

Piotr Rutkowski¹, Beata Śpiewankiewicz², Krzysztof Herman³,
Tomasz Jastrzębski⁴, Józef Kładny⁵, Zbigniew Kojs³,
Maciej Krzakowski⁶, Wojciech Polkowski⁷, Lucjan Wyrwicz⁸,
Piotr Wysocki⁹, Marcin Zdzienicki¹, Wojciech Zegarski¹⁰

Received: 04.08.2014

Accepted: 19.08.2014

Published: 29.08.2014

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 in peritoneal malignancy treatment

Принципы применения внутрибрюшинной химиотерапии в гипертермии (HIPEC) при лечении злокачественных опухолей поверхности брюшины в сочетании с циторедукционным лечением: государственные рекомендации

¹ Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

² Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³ Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

⁴ Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁵ Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 PUM w Szczecinie

⁶ Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁷ Klinika Chirurgii Onkologicznej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

⁸ Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁹ Oddział Chemioterapii z Izbą Przyjęć, Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii

¹⁰ Katedra Chirurgii Onkologicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Adres do korespondencji: 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, tel.: +48 22 546 22 95, faks: +48 22 546 32 90, e-mail: ginonkol@coi.waw.pl

Przedstawione stanowisko jest wynikiem konsensusu uzgodnionego w dniu 29 sierpnia 2014 roku przez Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej oraz Konsultantów Krajowych w dziedzinie Chirurgii Onkologicznej, Onkologii Klinicznej i Ginekologii Onkologicznej.

¹ Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma of Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, Poland

² Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

³ Department of Surgical Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

⁴ Department of Surgical Oncology, Medical University of Gdańsk, Poland

⁵ Department of General Surgery and Oncology, Public Independent Teaching Hospital No. 2 in Szczecin, Poland

⁶ Department of Lung and Chest Cancer, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

⁷ Department of Surgical Oncology, Public Independent Teaching Hospital No. 1 in Lublin, Poland

⁸ Department of Oncological Gastroenterology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

⁹ Chemotherapy Unit with Emergency Room, Department of Cancer Diagnosis and Immunology, Greater Poland Cancer Centre

¹⁰ Department of Surgical Oncology, Faculty of Health Sciences, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland

Correspondence to: Professor Beata Śpiewankiewicz, MD, PhD, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Roentgena 5, 02-781 Warsaw, tel.: +48 22 546 22 95, fax: +48 22 546 32 90, e-mail: ginonkol@coi.waw.pl

The approach presented below is a result of the consensus agreed on August 29, 2014 by the Polish Society of Surgical Oncology, Polish Society of Clinical Oncology and Polish Society Gynecological Oncology Society as well as National Consultants for Surgical Oncology, Clinical Oncology and Gynecologic Oncology.

Streszczenie

Leczenie nowotworów złośliwych powierzchni otrzewnej stanowi istotny problem w onkologii. Wykazano, że skojarzenie maksymalnej cytoredukcji chirurgicznej z dootrzewnową chemioterapią w hipertermii (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC) 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. Zastosowanie tej metody wymaga doświadczenia wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego (ginekolog onkolog, chirurg, onkolog kliniczny), a także zaplecza diagnostycznego i leczniczego (oddziału intensywnej opieki medycznej) oraz dedykowanego systemu do perfuzji. Kluczową kwestią dla uzyskania optymalnego wyniku leczenia jest odpowiedni dobór chorych. Dobór ten następuje zarówno na etapie planowania leczenia, jak i śródoperacyjnie. Wstępna selekcja pacjentów kwalifikowanych do leczenia z wykorzystaniem HIPEC obejmuje wykluczenie pozaotrzewnowych przerzutów nowotworu oraz przerzutów do wątroby (pojedyncze resekcyjne przerzuty do wątroby u chorych na raka jelita grubego nie są przeciwwskazaniem) i płuc. Zgodnie z istniejącymi zaleceniami międzynarodowymi procedura HIPEC jest standardowo stosowana u chorych z przerzutami do otrzewnej raka jajnika, raka jelita grubego, gdy PCI <20 oraz u chorych na międzybłoniaka lub śluzaka rzekomego otrzewnej i wybranych chorych na raka żołądka.

Słowa kluczowe: dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w warunkach hipertermii (HIPEC), rekomendacje, wskazania, przeciwwskazania

Summary

The management of peritoneal surface malignancy is a significant clinical problem in oncology. It was demonstrated that the combination of complete cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) may lead to long-term control of the disease or improved survival in selected patients. The aim of this paper was to present the optimal indications and technical guidelines for performing HIPEC in Poland. The application of this method requires experience of a multidisciplinary team of physicians (gynecologic oncologist, surgeon and clinical oncologist), availability of diagnostic and therapeutic resources (intensive care unit) as well as a dedicated perfusion system. A crucial aspect for obtaining optimal treatment outcomes is the selection of patients. Such a selection takes place both at the beginning of treatment and intraoperatively. The initial selection of patients qualified for HIPEC includes ruling out extraperitoneal spread of cancer and metastases to the liver (single resectable liver metastases in patients with colorectal carcinoma are not contraindications) and lungs. According to current international guidelines, the HIPEC procedure is a standard treatment in patients with ovarian carcinoma that metastasizes to the peritoneum, in colorectal cancer, when PCI <20 and in patients with peritoneal mesothelioma or pseudomyxoma peritonei as well as in patients with gastric cancer.

Key words: hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy (HIPEC), recommendations, indications, contraindications

Содержание

Лечение злокачественных новообразований поверхности брюшины является важным вопросом в онкологии. Выявлено, что сочетание максимальной хирургической циторедукции с внутрибрюшинной химиотерапией в гипертермии (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC) может привести к долгосрочному контролю над болезнью или продлению жизни соответственно подобранных пациентов. Целью данного исследования являются рекомендации для оптимального спектра показаний и метода проведения HIPEC в Польше. Применение этого метода требует опыта междисциплинарной медицинской группы (гинеколог-онколог, хирург, клинический онколог), а также диагностическую и терапевтическую базу (реанимация) и специализированную систему для перфузии. Ключевым моментом для достижения оптимального результата лечения является соответствующий отбор пациентов. Этот отбор происходит как на этапе планирования лечения, так и во время операции. Предварительный отбор пациентов, квалифицирующихся к лечению с использованием HIPEC включает исключение забрюшинных метастазированных опухолей и метастазов на печень (одиночные резекционные метастазы на печень у пациентов с раком толстой кишки не является противопоказанием) и легких. В соответствии с существующими рекомендациями процедура HIPEC обычно используется у больных с метастазами в брюшную раку яичников, рака толстой кишки, где PCI <20, и у пациентов с мезотелиомой или миксомой брюшины и некоторых пациентов с раком желудка.

Ключевые слова: внутрибрюшинная перфузионная химиотерапия в условиях гипертермии (HIPEC), рекомендации, показания, противопоказания

WSTĘP

Leczenie śródtrzewnowego rozsiewu nowotworów wywodzących się z przewodu pokarmowego, żeńskich narządów płciowych oraz pierwotnych, wieloogniskowych nowotworów otrzewnej (międzybłonniak, śluzak rzekomy) stanowi istotny problem w onkologii. Ta grupa pacjentów 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 otrzewnej wybranych nowotworów nie został ustalony. Należy podkreślić, że chorzy z takimi rozpoznaniemami rokują źle, a dostępne tradycyjne metody leczenia przeciwnowotworowego są zwykle mało skuteczne. Ponadto 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 pacjentów intensywne leczenie redukujące narastanie wydzielania płynu puchlinowego (lek moczopędny z grupy antagonistów aldosteronu oraz powtarzalne paracentezy) umożliwia 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 selekcionowanych przypadkach nowotworów otrzewnej o ograniczonym zaawansowaniu. Współcześnie maksymalna cytoredukcja chirurgiczna (*complete cytoreductive surgery*, CCRS) i dootrzewnowa chemioterapia w warunkach hipertermii (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC) stanowią standardowe postępowanie w rozsiewie śródtrzewnowym kilku typów nowotworów i są nadal przedmiotem badań w innych rozpoznaniach^(1,2). Należy podkreślić, iż dotychczas nie przeprowadzono badań z randomizacją chorych, które wskazywałyby bezspornie, że 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

INRODUCTION

The treatment of patients with intraperitoneal spread of cancers that originate from the gastrointestinal tract, female reproductive organs and primary, multifocal peritoneal neoplasms (mesothelioma or pseudomyxoma) is a significant problem in oncology. This group of patients is quite large and includes approximately 15% of patients with colorectal carcinoma and about 40% of patients with gastric cancer as well as a considerable group of patients with ovarian carcinoma. The mechanism of limited metastasizing of the selected neoplasms to the peritoneal cavity has not been determined. It must be emphasized that prognosis in patients with such a diagnosis is not favorable, and the available conventional anticancer treatment methods are usually poorly effective. Moreover, peritoneal carcinomatosis may lead to impaired alimentation, which negatively affects survival of patients and prevents reasonable causal treatment if gastrointestinal tract is obstructed at multiple levels. Both systemic treatment and non-radical surgical treatment do not usually allow permanent remission to be obtained or survival to be considerably improved. Although in some patients intensive treatment that reduces accumulation of the ascitic fluid (diuretics from the class of aldosterone antagonists or repeatable paracenteses) allows salvage chemotherapy to be implemented, the effectiveness of which varies. In search for new therapeutic options in the 1980s, it was attempted to combine several methods of treatment. At first, intraperitoneal chemotherapy was combined with cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. Subsequently, hyperthermia was added. Its aim was to improve penetration of topical cytotoxic agents and enhance their anticancer effects simultaneously reducing systemic toxicity. Currently, the peritoneum is by principle treated as one organ, and complete cytoreductive surgery combined with chemotherapy (and hyperthermia) is implemented in selected cases of peritoneal cancers with a limited grade of advancement. At present, complete cytoreductive surgery (CCRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) are standard management in intraperitoneal carcinomatosis of several origins, and are subject to research in the case of other cancers^(1,2). It must be emphasized that, as of today, there have been no randomized trials that would unequivocally indicate that HIPEC leads to improved prognosis in the general group of patients with intraperitoneal carcinomatosis. Therefore, this method is applied following rigorous qualification and after the spread of the disease beyond the peritoneum has been ruled out (metastases limited to the liver and large bowel are exceptions). The subject of these recommendations, which are based on the current knowledge, is the opinion of the representatives of several oncologic specialties in Poland on using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treating peritoneal malignancy.

(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 do stosowania dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii w leczeniu nowotworowego zajęcia otrzewnej.

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 około 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. Co prawda takie postępowanie obarczone jest 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 w zależności od choroby podstawowej oraz doświadczenia ośrodka. Najczęściej w ramach dootrzewnowego leczenia stosowane są mitomycyna C, doxorubicyna, 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⁾.

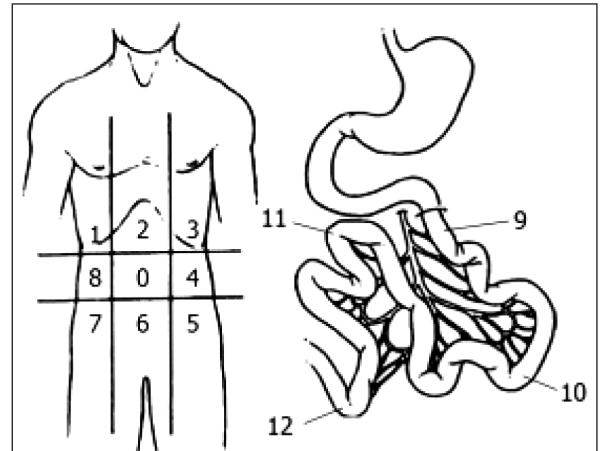
Kluczową kwestią dla uzyskania optymalnego wyniku leczenia jest odpowiedni dobór chorych. Dobór ten następuje zarówno na etapie planowania leczenia, jak i śródoperacyjnie. Chorzy muszą być w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych innych obciążeń. Wstępna selekcja pacjentów kwalifikowanych do leczenia z wykorzystaniem

CCRS + HIPEC, PRE- AND INTRAOPERATIVE ASSESSMENT, COMPLICATIONS, METHODS

Resection of all macroscopic lesions in the peritoneum is considered an essential element of surgery. If this is not possible, it is admissible to leave lesions that do not exceed 2.5 mm⁽³⁾. Penetration of chemotherapeutic agents into tissues is limited to approximately 3–5 mm and therefore, all larger tumors must be removed^(4,5). It is also significant to release possible intraperitoneal adhesions, the presence of which prevents perfusion inside the abdominal cavity. In order to obtain complete cytoreduction, it is frequently necessary to resect the peritoneum with cancerous lesions (peritonectomy can be complete or partial, e.g. diaphragmatic or pelvic). It is also necessary to remove the greater and lesser omenta as well as the round ligament of the liver and umbilicus. Such management is burdened with a high rate of complications, but leads to increased rate of radical resections and improves late outcomes by increasing the number of patients with long-term survival⁽⁶⁾. The perfusion of the peritoneum with the use of a HIPEC dedicated system is conducted during the last stage of the procedure. It is a combination of intraperitoneal chemotherapy with a synergistic/additive effect of hyperthermia. It was demonstrated that HIPEC provides a better outcome than intraperitoneal (“cold”) chemotherapy alone or hyperthermia alone⁽⁷⁾. Hyperthermic intraperitoneal perfusion may be conducted with an open method (Coliseum technique) or a closed one (following closure of the abdominal wall). The medicines administered intraperitoneally are selected individually based on the underlying disease and experience of the center. The most frequent agents used in intraperitoneal treatment are mitomycin C, doxorubicin, cisplatin or carboplatin (for 60–90 minutes in the temperature of 41°C) and oxaliplatin (for 30 minutes in the temperature of 43°C). The volume of the cytostatic solution (in physiological saline or in 5% glucose solution only in the case of oxaliplatin) should be 2 l/m² and the medicine should be administered also to the surface of the body⁽⁸⁾.

A crucial aspect for obtaining optimal treatment outcomes is the selection of patients. Such a selection takes place both at the beginning of treatment and intraoperatively. Patients' condition need to be good, with no significant loads. The initial selection of patients qualified for HIPEC includes ruling out extraperitoneal metastases of cancer which would not be affected by the treatment (single resectable liver metastases in patients with colorectal cancer are not contraindications). The qualification to the procedure consist in ruling out the presence of extraperitoneal foci of cancer and staging of the intraperitoneal disease (i.e. possibilities of complete, safe cytoreduction) based on the results of spiral contrast-enhanced computed tomography (of the chest, abdominal cavity and pelvis) and/or magnetic resonance imaging

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) (rys. 1.), opisujący wielkość i zakres lokalizacji zmian w 13 regionach jamy brzusznej i wynoszący 0–39 (każdy obszar może być oceniony na 0–3 punkty, sumujemy wartości dla wszystkich obszarów). Do oceny stopnia maksymalnej cytoredukcji chirurgicznej wykorzystuje się skalę CCR (Completeness of Cytoreduction Score) wg Jacqueta i Sugarbakera (tabela 1) – wskaźniki od CCR0 (całkowita cytoredukcja bez zmian widocznych makroskopowo) do CCR3 (makroskopowe, rozległe zmiany). Skala CCR została wprowadzona, ponieważ stwierdzono, iż jedynie chorych, u których wykonano maksymalną (doszczętną) cytoredukcję – CCR0–1, 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 powyżej 2,5 cm) HIPEC jest przeciwwskazany (!).



Regiony jamy brzusznej:

- 0 – śródbrzusze
- 1 – okolica podżebrza prawa
- 2 – nadbrzusze
- 3 – okolica podżebrza 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

Regions of the abdominal cavity:

- 0 – central
- 1 – right upper
- 2 – epigastrium
- 3 – left upper
- 4 – left flank
- 5 – left lower
- 6 – pelvis
- 7 – right lower
- 8 – right upper
- 9 – upper jejunum
- 10 – lower jejunum
- 11 – upper ileum
- 12 – lower ileum

Wielkość przerzutów (lesion score, LS):

- 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.

Size of metastases (lesion score, LS):

- LS0 – no tumor seen
- LS1 – tumor up to 0.5 cm
- LS2 – tumor up to 5 cm
- LS3 – tumor greater than 5 cm or confluence

The index is obtained by adding together the LS for all the regions.

Rys. 1. Metoda oceny wskaźnika PCI (Peritoneal Cancer Index) wg Sugarbakera

Fig. 1. The method of assessing the Peritoneal Cancer Index by Sugarbaker

Stopień cytoredukcji <i>Degree of cytoreduction</i>	Charakterystyka <i>Characteristics</i>
CCR0	Brak widocznych makroskopowo zmian nowotworowych <i>No macroscopic lesions</i>
CCR1	Zmiany resztkowe po cytoredukcji o maksymalnym wymiarze poniżej 2,5 mm <i>Residual lesions after cytoreduction are smaller than 2.5 mm</i>
CCR2	Zmiany resztkowe po cytoredukcji o maksymalnym wymiarze powyżej 2,5 mm, nie większe niż 2,5 cm <i>Residual lesions after cytoreduction are greater than 2.5 mm but smaller than 2.5 cm</i>
CCR3	Zmiany resztkowe po cytoredukcji o maksymalnym wymiarze powyżej 2,5 cm <i>Residual lesions after cytoreduction are greater than 2.5 cm</i>

Tabela 1. Skala oceny skuteczności cytoredukcji CCR (Completeness of Cytoreduction Score)

Table 1. Completeness of Cytoreduction Score

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

Leczenie wiąże się bowiem z dość istotną śmiertelnością (szacowaną na około 2–5%), a także powikłaniami wynikającymi z chemioterapii i rozległości leczenia chirurgicznego (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 terapii CCRS + HIPEC wiąże się ona z poprawą jakości życia chorych, którzy najczęściej pozostają bez żadnego efektywnego leczenia, co prowadzi do niepowstrzymanej progresji nowotworu i zgonu.

Według danych australijskich pomimo wysokich kosztów procedury wydłużenie przeżyć osiągane w chorobach, w których leczenie innymi metodami nie przynosi pożądanego skutku, sprawia, że procedura CCRS + HIPEC jest kosztowo efektywna, biorąc pod uwagę uzyskane lata życia⁽¹³⁾. Jednocześnie należy nadmienić, iż ze względu na brak referencyjnych badań z losowym doбором chorych 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 wpływ kliniczny na przeżycie całkowite pacjenta nie został nigdy określony z powodu braku 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 sprawiają, iż na obecnym etapie prowadzenie badań z randomizacją chorych nie wydaje się uzasadnione etycznie.

WSKAZANIA STANDARDOWE DO STOSOWANIA HIPEC

PIERWOTNE NOWOTWORY OTRZEWNEJ

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.

(of the abdominal cavity and pelvis) as well as specification of the extensiveness of lesions within the gastrointestinal tract (gastroscopy and/or colonoscopy depending on the underlying disease). Some centers additionally apply diagnostic laparoscopy. The risk carried by a surgery must be evaluated and the expected survival of a patient should be assessed. The second stage of qualification to HIPEC takes place during the surgical procedure. It should include technical possibilities of performing complete radical cytoreduction as well as expected outcomes and possible effects of the procedure itself (e.g. effects on the future function of the gastrointestinal tract)^(9–11). For the purposes of intraoperative staging of intraperitoneal lesions, the Peritoneal Cancer Index (PCI) is used (fig. 1). It determines the size and extensiveness of lesions in 13 regions of the abdominal cavity and ranges from 0 to 39 (each region receives a score from 0 to 3 and the values given to particular regions are added up). To assess the degree of complete cytoreductive surgery, the CCR scale (Completeness of Cytoreduction Score) according to Jacquet and Sugarbaker (table 1) is used – the levels range from the CCR0 (complete cytoreduction, no macroscopic lesions) to CCR3 (extensive macroscopic lesions). The CCR scale was introduced because it was agreed that only patients with complete (radical) cytoreduction, i.e. CCR0–1, should be qualified intraoperatively to HIPEC. Clinical benefits of HIPEC in patients after non-radical cytoreduction (CCR2) are controversial, and following CCR3 cytoreduction (i.e. when cancerous tissue above 2.5 cm is left) HIPEC is contraindicated (!).

The application of this methods requires experience of surgeons, gynecologic oncologists and clinical oncologists as well as highly specialized diagnostic and therapeutic resources (e.g. referral intensive care unit, experienced team of anesthesiologists)⁽¹²⁾ in the center in which treatment is conducted. Performing the HIPEC procedure should be limited to several multi-specialized referral centers in our country.

Such a therapy is associated with a relatively significant mortality rate (estimated at 2–5%) as well as complications resulting from chemotherapy and extensiveness of surgical treatment (toxicity grade 3–4 in approximately 1/3 of cases)⁽²⁾. It is therefore necessary to monitor the rate of complications and late outcomes in a given center that performs HIPEC, at best in the form of a central record system. Despite the complications of CCRS + HIPEC treatment, it is also associated with an improvement of the quality of life of patients for whom there are often no effective ways of treatment, which leads to inevitable progression of the disease and death.

According to Australian data, despite high costs of this method, improved survival obtained in diseases in which other methods do not bring desirable outcomes, renders the CCRS + HIPEC technique cost-efficient considering the life years gained⁽¹³⁾. It must be also mentioned that due to the lack of reference studies with random patient

Śluzak rzekomy otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*)

Ognisko pierwotne zazwyczaj w wyrostku robaczkowym; rozpoznanie rzadkie (1 przypadek na 1–2 miliony mieszkańców/rok), drugi 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 około 60–70%)^(9,17,18). Skojarzenie CCRS z HIPEC, szczególnie gdy możliwe jest wykonanie maksymalnej cytoredukcji CCR0–1, stanowi obecnie postępowanie z wyboru w tym wskazaniu. Wskaźnik PCI nie ma ustalonej wartości rokowniczej w śluzaku otrzewnej.

**WTÓRNE NOWOTWORY OTRZEWNEJ
(PRZERZUTY OTRZEWNOWE)****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⁽¹⁹⁾. Przeprowadzone badania, włączając w to badania II fazy i jedno badanie III fazy, wskazują, że CCRS + 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⁽²⁰⁾. 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, 5-letnie przeżycia u 45% chorych, a w całej grupie (CCR0–2) odsetek ten wyniósł 20%⁽²¹⁾. 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%^(22,23); podobne dane uzyskano w rejestrach obejmujących ponad 500 chorych⁽³⁾. Na podstawie ostatnio ustalonego międzynarodowego consensusu CCRS + HIPEC jest postępowaniem z wyboru u chorych na raka jelita grubego z rozsiewem ograniczonym do otrzewnej⁽¹⁾, najczęściej stosowane chemioterapeutyki to mitomycyna C oraz oksaliplatyna. Po zabiegu CCRS + HIPEC chory powinien być kwalifikowany do dalszego leczenia systemowego. Do leczenia za pomocą HIPEC należy kwalifikować na wczesnym etapie leczenia rozsiewu śródtrzewnowego – nie powinna być terapią ratunkową. Śródoperacyjnie stwierdzony wskaźnik PCI powyżej 20, brak możliwości CCRS do poziomu CCR0–1, zły stan sprawności – powyżej 2 wg ECOG, objawowe wodobrzusze, konieczność wykonania rozległej resekcji wątroby z powodu przerzutów (lub więcej niż trzy przerzuty do wątroby), obecność nieusuniętej doszczętnie wznowy miejscowej, niedrożność dróg żółciowych lub moczowych, typ śluzowokomórkowy raka oraz progresja w czasie przedoperacyjnej chemioterapii

selection, such a technique cannot be assessed on the basis of cost-efficiency in health care systems that assume the calculation of the incremental cost based on the clinical effect obtained since the factual clinical influence on overall survival has never been specified due to the lack of comparative cohorts (see the QALY criteria in the Polish health care system). Therefore, in such health care systems, this procedure is frequently not well estimated and not reimbursed due to procedural reasons. At the same time, unquestionable benefits for a subgroup of patients qualified to HIPEC indicate that conducting randomized studies does not seem ethically justifiable at this stage.

STANDARD INDICATIONS FOR HIPEC**PRIMARY PERITONEAL NEOPLASMS****Peritoneal mesothelioma (*mesothelioma peritonei*)**

CCRS combined with HIPEC results in the rates of 5-year survival ranging from 40% to over 60%^(6,14,15). The results largely depend on the extensiveness and radical character of cytoreductive surgery that precedes intraperitoneal chemotherapy. When such a diagnosis is made, the typical medicines used intraperitoneally are doxorubicin and cisplatin⁽¹⁶⁾, whereas systemic treatment that precedes the surgery is conducted with the use of cisplatin, pemetrexed or gemcitabine.

Pseudomyxoma peritonei

The primary focus is usually localized in the appendix. It is a rare condition (1 case on 1–2 million citizens/year) and the second most frequent neoplasm (after carcinoid) of the appendix. The CCR0 status and HIPEC with the use of mitomycin C result in long-term survival in most of the patients (10-year survival are noted in approximately 60–70% of cases)^(9,17,18). The combination of CCRS and HIPEC, particularly when CCR0–1 cytoreduction is possible, is currently the management of choice in this indication. The PCI index does not have a specified prognostic value in pseudomyxoma peritonei.

**SECONDARY PERITONEAL NEOPLASMS
(PERITONEAL METASTASES)****Colorectal carcinoma**

Intraperitoneal carcinomatosis is observed in 10–15% of patients during primary resection of colorectal carcinoma, and relapse limited only to the peritoneum occurs in further 10–15% of patients⁽¹⁹⁾. The studies conducted, including phase II trials and one phase III trial, indicate that CCRS + HIPEC in patients with intraperitoneal carcinomatosis of colorectal origin results in a median survival of 22–62 months (overall 5-year survival is observed in 11–48% of patients), and the PCI index (≤ 20) is a significant prognostic factor⁽²⁰⁾. Survival is considerably longer than in patients treated only with systemic chemotherapy.

Ocena kliniczna <i>Clinical assessment</i>	PCI (na podstawie badań obrazowych lub ocenione w trakcie laparotomii) <i>PCI (based on imaging examinations or laparotomy)</i>	Histologia guza <i>Histology of tumor</i>
Brak objawów <i>No symptoms</i> 0 pkt <i>0 points</i>	PCI <10 1 pkt <i>1 point</i>	G1 G2, N-, L-, V- 1 pkt <i>1 point</i>
Objawy o średnim nasileniu <i>Mild symptoms</i> 1 pkt <i>1 point</i>	PCI 10–20 3 pkt <i>3 points</i>	G2 N+ i/lub L+ and/or L+ i/lub V+ and/or V+ 3 pkt <i>3 points</i>
Objawy o dużym nasileniu <i>Severe symptoms</i> 6 pkt <i>6 points</i>	PCI >20 7 pkt <i>7 points</i>	Każdy G3 <i>Every G3</i> Każdy sygnetowato- komórkowy <i>Every signet-ring cell type</i> 9 pkt <i>9 points</i>
Objawy o średnim nasileniu – niewielkie wodobrzusze, dobrze kontrolowane bóle brzucha, utrata masy ciała poniżej 10%. Objawy o dużym nasileniu – utrata masy ciała powyżej 10%, źle kontrolowane bóle brzucha, objawowe wodobrzusze, niedrożność. <i>Mild symptoms – mild ascites, well-controlled abdominal pain, weight loss below 10%. Severe symptoms – weight loss greater than 10%, poorly controlled abdominal pain, symptomatic ascites, obstruction.</i>		
Wartość punktowa <i>Score</i>	Stopień zaawansowania wg PSDS <i>Advancement according to PSDS</i>	
2–3	I	
4–7	II	
8–10	III	
>10	IV	

Tabela 2. Ocena wskaźnika PSDS (Peritoneal Surface Disease Severity score)

Table 2. Peritoneal Surface Disease Severity (PSDS) assessment

systemowej stanowią podstawowe ograniczenia metody z uwagi na istotnie gorsze wyniki terapii⁽²⁴⁾. Dodatkowo w ocenie zaawansowania zmian w otrzewnej w przypadku raka jelita grubego powinna być stosowana skala PSDS (Peritoneal Surface Disease Severity score)⁽²⁵⁾, która poza wartością PCI zawiera informacje na temat typu histologicznego oraz obecności objawów. Wyliczenie wskaźnika PSDS opiera się na sumowaniu 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 punkty, 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

In the group of patients who underwent CCRS + HIPEC in the phase III trial, the median overall survival was 22 months and 5-year survival was observed in 45% of patients whereas the percentage in the whole group (CCR0–2) was 20%⁽²¹⁾. In the group of 151 patients with colorectal carcinoma and dissemination of the disease limited to the peritoneum, the combined treatment of CCRS + HIPEC was associated with 5-year survival at the level of 40%^(22,23). Similar results were found in the records of over 500 patients⁽³⁾. Based on the recent international consensus, CCRS + HIPEC is the management of choice in colorectal carcinoma in which the dissemination of the disease is limited to the peritoneum⁽¹⁾. The most common chemotherapeutics are mitomycin C and oxaliplatin. Following CCRS + HIPEC, patients should be qualified to further systemic treatment. HIPEC should be conducted at an early stage of the treatment of intraperitoneal carcinomatosis. It should not be a salvage therapy. The intraoperative PCI index exceeding 20, impossibility to perform CCRS to the CCR0–1 level, poor performance – above 2 in the ECOG score, symptomatic ascites, necessity to perform extensive resection of the liver due to metastases (or the presence of more than three implants in the liver), presence of not radically removed localized relapse, biliary or urinary obstruction, carcinoma mucocellulare type and progression during preoperative systemic chemotherapy are basic limitations to this method due to significantly worse therapy outcomes⁽²⁴⁾. Moreover, in assessing the advancement of peritoneal lesions in colorectal carcinoma, the PSDS (Peritoneal Surface Disease Severity) score should be used⁽²⁵⁾. Apart from the PCI score, it delivers information about the histological type of the tumor and presence of symptoms. The calculation of the PSDS score is based on adding up the values assigned to the categories of the PCI score (PCI <10 – 1 point, PCI 10–20 – 3 points, PCI >20 – 7 points), presence of symptoms (none – 0 points, mild – 1 point, severe – 6 points) and histology (G1 or G2 N0 – 1 point, G2 N1–N2 – 3 points, G3 or signet-ring cell carcinoma – 9 points). Subsequently, prognostic categories are assigned to these values: category I: 1–4 points, category II: 4–7 points, category III: 8–10 points and category IV: more than 10 points. The PSDS scale is presented in table 2. The prospective studies revealed unfavorable treatment outcomes in group IV, and relatively favorable results in the remaining groups. Thus, apart from limiting the CCRS + HIPEC method in patients with a high PCI score, it should be used in patients from groups I–III according to PSDS.

Ovarian carcinoma

Despite the fact that 60–80% of patients with advanced ovarian carcinoma respond to initial cisplatin-based chemotherapy, the majority experience a relapse (approximately 80% in the intraperitoneal form), and the survival median ranges from 12 to 25 months.

chorych. Stąd poza ograniczeniem stosowania CCRS i HIPEC u chorych z wysokim PCI powinno się ograniczyć stosowanie tej procedury do chorych z grup I–III wg PSDS.

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%^(26,27), co jest istotnie lepszym wynikiem od danych historycznych pacjentów leczonych jedynie chemioterapią. Najczęściej stosowana chemioterapia dootrzewnowa obejmuje cisplatynę (\pm doxorubicyna) 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⁽²⁸⁾.

W ostatnio opublikowanej serii 246 chorych leczonych z udziałem CCRS + HIPEC w przypadku przetrwałych po leczeniu systemowym lub nawrotowych zmian śródtrzewnowych (pierwszy nawrót) w raku jajnika^(2,29) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 49 miesiące i wydaje się, że taka grupa chorych stanowi obecnie najlepsze wskazanie do zastosowania HIPEC pod warunkiem osiągnięcia CCR0–1^(29,30). 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 (co najmniej rok od pierwotnej operacji, pierwszy nawrót choroby).

WSKAZANIA ZINDYWIDUALIZOWANE LUB BĘDĄCE PRZEDMIOTEM BADAŃ DO STOSOWANIA HIPEC

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 większości badań chorych na raka żołądka poddanych CCRS + HIPEC obserwowano medianę przeżycia nieprzekraczającą 15 miesięcy⁽²⁾. Opublikowano badanie III fazy⁽³¹⁾ dotyczące chorych na raka żołądka – porównywano w nim wyłącznie leczenie chirurgiczne z CCRS + HIPEC u 68 chorych z rozsiewem śródtrzewnowym. W badaniu stwierdzono istotne wydłużenie przeżyć całkowitych –

Cohort studies and phase II trials conducted mainly in patients with intraperitoneal recurrences after the first or second line systemic therapies confirm the effectiveness of CCRS + HIPEC treatment. Five-year survival rates range from approximately 16% to even more than 50%^(26,27), which is a significantly better outcome considering the data of patients treated with chemotherapy only. The most common intraperitoneal chemotherapy involves mainly cisplatin (\pm doxorubicin) and taxanes. The available data indicate improved disease free survival following CCRS + HIPEC. This treatment should constitute an element of combination treatment with systemic treatment. CCRS + HIPEC must be followed by chemotherapy⁽²⁸⁾.

In a recently published series of 246 ovarian carcinoma patients with residual peritoneal lesions after a systemic therapy or with recurrent peritoneal lesions (first relapse) treated with CCRS + HIPEC^(2,29), the overall survival median amounted to 49 months and it seems that this group of patients currently constitutes the best indication for HIPEC if CCR0–1 status is obtained in surgery^(29,30). Therefore, the proposed indications encompass: treatment of remote intraperitoneal relapses of ovarian carcinoma following surgical and systemic treatment, treatment of patients with residual lesions following exploratory laparotomy and chemotherapy as well as treatment of recurrent ovarian carcinoma with intraperitoneal carcinomatosis in platinum-sensitive patients (at least one year after primary surgery in the case of the first relapse).

INDIVIDUALIZED INDICATIONS FOR HIPEC OR INDICATIONS FOR HIPEC BEING STUDIED

GASTRIC CARCINOMA

Intraperitoneal carcinomatosis is observed in 10–20% of patients qualified for a potentially radical resection and in 20–50% of patients after resection of gastric carcinoma. In the majority of studies with gastric carcinoma patients who undergo CCRS + HIPEC, the median survival does not exceed 15 months⁽²⁾. A phase III trial⁽³¹⁾ was published which enrolled patients with gastric carcinoma and compared surgical treatment with CCRS + HIPEC in 68 patients with intraperitoneal carcinomatosis. The study revealed significantly longer overall survival – from 6.5 months to 11 months in the group with HIPEC (13.5 months in the group with CCR0–1 status). The difference was particularly significant in the group with increased PCI index. Current indications of HIPEC in this group of patients should be carefully individualized and limited only to cases in which radical cytoreduction (CCR0) may be obtained, and PCI index is not greater than 6, particularly in patients after effective neoadjuvant chemotherapy^(32,33). Mitomycin C (\pm cisplatin)

z 6,5 do 11 miesięcy w grupie poddanej HIPEC (13,5 miesiąca w grupie, w której uzyskano CCR0–1), szczególnie istotne w grupie ze zwiększonym wskaźnikiem PCI. Obecnie wskazania do wykonywania HIPEC w tej grupie chorych powinny być starannie indywidualizowane i ograniczone jedynie do osób, u których można uzyskać radykalną cytoredukcję CCR0, a wskaźnik PCI nie przekracza 6, szczególnie chorych po skutecznej chemioterapii neoadiuwantowej^(32,33). Najczęściej stosowana jest mitomycyna C (\pm cisplatyna). Wskazania dotyczące 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 popłuczyn z jamy otrzewnej, gdyż metaanaliza badań wskazuje na poprawę przeżyć pacjentów w takiej sytuacji klinicznej⁽³⁴⁾.

MIĘSAKI TKANEK MIĘKKICH

Również w rozsiewie śródotrzewnym mięsaków tkanek miękkich jamy brzusznej w przypadku możliwości radykalnego chirurgicznego usunięcia zmian śródotrzewnych (CCRS) i zastosowania HIPEC stwierdza się długoletnie przeżycia^(35,36), jednak dane te są bardzo ograniczone i nie zaleca się stosowania HIPEC w rozsiewie mięsaków w jamie brzusznej z wyjątkiem skojarzonego leczenia desmoplastycznych nowotworów drobnookrąglomórkowych (*desmoplastic small round cell tumor*, DSRCT), gdy można wykonać maksymalną CCRS⁽³⁷⁾.

PRZECIWWSKAZANIA DO STOSOWANIA HIPEC

Nie wykazano korzyści z zastosowania CCRS + HIPEC w rozsiewie śródotrzewnym raka piersi i GIST, nie istnieją dane dotyczące 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 – powyżej 20 PCI z wyjątkiem *pseudomyxoma peritonei* lub zajęcie pięciu z sześciu regionów jamy brzusznej) – niemożność wykonania maksymalnej cytoredukcji (CCR poniżej 2), wiek powyżej 70 lat, zły stan odżywienia, nieresekcyjne przerzuty do wątroby. Przeciwwskazania względne obejmują wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI) powyżej 40, stan po radioterapii na obszar miednicy, liczne wcześniejsze zabiegi w obrębie jamy brzusznej, cechy wielopoziomowej niedrożności przewodu pokarmowego, niedrożność dróg żółciowych lub moczowych, progresję po chemioterapii neoadiuwantowej.

PODSUMOWANIE

Dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii będąca uzupełnieniem doszczętniej operacji cytoredukcyjnej może stanowić u wybranych chorych cenną opcję terapeutyczną

is the most commonly used medicine. Indications concerning prophylactic HIPEC in patients with gastric carcinoma with a high risk of peritoneal carcinomatosis are not strictly determined, but this technique may be considered in patients with positive cytological examination of peritoneal washings since a meta-analysis of studies indicates improved survival of patients in such a clinical situation⁽³⁴⁾.

SOFT TISSUE SARCOMA

Improved long-term survival following radical surgical removal of intraperitoneal lesions (CCRS) and the application of HIPEC is also observed in peritoneal dissemination of soft tissue sarcomas in the abdominal cavity^(35,36). However, these data are very limited and HIPEC is not recommended in abdominal sarcoma dissemination except for combination treatment of desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) if complete CCRS may be performed⁽³⁷⁾.

CONTRAINDICATIONS TO HIPEC

CCRS + HIPEC was not found beneficial in intraperitoneal carcinomatosis of breast cancer and GIST; there are no data concerning pancreatic carcinoma⁽²⁾. Absolute contraindications to HIPEC include: presence of metastases beyond the peritoneal cavity, poor performance of patients, significant concomitant diseases, considerable local advancement (high PCI – above 20, except for *pseudomyxoma peritonei*, or involvement of five out of six regions of the abdominal cavity) – inability to perform complete cytoreduction (CCR below 2), age above 70 years, poor nutritional status and non-resectable liver metastases. Relative contraindications include: body mass index (BMI) above 40, patients after radiotherapy of the pelvis, numerous previous procedures within the abdominal cavity, features of multi-level obstruction of the gastrointestinal tract, biliary or urinary obstruction and progression following neoadjuvant chemotherapy.

CONCLUSION

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy used as a complementation of radical cytoreductive surgery may be a valuable therapeutic option in selected patients with a difficult oncological situation, i.e. multifocal peritoneal carcinomatosis. The application of this method requires experience of a multidisciplinary team of physicians (surgeon and clinical oncologist), availability of diagnostic and therapeutic resources (intensive care unit) as well as a dedicated perfusion system and trained medium-level medical personnel. The qualification to such a therapy must include written multi-specialty assessment of at least surgeons/gynecologic oncologists and clinical

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^(1,38) leczenie CCRS + HIPEC jest standardowo stosowane u chorych z przerzutami do otrzewnej raka jelita grubego lub raka jajnika, gdy PCI jest mniejszy niż 20 oraz u chorych na międzybłoniaka lub śluzaka rzekomego otrzewnej.

Zindywidualizowane wskazania obejmują chorych na raka żołądka i DSRCT.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Esquivel J., Sticca R., Sugarbaker P. i wsp.: 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.
- Elias D., Goéré D., Dumont F. i wsp.: Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur. J. Cancer* 2014; 50: 332–340.
- 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.
- Ozols R.F., Locker G.Y., Doroshow J.H. i wsp.: Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res.* 1979; 39: 3209–3214.
- Los G., Verdegaal E.M., Mutsaers P.H., McVie J.G.: Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1991; 28: 159–165.
- 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.
- Elias D., Bonnay M., Puizillou J.M. i wsp.: Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 267–272.
- Turaga K., Levine E., Barone R. i wsp.: 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: 1501–1505.
- Sørensen O., Flatmark K., Reed W. i wsp.: Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in Pseudomyxoma peritonei. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2012; 38: 969–976.
- Sugarbaker P.H.: Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2001; 31: 573–583.
- Mohamed F., Cecil T., Moran B., Sugarbaker P.: A new standard of care for the management of peritoneal surface malignancy. *Curr. Oncol.* 2011; 18: e84–e96.
- Symonides M., Łuniewska M., Fortuna M. i wsp.: Uwagi praktyczne do śródoperacyjnej anestezji u pacjentów operowanych z zastosowaniem dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii – seria 60 przypadków. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2013; 11: 255–263.
- Chua T.C., Martin S., Saxena A. i wsp.: 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: 323–329.
- 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.
- Yan T.D., Black D., Sugarbaker P.H. i wsp.: A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 2702–2713.
- Alexander H.R. Jr, Bartlett D.L., Pingpank J.F. i wsp.: Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery* 2013; 153: 779–786.
- Chua T.C., Moran B.J., Sugarbaker P.H. i wsp.: 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: 2449–2456.
- 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.
- Roviello F., Caruso S., Marrelli D. i wsp.: Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg. Oncol.* 2011; 20: e38–e54.
- Yan T.D., Black D., Savady R., Sugarbaker P.H.: Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4011–4019.
- Verwaal V.J., Bruin S., Boot H. i wsp.: 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: 2426–2432.
- 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.
23. Glehen O., Kwiatkowski F., Sugarbaker P.H. i wsp.: 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: 3284–3292.
 24. Esquivel J., Lowy A.M., Markman M. i wsp.: The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) multi-institution evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. DOI: 10.1245/s10434-014-3798-z.
 25. Pelz J.O., Stojadinovic A., Nissan A. i wsp.: Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J. Surg. Oncol.* 2009; 99: 9–15.
 26. Tentes A.A., Kakolyris S., Kyziridis D., Karamveris C.: Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J. Oncol.* 2012; 2012: 358341.
 27. 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.
 28. Śpiewankiewicz B., Osuch B., Kuśnierz J. i wsp.: Wstępna ocena przydatności dootrzewnowej perfuzyjnej chemioterapii w warunkach hipertermii (HIPEC) u chorych z nowotworowym rozsiewem wewnątrztrzewnowym. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2013; 11: 33–41.
 29. Bakrin N., Cotte E., Golfier F. i wsp.: 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: 4052–4058.
 30. 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: 970–975.
 31. Yang X.J., Huang C.Q., Suo T. i wsp.: 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: 1575–1581.
 32. Montori G., Coccolini F., Ceresoli M. i wsp.: The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int. J. Surg. Oncol.* 2014; 2014: 912418.
 33. Yonemura Y., Elnemr A., Endou Y. i wsp.: 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.
 34. 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: 1309–1316.
 35. Salti G.I., Ailabouni L., Undevia S.: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal sarcomatosis. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 1410–1415.
 36. Baratti D., Pennacchioli E., Kusamura S. i wsp.: Peritoneal sarcomatosis: is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy? *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 3220–3228.
 37. Hayes-Jordan A., Green H.L., Lin H. i wsp.: Complete cytoreduction and HIPEC improves survival in desmoplastic small round cell tumor. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21: 220–224.
 38. Trimble E.L., Christian M.C.: National Cancer Institute-United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18 suppl. 1: 26–28.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „**Current Gynecologic Oncology**”

– indeksowanego w Index Copernicus – umożliwia doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego.

Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.