazowe, a przede wszystkim o zespół lekarzy w wyspecjalistycznych ośrodkach onkologicznych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Ceelen W.P., Van Nieuwenhove Y., Van Belle S. i wsp.: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 2352–2359.
2. Fagotti A., Paris I., Grimolizzi F. i wsp.: Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol. Oncol.* 2009; 113: 335–340.
3. Pavlov M.J., Kovacevic P.A., Ceranic M.S. i wsp.: Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer – 12-year single center experience. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 1186–1191.
4. Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. (red.): *Textbook of Gynaecological Oncology*. Güneş Publishing, Ankara 2009.
5. Ansaloni L., Agnoletti V., Amadori A. i wsp.: Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22: 778–785.
6. Baratti D., Kusamura S., Cabras A.D., 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: 1416–1424.
7. Cashin P.H., 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: 509–515.
8. Yan T.D., Deraco M., Baratti D. i wsp.: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6237–6242.
9. Esquivel J., Sticca R., Sugarbaker P. i wsp.: Society of Surgical Oncology Annual Meeting: 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: 128–133.
10. Cole K.L., Choudry H.A., Jones H.L. i wsp.: Critical role of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of a patient with *Pseudomyxoma peritonei*. *J. Surg. Oncol.* 2012; 106: 513–516.
11. Deraco M., Kusamura S., Virzi S. i wsp.: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol. Oncol.* 2011; 122: 215–220.
12. Di Giorgio A., Naticchioni E., Biacchi D. i wsp.: Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113: 315–325.
13. Tentes A.A., 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.
14. Esquivel J., Sugarbaker P.H.: Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to proceed and when not to. *Cancer Therapeutics* 1998; 1: 321–325.
15. Spratt J.S., Adcock R.A., Muskovin M. i wsp.: Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980; 40: 256–260.
16. Cotte E., Glehen O., Mohamed F. i wsp.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J. Surg.* 2007; 31: 1813–1820.
17. Loggie B.W., Sterchi J.M., Rogers A.T. i wsp.: Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastrointestinal and ovarian cancers. *Regional Cancer Treatment* 1994; 2: 78–81.
18. Raspagliesi F., Kusamura S., Campos Torres J.C. i wsp.: Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32: 671–675.
19. Zanon C., Clara R., Chiappino I. i wsp.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J. Surg.* 2004; 28: 1040–1045.
20. Helm C.W.: The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist* 2009; 14: 683–694.
21. Roviello F., Pinto E., Corso G. i wsp.: Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J. Surg. Oncol.* 2010; 102: 663–670.
22. Shen P., Hawksworth J., Lovato J. i wsp.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11: 178–186.