

# Dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii w leczeniu przerzutów do otrzewnej raka jelita grubego i raka żołądka

Jastrzębski T.<sup>1</sup>, Kopacz A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku

Adres do korespondencji: Jastrzębski Tomasz, e-mail: jasek@post.pl

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku

Ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Przerzuty raka jelita grubego do otrzewnej występują u 11% pacjentów [1] raka żołądka odpowiednio u 24% [2]. Rozsiew nowotworu do otrzewnej oceniany jest obecnie jako stan przedterminalny i z powodu średniego przeżycia wynoszącego u pacjentów z peritonitis carcinomatosus około 6 miesięcy, leczony jest zazwyczaj wyłącznie paliatywnie [3]. Stan ten w klasyfikacji TNM klasyfikowany jest jako cecha M1, jednak rokuje lepiej, szczególnie u pacjentów, u których możliwa jest resekcja guza pierwotnego [4]. Wprowadzenie przez Sugerbaker'a metody leczenia opartej na resekcji guzów przerzutowych do otrzewnej za pomocą peritonectomii [5] w połączeniu z dootrzewnową chemioterapią perfuzyjną w warunkach podwyższonej temperatury (DCPH) przyniosło poprawę rokowania u chorych, u których w momencie rozpoczęcia leczenia nie stwierdzono przerzutów drogą krwionośną. [6,7,8]

Według najnowszych danych epidemiologicznych [9] przerzuty do otrzewnej w raku jelita grubego i żołądka w populacji Polskiej mogą wystąpić u około 1000 i 1200 chorych, których część mogłaby odnieść korzyści z leczenia skojarzonego za pomocą peritonectomii i zabiegu DCPH. W „Zasadach leczenia raka żołądka” z 1997 roku [10] wskazano na ten sposób postępowania w przypadku przerzutów do otrzewnej.

## Opis metody

Zabieg dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii wykonano w sposób opisywany uprzednio [11,12,15,18,20]. Wykonuje się go w znieczuleniu ogólnym. Przed rozpoczęciem zabiegu obniża się temperaturę ciała okolicy głowy i szyi oraz kręgosłupa poprzez obłożenie lodem oraz układając chorego na materacu o zmiennej temperaturze chłodzenia.


Po otwarciu jamy brzusznej i uwolnieniu zrostów oblicza się PCI (Peritoneal Cancer Index) według sposobu podanego przez Sugerbakera [20]. Polega on na określeniu wielkości i umiejscowienia przerzutów w poszczególnych częściach otrzewnej ściennej i trzewnej (Ryc. 1).

Ryc. 1 Za pozwoleniem P. Sugerbaker'a

### Peritoneal Cancer Index

Okolica	Wielkość ogniska	Skala wielkości ogniska
0 Centralna	_____	LS 0 - brak guza
1 Prawa górna	_____	LS 1 - guz do 0,5 cm
2 Nadbrzuszna	_____	LS 2 - guz do 5 cm
3 Lewa górna	_____	LS 3 - guz > 5 cm
4 Lewa boczna	_____	lub zlewanie się ognisk
5 Lewa dolna	_____	
6 Miednica	_____	
7 Prawa dolna	_____	
8 Prawa boczna	_____	
9 Jelito czcze - część górna	_____	
10 Jelito czcze - część dolna	_____	
11 Jelito kręte - część górna	_____	
12 Jelito kręte - część dolna	_____	

PCI



Następnie zakłada się dwa dreny doprowadzające w okolicy podprzeponowej i dwa dreny odprowadzające do miednicy mniejszej. W drenie doprowadzającym, odprowadzającym oraz w jamie brzusznej umieszcza się czujniki temperatury. Dreny przechodzą poprzez pompę pulsacyjną do zbiornika i do wymiennika ciepła (łaźnia wodna). Po założeniu drenów jamę brzuszną zamyka się szczelnie, warstwowo.

Krążenie płynu perfuzyjnego rozpoczyna się od podania płynu o temperaturze 37°C, który następnie ogrzewa się w łaźni wodnej do temperatury 44–46°C. Temperatura w jamie brzusznej powinna wahać się pomiędzy 41 a 42°C. Do krążenia używa się płynu Maxwella [14]. Do wypełnienia układu perfuzyjnego i uzyskania swobodnego przepływu przez jamę brzuszną potrzebne jest zazwyczaj około 4 litrów płynu. Szybkość krążenia płynu perfuzyjnego wynosi 200 – 1000 ml/min.

Po uzyskaniu odpowiedniej temperatury w jamie brzusznej podaje się do krążenia perfuzyjnego cytostatyk – Mitomycynę C, w dawce 10 mg/l płynu. Czas krążenia cytostatyku wynosi 90 minut. Po tym czasie płyn perfuzyjny jest usuwany z jamy otrzewnej, którą następnie płucze się 1 litrem czystego płynu Maxwella.

Obecność przerzutów do otrzewnej w przypadku raka żołądka lub raka jelita grubego często bywa przyczyną odstąpienia od wykonania zabiegu resekcyjnego. Wg. klasyfikacji TNM przerzuty do otrzewnej klasyfikowane są jako cecha M1, tak jak przerzuty drogą krwi. Analiza przeżycia chorych z rakiem żołądka i jednoczesnymi przerzutami odległymi wykazała różnicę w przeżyciu 5-letnim pomiędzy chorymi z przerzutami do otrzewnej (8.9%) a przerzutami drogą krwionośną (0%). Różnica ta jest szczególnie widoczna w porównaniu z grupą chorych, których wykonano resekcję radykalną (5-letnie przeżycie w tej grupie wynosiło 29.4 %) [17].

Szczególnie niekorzystnym czynnikiem prognostycznym powstania przerzutów w otrzewnej jest obecność wolnych komórek nowotworowych w popłuczynach z jamy otrzewnej. Wykrywane są one u około 15% chorych z rakiem jelita grubego z naciekaniami na surowicówkę i u około 19 – 40% chorych z rakiem żołądka z zaawansowaniem T3/T4. W przypadku ich wykrycia w popłuczynach chorych po resekcji radykalnej żołądka przeżycie było zbliżone do uzyskiwanego u chorych, których wykonano jedynie resekcję paliatywną.

W przypadku stwierdzenia naciekania przez nowotwór błony surowiczej jelita grubego lub żołądka niektórzy autorzy proponują wykonanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej. Chemioterapia dootrzewnowa i bez hipertermii nie przynosi korzyści [27]. Zastosowanie temperatury 41-42°C w obrębie

narządów jamy brzusznej jest decydującym o powodzeniu czynnikiem. Wyższe temperatury są niebezpieczne dla chorego, grożą martwicą ściany jelit i wystąpieniem perforacji [13].

Bardzo istotne jest wczesne rozpoznanie przerzutów do otrzewnej. Niestety badania nieinwazyjne, takie jak USG czy TK nie są wystarczająco czułe. Jediną metodą pozwalającą na wykrycie przerzutów do otrzewnej jest laparoscopia [16]. Jej czułość wynosi 88% zaś wyniki fałszywie negatywne są najniższe wśród wszystkich wzmiankowanych powyżej technik.

Należy dążyć do wyodrębnienia grupy chorych z największym ryzykiem wystąpienia przerzutów do otrzewnej. Szczególnie ważne jest włączenie do tej grupy chorych z obecnością komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej. Hase wykazał że największe znaczenie rokownicze wystąpienia przerzutów do otrzewnej ma obecność komórek nowotworowych w popłuczynach po resekcji guza pierwotnego [14]. Zwraca on również uwagę na stosowanie techniki „no touch” w chirurgicznym leczeniu nowotworów.

## Piśmiennictwo:

1. Nowotwory jelita grubego. Praca zbiorowa pod red. M. Nowackiego. Wyd. Wiedza i Życie, Warszawa 1996;331;
2. Rak żołądka. Praca pod red. T. Popieli. PZWL, Warszawa 1987:145;
3. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A., Rivoive M., Beulieux J. et al.: Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignances: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-363;
4. Kikuchi S., Tsukamoto H., Mieno H., Sato K., Kobayashi N., Shimao H., Sakakibara Y., Hiki Y., Kakita A.: Results of resection of gastric cancer with distant metastases. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:592-596;
5. Sugarbaker P.: Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42;
6. Fujimoto S., Takahashi M., Mutou T., Kobayashi K., Toyosawa T., Isawa E., Sumida M., Ohkubo H.: Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997;79:884-891;
7. Vervall V., van Ruth S., de Bree E., van Slooten G., van Tinteren H., Boot H., Zoetmulder F.: Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*2003;21:3737-3743;
8. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., Beaujard A., Freyer G., Guersch Ph., Francois Y., Peyrat P., Panteix G., Vignal J., Gilly F.: Surgery combined with peritonectomy produces and phase II study. *J Clin Oncol* 2003;21:799-806;
9. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Wyd. CO-I, Warszawa, 2004;
10. Zasady leczenia raka żołądka – „Polski consensus” ustalony w Krakowie w dniu 30 maja 1997r. *Pol Przegl Chir* 1998 (supl);
11. Fujimoto S., Takahashi M., Mutou T., Kobayashi K., Toyosawa T., Isawa E., Sumida M., Ohkubo H.: Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer*, 1997;79:884-891;
12. Fujimoto S., Takahashi M., Mutou T., Kobayashi K., Toyosawa T.: Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric cancer. *Cancer*, 1999;85:529-534;
13. Fujimura T., Yonemura Y., Muraoka K., Takamura H., Hirono Y., Sahara H., Ninomiya I., Matsumoto H., Tsugawa K., Nishimura G., Sugiyama K., Miwa K., Miyazaki I.: Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer:

- randomized, controlled study. *World J. Surg.*, 1994;18:150-155;
- 14.Hase K., Ueno H., Kuranaga N., Utsunomiya K., Kanabe S., Mochizuki H.: Intraperitoneal exfoliated cancer cell in patients with colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum*, 1998;41:1134-1140;
  - 15.Ikeguchi M., Kondou A., Oka A., Tsujitani S., Maeta M., Kapibara N.: Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur. J. Surg.*, 1995;161:581-586;
  - 16.Jackowski M., Jużków H., Nowak M. i wsp: Diagnostyka laparoskopowa raka żołądka. *Pol. Przegl. Chir.*, 1997;4:397-402;
  - 17.Kikuchi S., Tsukamoto H., Mieno H., Sato K., Kobayashi N., Shimano H., Sakakibara Y., Hiki Y., Kakita A.: Results of resection of gastric cancer with distant metastases. *Hepato-Gastroenterology*, 1998;45:592-596;
  - 18.Kopacz A., Jastrzębski T., Paprocka-Lipińska A., Świerblewski M., Rogowski J., Warężak C.: Dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (DCPH) w przypadku przerzutów raka lewita grubego do otrzewnej. *Nowotwory*, 1999;49:330-333;
  - 19.van Goethem A., van Coevorden J., Kaag M. I wsp: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a pilot study of 5 patients. Abstract in: *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1996;22:435;
  - 20.Sugarbaker P.: Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. The Luddan Company, Grand Rapids, Michigan, USA, 1998.