

# 56

Tomasz Jastrzębski, Piotr Richter, Marek Bębenek

## CHIRURGICZNE LECZENIE PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH NOWOTWORÓW OTRZEWNEJ

### 56.1. Wstęp

Obecność przerzutów do otrzewnej bardzo często postrzegana jest jako stan uniemożliwiający skuteczne leczenie chorego. Wynika to z doświadczenia w zakresie leczenia systemowego oraz obserwowanych wyników leczenia chirurgicznego stosowanego jedynie jako terapia paliatywna. Bardzo często chorzy z obecnymi przerzutami do otrzewnej są *a priori* kwalifikowani do terapii paliatywnej, zarówno w zakresie rozległości wykonywanych zabiegów operacyjnych, jak i leczenia systemowego.

Doświadczenia ostatnich 30 lat w zakresie poprawy wyników chirurgicznego leczenia chorych z przerzutami do otrzewnej wykazały, że u wielu z nich możliwe jest osiągnięcie bardzo dobrych wyników, pozwalających na nawet 50% przeżyć 5-letnich. U chorych z pierwotnymi nowotworami otrzewnej, takimi jak śluzak rzekomy, odsetek przeżyć 5-letnich sięga ponad 90%. Kluczem do tego jest zrozumienie istoty przerzutów do otrzewnej, odpowiednia kwalifikacja chorych oraz umiejętność zastosowania odpowiedniego sposobu leczenia, w tym zabiegów cytoredukcyjnych pozwalających na całkowite usunięcie makroskopowych zmian w otrzewnej. Dodatkowo do zabiegów cytoredukcyjnych stosuje się jako uzupełnienie zabiegu dootrzewnową chemioterapię perfuzyjną w hipertermii – HIPEC (*Hiperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy*).

### 56.2. Właściwości otrzewnej sprzyjające rozwojowi nowotworów pierwotnych i przerzutowych

Otrzewna (*peritoneum*) to wyściółka jamy brzusznej i jamy miednicy (w sumie określanych jako jama otrzewnej), zbudowana z bogato unaczynionej tkanki łącznej (blaszki właściwej błony surowiczej) i nabłonka (*mezotelium*) o charakterze jednowarstwowego nabłonka płaskiego. Nabłonek ten wydziela płyn otrzewnowy, którego

fizjologiczna objętość w otrzewnej zdrowej dorosłej osoby wynosi około 100 ml. Objętość ta znacznie wzrasta (nawet do wielu litrów) w przypadku wodobrzusza. Odróżnia się otrzewną ścienną (około 10% całej powierzchni otrzewnej), wyścielającą wewnętrzną warstwę ściany jamy brzusznej, i otrzewną trzewną (około 90%), okrywającą zewnętrzne powierzchnie jelit i pozostałych narządów jamy brzusznej. Do narządów wewnątrzotrzewnowych (całkowicie okrytych otrzewną trzewną) zalicza się: żołądek, górną część dwunastnicy, jelito cienkie, wątrobę, jelito ślepe z wyrostkiem robaczkowym, okrężnicę poprzeczną, esicę, górną część odbytnicy, a także śledzionę, jajniki i macicę. Do drugiej grupy należą narządy pierwotnie położone wewnątrzotrzewnowo, które w trakcie rozwoju osobniczego znalazły się wtórnie w położeniu częściowo pozaotrzewnowym (położenie to określamy jako śródotrzewnowe); są to: pęcherz moczowy, środkowa część odbytnicy oraz części wstępująca i zstępująca okrężnicy. Z kolei zstępująca i dolna część dwunastnicy, a także nerki, nadnercza i trzustka mają położenie pozaotrzewnowe. Te złożone stosunki anatomiczne mogą mieć znaczenie dla częstości ewentualnych przerzutów guzów wywodzących się z obszarów wewnątrz-, śród- i pozaotrzewnowych.

Otrzewna trzewna pokrywa/tworzy także krezkę (fałd tkankowy, w którym znajdują się wachlarzowato rozmieszczone naczynia dochodzące i odchodzące od jelit) oraz sieć: mniejszą i większą. Całkowita powierzchnia otrzewnej może w związku z tym sięgać u osoby dorosłej nawet 2 m<sup>2</sup>, a więc jest większa od standardowej powierzchni ciała takiej osoby. Otrzewna trzewna otrzymuje większość krwi z tętnicy krezkowej górnej, natomiast różne obszary otrzewnej ściennej – odpowiednio z naczyń odchodzących od tętnic międzyżebrowych, lędźwiowych itd. Duża powierzchnia, niewielka spistość budujących tkanek, a także bardzo rozbudowane unaczynienie krwionośne i limfatyczne mogą sprzyjać rozwojowi zarówno nowotworów pierwotnych, jak i przerzutów nowotworów z obszaru jamy brzusznej i teoretycznie także z innych rejonów ciała.

### 56.3. Ocena stopnia zaawansowania zmian nowotworowych w otrzewnej

Zaawansowanie zmian nowotworowych w otrzewnej ma zasadnicze znaczenie dla oceny możliwości skutecznego leczenia chirurgicznego. Jest podstawą kwalifikacji chorych do zabiegów cytoredukcyjnych i prognozowania rokowania po zabiegach cytoredukcyjnych i HIPEC.

Istnieje wiele klasyfikacji opisujących stan miejscowy przerzutów w jamie otrzewnej, ale najpowszechniej stosowaną jest skala oceny przerzutów do otrzewnej zaproponowana przez Jacqueta i Sugerbakera. Uwzględnia ona dokładne umiejscowienie zmian w otrzewnej ściennej oraz trzewnej, a także wielkość zmian w 13 obszarach (9 – otrzewna ścienna, 4 – otrzewna trzewna jelita cienkiego podzielonego na górny i dolny odcinek odpowiednio jelita czczego i jelita krętego; ryc. 56.1). Jest podstawą kwalifikacji chorych do zabiegów cytoredukcyjnych i prognozowania rokowania po zabiegach cytoredukcyjnych i HIPEC.

### 56.4. Częstość występowania przerzutów do otrzewnej

#### 56.4.1. Pierwotne nowotwory otrzewnej

Do pierwotnych nowotworów otrzewnej należy międzybłoniak otrzewnej (*mesothelioma peritonei*) oraz inne rzadkie nowotwory, jak pierwotny rak otrzewnej. Ich klasyfikację przedstawiono w tabeli 56.1. Częstość zachorowania na międzybłoniaka otrzewnej wynosi 1–3/1 mln populacji, z podobną częstotliwością u obu płci. Średnia wieku rozpoznania tego nowotworu wynosi 50 lat.

#### 56.4.2. Wtórne (przerutowe) nowotwory otrzewnej – przerzuty do otrzewnej

Przerzuty nowotworów do otrzewnej są definiowane jako wszczepy tkanki nowotworowej w miejscu niezwiązanym bezpośrednio z guzem pierwotnym. Komórki rakowe

**Określenie wielkości zmian PdO – punktacja:**

0 pkt – brak zmian przerzutowych  
 1 pkt – guz wielkości ≤ 0,5 cm  
 2 pkt – guz wielkości > 0,5 cm i ≤ 5 cm  
 3 pkt – guz wielkości > 5 cm

Region	Wielkość
0 – centralny	_____
1 – prawy górny	_____
2 – nadbrzuszy	_____
3 – lewy górny	_____
4 – lewy boczny	_____
5 – lewy dolny	_____
6 – miednica	_____
7 – prawy dolny	_____
8 – prawy boczny	_____
9 – górna część jelita czczego	_____
10 – dolna część jelita czczego	_____
11 – górna część jelita krętego	_____
12 – dolna część jelita krętego	_____

PCI

**Rycina 56.1.** Ocena stopnia zaawansowania przerzutów do otrzewnej (PdO) według skali PCI – *Peritoneal Cancer Index* (skala Sugerbakera).

Tabela 56.1. Pierwotne nowotwory otrzewnej

<p>Międzybłoniak otrzewnej (<i>mesothelioma peritonei</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Międzybłoniak o niskim stopniu złośliwości (<i>low grade</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>– wielotorbielowaty (<i>multicystic</i>)</li> <li>– wysoko zróżnicowany brodawkowaty (<i>well-differentiated papillary</i>)</li> </ul> </li> <li>• Międzybłoniak złośliwy rozlany (<i>diffuse malignant peritoneal mesothelioma, DMPM</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>– nabłonkowy</li> <li>– mięsakiowy</li> <li>– dwufazowy</li> </ul> </li> </ul>
Pierwotny rak otrzewnej
Torbiele mezotelialne
Torbielowaty naczyniak chłonny
Fibromatoza
Desmoplastyczny nowotwór drobnokrągłokomórkowy ( <i>desmoplastic small round cell tumour, DSRCT</i> )

wykazujące znaczną zdolność do wytwarzania przerzutów będą się charakteryzowały: niewielką siłą wzajemnych powiązań w guzie pierwotnym, dość znaczną ruchliwością, wysokim potencjałem proliferacyjnym (co według niektórych badaczy sugeruje, że mogą one mieć charakter zbliżony do komórek macierzystych jako tzw. komórki macierzyste nowotworu), zdolnością do wytwarzania enzymów proteolitycznych ułatwiających ich oddzielenie od pierwotnego guza i ewentualną migracją w macierzy tkankowej, a także posiadaniem (ekspresją) określonych typów cząsteczek adhezyjnych (które ułatwiają im zakotwiczenie do powierzchni nabłonka, np. *mesothelium* otrzewnej). Czynnikiem sprzyjającym przerzutowaniu, w tym do otrzewnej, jest także zdolność komórek rakowych do wytwarzania czynników wzrostowych dla śródbłonek naczyń krwionośnych i limfatycznych (np. *vascular endothelial growth factor, VEGF*).

Do grupy wtórnych nowotworów otrzewnej należy wiele różnych chorób rozrostowych, które przedstawiono w tabeli 56.2. Mimo że ich wspólną cechą jest możliwość implantacji komórek do otrzewnej, stanowią niejednorodną grupę nowotworów o odmiennym przebiegu klinicznym, rokowaniu i różnych możliwościach terapeutycznych.

### 56.5. Nowotwory wyrostka robaczkowego

Nowotwory te stanowią około 1,0% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Częstość występowania

Tabela 56.2. Wtórne (przerzutowe) nowotwory otrzewnej

<p><b>Nowotwory wyrostka robaczkowego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruczolakorak (<i>adenocarcinoma</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>– śluzowy</li> <li>– jelitowy</li> <li>– z komórek kubkowych (<i>goblet cell carcinoma</i>)</li> </ul> </li> <li>• Śluzak rzekomy otrzewnej (<i>pseudomyxoma peritonei</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li>– śluz bezkomórkowy</li> <li>– rak śluzowy otrzewnej o niskim stopniu złośliwości (<i>low-grade appendiceal mucinous neoplasm, LAMN</i>)</li> <li>– rak śluzowy otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości (<i>high-grade appendiceal mucinous neoplasm, HAMN</i>)</li> <li>– z obecnością lub bez komórek syngnetowatych</li> </ul> </li> </ul>
<b>Przerzuty otrzewnowe raka jelita grubego</b>
<b>Przerzuty otrzewnowe raka żołądka</b>
<b>Przerzuty otrzewnowe raka jajnika</b>
<b>Przerzuty otrzewnowe innych nowotworów (trzustki, mięsaków, piersi, pęcherzyka żółciowego, pęcherza moczowego)</b>

oceniana jest na 10/1 mln populacji. Około 25% tych nowotworów ma postać złośliwą. Częstościami objawami tego nowotworu są objawy podobne do występujących w zapaleniu wyrostka robaczkowego. W grupie chorych po appendektomii u 1,5% stwierdza się obecność nowotworu.

Do najczęściej występujących postaci należy torbiel śluzowa wyrostka robaczkowego (ryc. 56.2), która, jeśli ściana wyrostka nie jest uszkodzona, może być skutecznie leczona miejscowym wycięciem, pod warunkiem braku obecności zmian śluzowych w linii odcięcia. Jeśli zmiany są obecne w linii odcięcia, należy wykonać resekcję kątnicy lub ewentualnie hemikolektomię prawostronną. Zabieg może być wykonany laparoskopowo lub z otwarciem jamy brzusznej.

Dalsze postępowanie zależne jest od typu histologicznego nowotworu. W przypadku nowotworów o niskim stopniu złośliwości LAMN wystarczająca jest zazwyczaj ścisła kontrola oparta na okresowych badaniach radiologicznych jamy brzusznej i miednicy. U chorych z rozpoznaniem nowotworem śluzowym o wysokim stopniu złośliwości HAMN należy poszerzyć zabieg o miejscowe wycięcie otrzewnej oraz metodę HIPEC.

Przerzuty do otrzewnej w nowotworach śluzowych wyrostka robaczkowego są obecne w miejscach związanych z redystrybucją płynu otrzewnowego, do których należy prawa rynna przyokrężnicza, otrzewna przeponowa po stronie prawej oraz otrzewna miedniczna. Do powstania przerzutów dochodzi w sytuacji pęknięcia torbieli



Rycina 56.2. Torbiel śluzowa wyrostka robaczkowego.

wyrostka robaczkowego i rozlania się treści śluzowej po powierzchni otrzewnej. Obecność przerzutów do otrzewnej wymaga poszerzenia zabiegu o resekcję otrzewnej ściennej i resekcję narządów zajętych przez przerzuty oraz wykonanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii z użyciem mitomycyny C.

### 56.6. Śluzak rzekomy otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*, PMP)

Śluzak rzekomy otrzewnej jest z definicji określany jako wewnątrzotrzewnowe nagromadzenie treści śluzowej na skutek obecności nowotworu śluzowotwórczego. Roczna zachorowalność wynosi 3–4 przypadki/1 mln populacji. Do PMP zalicza się wodobrzusze śluzowe (tzw. brzuch galaretowaty – *jelly belly*), wszczepy otrzewnowe, przerzuty do sieci większej (tzw. ciasto sieciowe – *omental cake*; ryc. 56.3) oraz u kobiet masywne naciekanie jajników. Patogeneza śluzaka rzekomego otrzewnej prawie



Rycina 56.3. Przerzut śluzaka rzekomego otrzewnej do sieci większej (*omental cake*).

zawsze związana jest z perforacją guza śluzowego wyrostka robaczkowego.

W wyniku perforacji guzów wyrostka robaczkowego (często klinicznie bezobjawowych) dochodzi do uwolnienia śluzu i komórek nabłonka produkujących śluz w obrębie jamy otrzewnej. Ze względu na częste zajęcie jajników, które można ocenić w badaniu USG, wcześniej uważano, że przyczyną śluzaka są guzy śluzowe tego narządu. Jednakże prawdziwy PMP rzadko pochodzi z jajników.

#### 56.6.1. Rozpoznanie kliniczne i diagnostyka

Rozpoznanie kliniczne często jest przypadkowe, w wyniku badania histopatologicznego wyciętego wyrostka robaczkowego, obecności treści śluzowej w worku przepuklinowym w trakcie operacji przepukliny, badania USG jamy brzusznej (często u kobiet jako badania okresowego). U osób z wodobrzuszem śluzowym uwagę zwraca powiększenie obwodu brzucha. U części chorych obecne jest podwyższenie stężenia jednego lub więcej markerów nowotworowych, takich jak CEA, CA19-9 i CA125, co ma znaczenie rokownicze.

Do podstawowych badań obrazowych należy badanie ultrasonograficzne oraz tomografia komputerowa (TK). Badanie powinno obejmować całą jamę brzuszną i miednicę. Badanie rezonansem magnetycznym (MRI) lub pozytonową emisyjną tomografią (PET) zazwyczaj nie wnosi dodatkowych informacji dotyczących stopnia zaawansowania, ale może pomóc w identyfikacji anatomicznego położenia zmian przerzutowych przed planowanym zabiegiem operacyjnym.

### 56.6.2. Leczenie

Podstawą leczenia śluzaka otrzewnej jest wykonanie radykalnego zabiegu całkowitej cytoredukcji (tabela 56.3), polegającego na jak najbardziej doszczętnym wycięciu

**Tabela 56.3.** Skala doszczętności cytoredukcji (*completeness of cytoreduction, CCR*)

CCR	Średnica guzków pozostałych po operacji	Opis
0	Brak widocznych ognisk choroby	Całkowita cytoredukcja
1	< 2,5 mm	
2	≥ 2,5 mm i < 2,5 cm	Cytoredukcja niecałkowita Umiarkowana choroba resztkowa
3	≥ 2,5 cm	Cytoredukcja niecałkowita Makroskopowa choroba resztkowa

całej masy nowotworowej w połączeniu z dootrzewnową chemioterapią perfuzyjną (HIPEC).

Wyniki leczenia zależne są od stopnia zaawansowania nowotworu w skali PCI, doszczętności zabiegu operacyjnego oraz typu histologicznego nowotworu. Trzeba pamiętać, że zakres i możliwość wykonania doszczętnego zabiegu operacyjnego zależą od liczby wcześniej wykonanych procedur chirurgicznych z powodu tego nowotworu. Im wcześniej wykryty PMP i wykonany zabieg CRS z HIPEC, tym lepsze są wyniki leczenia, zarówno w odniesieniu do przeżycia całkowitego, jak i okresu wolnego od wznowy. Pięcioletnie przeżycie u chorych leczonych z powodu PMP *low-grade* wynosi 80–90%, podczas gdy w przypadku PMP *high-grade* przeżycie to osiąga około 50%. Wyniki leczenia śluzaka rzekomego otrzewnej przedstawiono w tabelach 56.4 i 56.5.

### 56.7. Przerzuty raka jelita grubego do otrzewnej

Synchroniczne przerzuty do otrzewnej raka jelita grubego występują u 7–10% pacjentów z tym nowotworem, podczas gdy przerzuty metachroniczne są obserwowane u kolejnych 10–20%. U chorych ze wznową miejscową

**Tabela 56.4.** Wyniki leczenia śluzaka rzekomego otrzewnej typu *low-grade*

Piśmiennictwo	Liczba chorych	Przeżycia	
		5-letnie (%)	10-letnie (%)
Chua, 2012	1419	81	70
Ansari, 2016	738	87,4	70,4
Andreasson, 2012	69	88	–
Wagner, 2016	102	79	–
Lord, 2015	512	90,0	–
Solomon, 2020	156	89,2	–

**Tabela 56.5.** Wyniki leczenia śluzaka rzekomego otrzewnej typu *high-grade*

Piśmiennictwo	Liczba chorych	Przeżycia	
		5-letnie (%)	10-letnie (%)
Chua, 2012	700	59	49
Andreasson, 2012	81	60	–
Wagner, 2016	49	40	–

jednoczesne przerzuty do otrzewnej występują u około 40%. Przerzuty do otrzewnej raka jelita grubego stanowią poważny problem terapeutyczny i są główną przyczyną niepowodzeń leczenia miejscowego. Penetracja przez otrzewną leków przeciwnowotworowych podawanych drogą dożylną jest ograniczona przez istnienie bariery krwi/otrzewna. Z tego powodu lepsze wyniki leczenia systemowego obserwuje się w przypadku przerzutów narządowych i przerzutów do węzłów chłonnych niż przerzutów do otrzewnej. Rokowanie u chorych z przerzutami do otrzewnej raka jelita grubego jest zdecydowanie gorsze niż u chorych z przerzutami do wątroby czy do płuc.

Przerzuty do otrzewnej w raku żołądka występują u 10–20% chorych w momencie zdiagnozowania choroby, ale w stopniu zaawansowania T3 lub T4 ich obecność może sięgać nawet 60%. Ocenia się, że co trzeci pacjent z naciekaniami błony surowiczej żołądka będzie miał obecne komórki nowotworowe w jamie otrzewnej, prowadzące do powstania przerzutów otrzewnowych. Podobnie jak w raku jelita grubego, lepsze rokowanie po zastosowaniu terapii systemowej obserwowane jest przy przerzutach narządowych lub do węzłów chłonnych niż do otrzewnej.

### 56.7.1. Diagnostyka

Przerzuty raka jelita grubego do otrzewnej zazwyczaj rozpoznaje się śródoperacyjnie lub u chorych z objawami klinicznymi (niedrożność) będącymi następstwem rozległych nacieków nowotworowych. Laparoscopia diagnostyczna jest użytecznym narzędziem, z zastrzeżeniem odnośnie do ograniczenia pełnej oceny jamy otrzewnej, szczególnie po wcześniejszych zabiegach operacyjnych. Z kolei badania obrazowe (USG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytonowa emisyjna tomografia) mają ograniczoną wartość diagnostyczną w przypadku małych i wczesnych zmian przerzutowych na otrzewnej. Pozwalają jednak na ocenę obecności lub braku przerzutów narządowych, co ma zasadnicze znaczenie przy kwalifikacji chorych do zabiegów cytoredukcyjnych.

### 56.7.2. Wskazania do zabiegów resekcyjnych i HIPEC

Do zabiegów cytoredukcyjnych z HIPEC kwalifikują się chorzy z synchronicznymi i metachronicznymi przerzutami do otrzewnej, u których stopień zaawansowania

według skali PCI nie przekracza 20 pkt, w dobrym stanie ogólnym pozwalającym na wykonanie rozległego radykalnego zabiegu operacyjnego, w wieku do 75 lat. U chorych z resekcyjnymi przerzutami metachronicznymi do wątroby (do 3) lub do płuc (pojedynczy) nie ma przeciwwskazań do wykonania zabiegów cytoredukcyjnych z dobrymi wynikami terapeutycznymi.

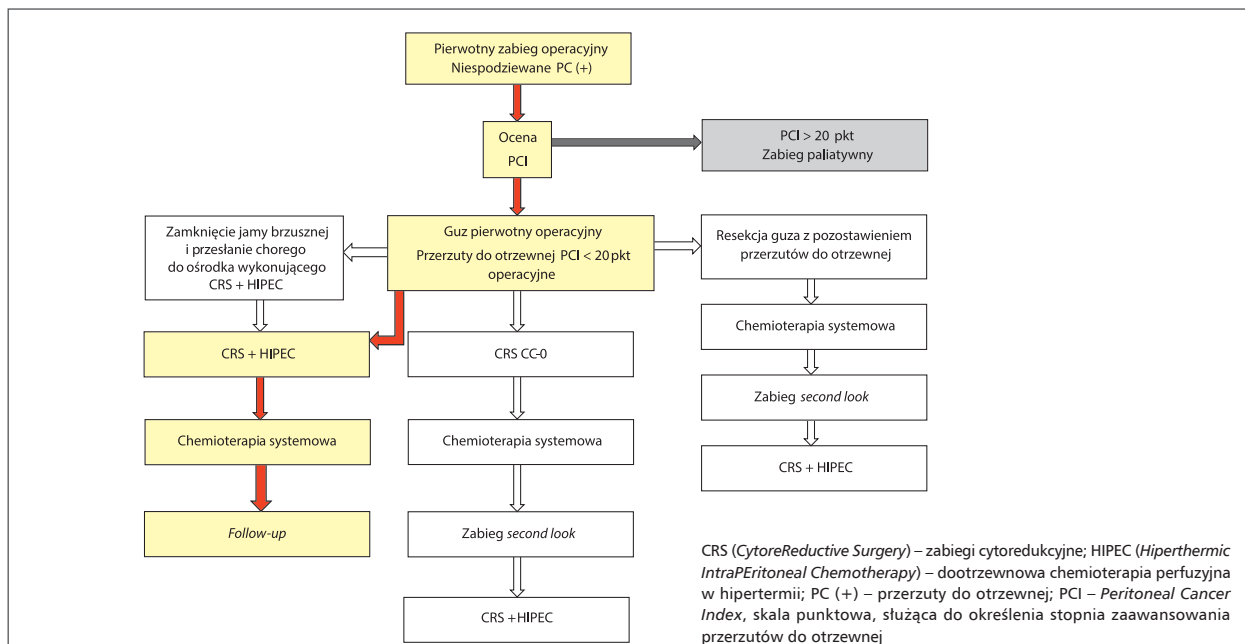
U chorych z rozpoznanymi chirurgicznie lub radiologicznie izolowanymi przerzutami do otrzewnej (przy braku innych przerzutów narządowych), u których istnieje możliwość wykonania zabiegu całkowitej cytoredukcji CC-0, zabieg operacyjny powinien być brany pod uwagę jako pierwsza linia leczenia. Poszczególne sytuacje kliniczne w przypadku stwierdzenia synchronicznych przerzutów do otrzewnej raka jelita grubego, biorące pod uwagę możliwość wykonania zabiegów cytoredukcyjnych i HIPEC, zostały przedstawione na rycinach 56.4–56.7.

### 56.7.3. Wyniki leczenia przerzutów do otrzewnej raka jelita grubego

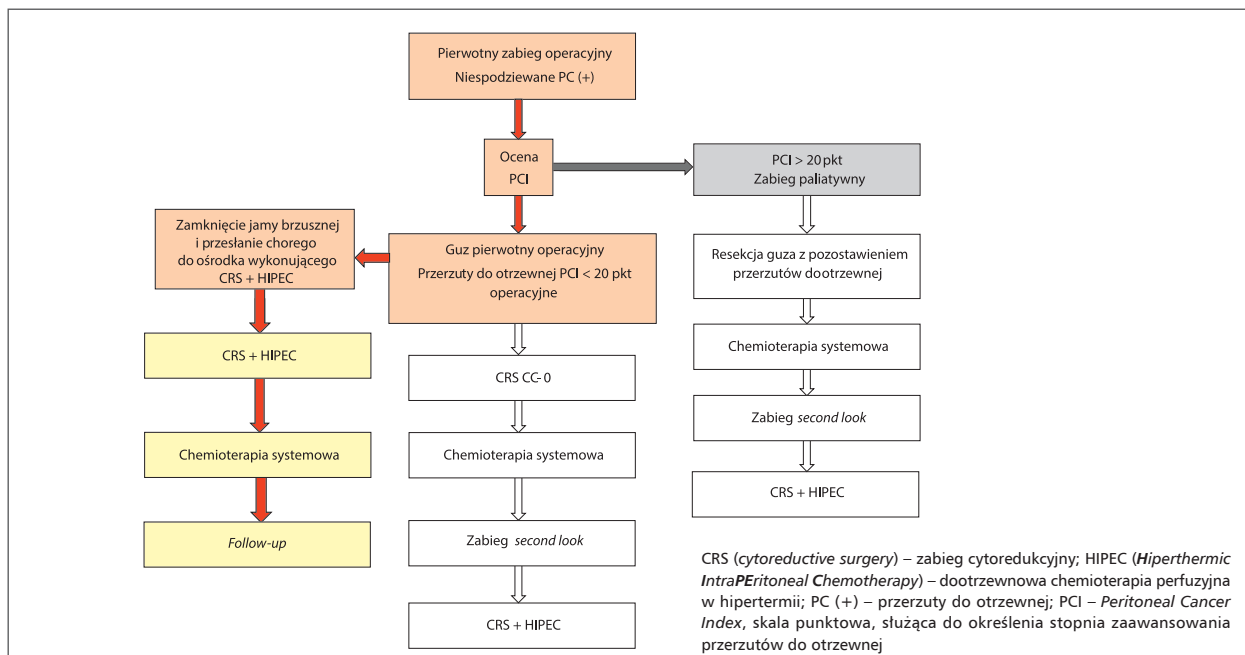
Średni czas przeżycia chorych z przerzutami raka jelita grubego do otrzewnej leczonych jedynie paliatywnie lub objawowo wynosi 3–12 miesięcy, rzadko osiągnęte są przeżycia 5-letnie (do 3%). Liczne badania kliniczne wykazały, że leczenie chirurgiczne chorych z przerzutami do otrzewnej jest zdecydowanie skuteczniejsze niż chemioterapia systemowa. Wyniki leczenia zależą od kilku czynników. Pierwszym z nich jest zaawansowanie przerzutów w obrębie jamy otrzewnej w skali PCI. Im mniejszy stopień zaawansowania, tym lepsze wyniki leczenia. Empirycznie udowodniono, że granicznym pułapem zaawansowania, które pozwala na uzyskanie korzystnych wyników leczenia po wykonaniu zabiegów cytoredukcyjnych i HIPEC, jest 20 pkt. Drugim niezbędnym warunkiem skutecznego leczenia jest możliwość wykonania całkowitej cytoredukcji makroskopowej zmian nowotworowych w otrzewnej (CC-0). Poza tymi dwoma czynnikami na wyniki leczenia mają wpływ obecność komórek sygnetowatych oraz natężenie objawów klinicznych chorych kwalifikowanych do zabiegu. Parametry te opisuje klasyfikacja PSDSS (*Peritoneal Surface Disease Severity Score*), w której ocena zaawansowania w skali PCI oparta jest na przedoperacyjnych badaniach radiologicznych (tab. 56.6).

U wybranych chorych spełniających powyższe kryteria można za pomocą radykalnych zabiegów cytoredukcyjnych z HIPEC uzyskać bardzo dobre wyniki leczenia, sięgające 50% przeżyć 5-letnich. Liczne badania obserwacyjne i randomizowane wykazały skuteczność kliniczną tego leczenia, co przedstawiono przykładowo w tabeli 56.7.

## 56. Chirurgiczne leczenie pierwotnych i wtórnych nowotworów otrzewnej



Rycina 56.4. Postępowanie w synchronicznych przerzutach do otrzewnej w ośrodkach dysponujących możliwością wykonania procedury HIPEC.



Rycina 56.5. Postępowanie w synchronicznych przerzutach do otrzewnej w ośrodkach niedysponujących możliwością wykonania procedury HIPEC.

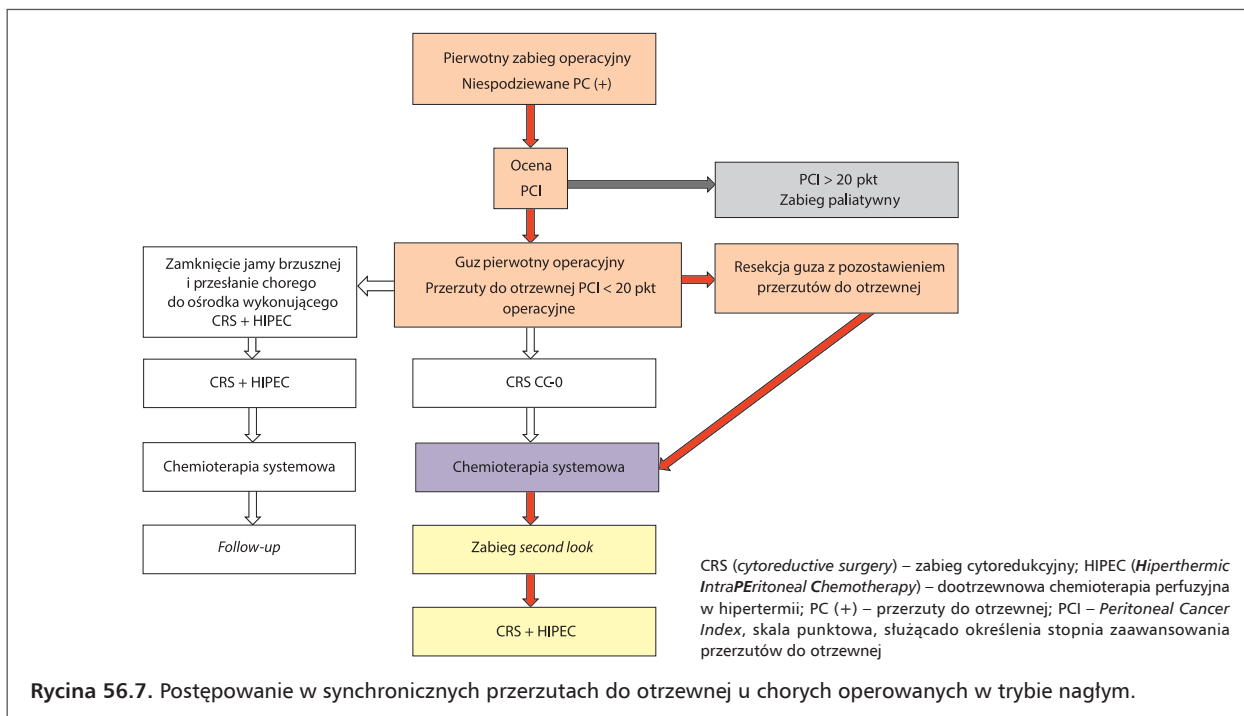
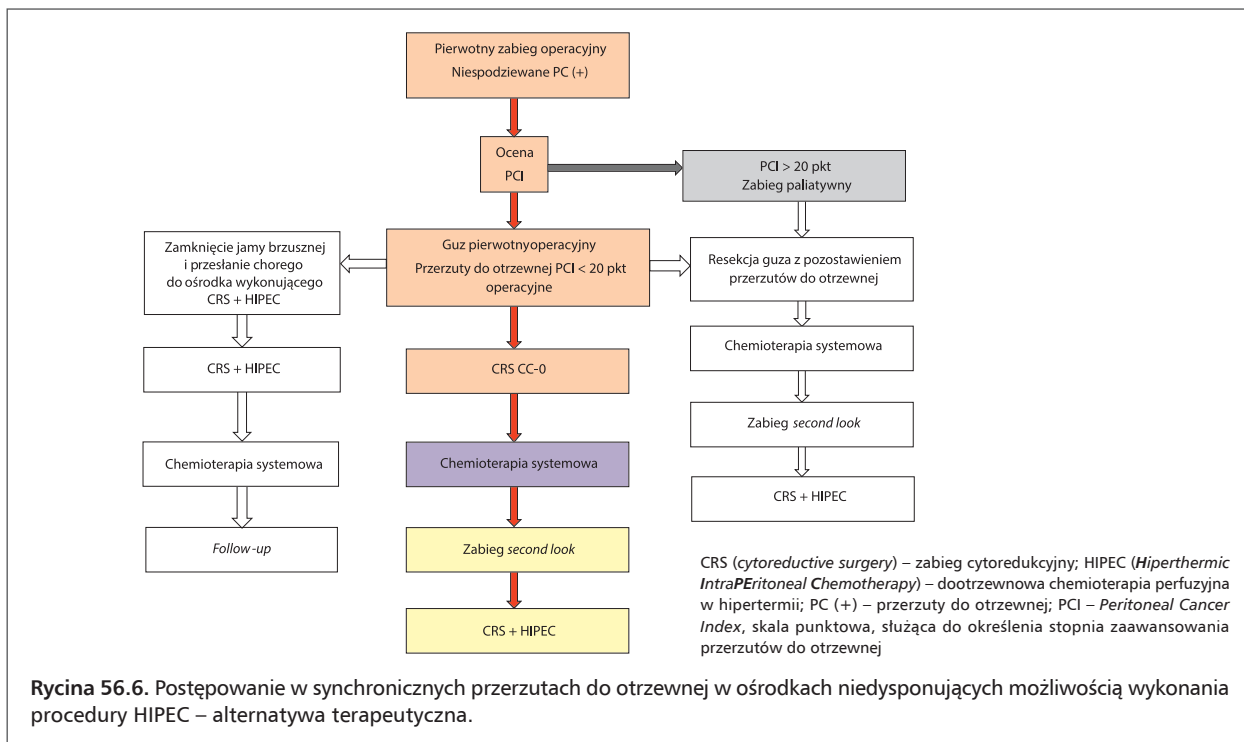




Tabela 56.6. Ocena wskaźnika PSDSS (*Peritoneal Surface Disease Severity Score*)

A – Ocena kliniczna	B – Ocena PCI na podstawie badań obrazowych lub w ocenie śródoperacyjnej	C – Ocena parametrów histologicznych guza
Brak objawów – 0 pkt	PCI < 10 – 1 pkt	G 1-2, N(-), L(-), V(-) – 1 pkt
Objawy o małym nasileniu – 1 pkt	PCI 10–20 – 3 pkt	G2 i przynajmniej jedno z: N(+), L(+), V(+) – 3 pkt
Objawy o dużym nasileniu – 6 pkt	PCI > 20 – 7 pkt	Każdy G3 Każdy sygnetowatokomórkowy – 9 pkt
<p>Objaśnienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy o średnim nasileniu: umiarkowane wodobrzusze, kontrolowane bóle brzucha, utrata masy ciała &lt; 10%</li> <li>• Objawy o dużym nasileniu: niedrożność, objawowe wodobrzusze, źle kontrolowane bóle brzucha, utrata masy ciała &gt; 10%</li> </ul> <p>N – przerzuty do węzłów chłonnych: N(-) – nieobecne, N(+) obecne L – naciekanie naczyń limfatycznych: L(-) – nieobecne, L(+) obecne V – naciekanie naczyń krwionośnych: V(-) – nieobecne, V(+) obecne</p>		
Ocena punktowa A + B + C	Stopień zaawansowania według skali PSDSS	Średnie przeżycie (miesiące)
2–3 pkt	I	39
4–7 pkt	II	19
8–9 pkt	III	7
> 10 pkt	IV	4

Tabela 56.7. Wyniki leczenia przerzutów raka jelita grubego do otrzewnej u chorych z PCI &lt; 20 pkt, u których wykonano zabieg całkowitej cytoredukcji CC-0

Badanie	Data	Liczba pacjentów	Przeżycie	
			3 lata (%)	5 lat (%)
Verwaal*	2008	54	57	45
Elias	2009	48	81	51
Elias	2010	523	41	27
Desantis	2015	80	60,3	37,0
Iversen	2013	34	47	38
Hompes	2012	48	85	b.d.
Franco	2010	67	45	25
Cavaliere	2011	146	26	18
Polkowski, Jastrzębski	2014	36	72	
PRODIGE 7*	2018	265	b.d.	39
Tonello	2018	60	b.d.	34
Birgisson	2020	112	b.d.	23
Baratti	2020	48	b.d.	34

\* Badanie randomizowane.

Ostatnie, szeroko dyskutowane badanie PRODIGE 7 wykazało zdecydowaną skuteczność zabiegów cytoredukcyjnych (CRS), pozwalających na uzyskanie przeżyć 5-letnich na poziomie 38%, jednocześnie kwestionując skuteczność dootrzewnowej chemioterapii systemowej opartej na oksaliplatinie u chorych z PCI do 10 pkt, a wskazując na jej skuteczność w porównaniu z samymi zabiegami cytoredukcyjnymi w grupie chorych z PCI 11–15 pkt.

Podobne spostrzeżenia opisali autorzy włoscy w stosunku do HIPEC z użyciem mitomycyny C, gdzie mediana przeżycia nie różniła się w obu badanych grupach, ale w zakresie przeżyć 5-letnich, niepoddanych ocenie statystycznej, wyraźna korzyść była obserwowana w grupie chorych po zabiegach CRS + HIPEC.

#### 56.7.4. HIPEC w profilaktyce przerzutów do otrzewnej raka jelita grubego

Wcześniejsze badania wskazywały, że profilaktyczne wykonanie HIPEC jako uzupełnienie zabiegu resekcyjnego w raku jelita grubego w guzach T4 i perforacji guza jest korzystne dla prewencji przerzutów do otrzewnej. Jednak badanie COLOPEC nie wykazało wpływu profilaktycznego stosowania dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii z wykorzystaniem oksaliplatyny na częstość występowania przerzutów do otrzewnej u chorych z czynnikami ryzyka (guz T4 i/lub perforacja guza). Z kolei w badaniu PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15 u chorych z czynnikami ryzyka przerzutów do otrzewnej (perforacja guza) lub wznowy przerzutów po ich wcześniejszym wycięciu w trakcie pierwotnego zabiegu wykonanie zabiegu typu *second-look* z zastosowaniem HIPEC nie wykazało korzyści w zakresie całkowitego przeżycia w porównaniu z jedynie obserwacją. Jednak ponowna analiza chorych w badaniu COLOPEC 2 wykazała, że drugi i trzeci laparoskopowy zabieg *second-look* po negatywnym pierwszym pozwalają na wykrycie odpowiednio 10% i kolejnych 10% przerzutów do otrzewnej w pierwotnych guzach T4. Dokładniejsza analiza badania COLOPEC wykazała, że zastosowanie profilaktycznego leczenia HIPEC w zabiegu *second-look* pozwala na prewencję przerzutów do otrzewnej (0,032). Niejednolite dane naukowe nie pozwalają obecnie na stosowanie zabiegów *second-look* i HIPEC jako profilaktyki przerzutów do otrzewnej raka jelita grubego w guzach T4 i w perforacji guza nowotworowego poza badaniami klinicznymi, pomimo udowodnionego faktu, że ryzyko synchronicznych i metachronicznych przerzutów w guzach T4 do otrzewnej wynosi ponad 30%. Należy pamiętać, że:

- chemioterapia systemowa ma ograniczoną skuteczność w leczeniu przerzutów do otrzewnej;

- zasadniczym elementem skutecznego leczenia pierwotnych i wtórnych nowotworów otrzewnej jest radykalny makroskopowo zabieg operacyjny;
- HIPEC jest uzupełnieniem radykalnego zabiegu resekcyjnego w zakresie leczenia pozostawionych komórek nowotworowych i nieunaczynionych wszczepów nowotworowych w otrzewnej;
- HIPEC nie jest zastępnikiem chemioterapii systemowej; jest jednym z elementów leczenia, który należy uwzględnić w procesie kompleksowej terapii przeciwnowotworowej;
- obecność komórek nowotworowych w płynie/poptuczynach z jamy otrzewnej u chorych kwalifikowanych do zabiegów radykalnych (P0/C1) jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i wymaga analizy w zakresie leczenia adjuwantowego;
- zabiegi cytoredukcyjne w połączeniu z HIPEC wymagają doświadczenia zarówno operatora, jak i zespołu terapeutycznego – gwarantuje to lepsze wyniki leczenia oraz ograniczenie poważnych powikłań związanych z zabiegiem operacyjnym.

#### 56.8. Rak żołądka

Synchroniczne przerzuty raka żołądka do otrzewnej są obserwowane w trakcie zabiegu operacyjnego u 10–17% chorych z pierwotnym rakiem żołądka. Ze względu na możliwość obecności przerzutów do otrzewnej, u chorych z rozpoznany rakiem żołądka zakwalifikowanych do zabiegów operacyjnych lub chemioterapii neoadjuwantowej (cT<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>, N+) wskazane jest wykonanie laparoskopii diagnostycznej dla oceny klinicznej. W trakcie laparoskopii należy ocenić stan otrzewnej ściennej, w tym otrzewnej pokrywającej przeponę i miednicę mniejszą, ze szczególnym uwzględnieniem zatoki Douglasa (u kobiet jest to najniżej położony zachyłek otrzewnej, znajdujący się między tylną ścianą macicy a przednią ścianą odbytnicy; u mężczyzn przestrzeni tej odpowiada zagłębienie odbytniczo-pęcherzowe), sieć większą, torbę sieciową, torebkę wątroby, jajniki u kobiet, otrzewną krezki jelita cienkiego. W przypadku obecności zmian z podejrzeniem przerzutów należy pobrać wycinek do badania histopatologicznego.

Przerzuty do otrzewnej w raku żołądka, klasyfikowane jako cecha M+, stanowią zmiany makroskopowe oraz obecne w płynie/poptuczynach z jamy otrzewnej komórki nowotworowe (*free cancer cells*). Z tego powodu zarówno w diagnostyce laparoskopowej, jak i podczas zabiegów z otwarciem jamy brzusznej należy pobrać płyn do badania cytologicznego.

### 56.8.1. Ocena obecności komórek nowotworowych z płynu/popłuczyn z otrzewnej

Ocena komórek nowotworowych w przypadku obecności płynu w jamie otrzewnej polega na jego pobraniu i przekazaniu bezpośrednio do zakładu patologii w celu odwirowania (800–1200 obrotów/min) i zagęszczenia materiału komórkowego w celu uzyskania preparatu cytologicznego do oceny mikroskopowej (*cytospin*). Badanie możliwe jest do wykonania śródoperacyjnie.

Jeśli nie stwierdza się obecności płynu, należy pobrać w okolicę guza 200 ml roztworu 0,9% NaCl, a następnie pobrać 50 ml do odwirowania w sposób opisany powyżej. Jeśli nie ma możliwości wykonania badania śródoperacyjnie, do pobranego płynu należy dodać formalinę i przesłać do zakładu patologii.

Dodatkowym badaniem, które pośrednio ocenia obecność wolnych komórek nowotworowych w jamie otrzewnej, jest ocena markerów nowotworowych w płynie (nie płucznym!) otrzewnowym. Jest to jednak badanie niestandardowe, na podstawie którego nie można potwierdzić klinicznej obecności przerzutów do otrzewnej.

### 56.8.2. Klasyfikacja przerzutów do otrzewnej

Ocena zaawansowania przerzutów do otrzewnej jest ważna zarówno jako element diagnostyki, jak i informacji dotyczących możliwości i wyboru sposobu leczenia. Najczęściej skalą stosowaną dla opisu wielkości i rozległości zmian przerzutowych w otrzewnej jest skala opracowana przez Jacquet i Sugerbakera (*Peritoneal Cancer Index, PCI*), a także klasyfikacja według skali PSDSS.

### 56.8.3. Japońska klasyfikacja przerzutów do otrzewnej według Noura i wsp.

Autorzy podzielili pacjentów na grupy w zależności od stopnia zaawansowania przerzutów do otrzewnej (tab. 56.8).

### 56.8.4. Wyniki leczenia chorych z przerzutami raka żołądka do otrzewnej

Rokowanie u chorych z rakiem żołądka i przerzutami do otrzewnej jest złe. Zazwyczaj stosuje się chemioterapię paliatywną w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (*best supportive care*). O ile w przypadku przerzutów narządowych do wątroby, płuc czy kości można spodziewać się około 40% odpowiedzi na leczenie systemowe, o tyle w przypadku przerzutów do otrzewnej odpowiedź wynosi mniej niż 14%. Jedną z przyczyn tej dysproporcji jest bariera krew/otrzewna, ograniczająca penetrację cytostatyku do warstw otrzewnej.

Według klasyfikacji TNM (UICC, wyd. 8) do stopnia M1 w raku żołądka zalicza się przerzuty odległe, w tym przerzuty do otrzewnej, dodatnie badanie cytologiczne płynu z otrzewnej, przerzut do sieci większej niestanowiający bezpośredniego nacieku guza pierwotnego. Tak duża rozpiętość sytuacji klinicznych często jest powodem podejmowania decyzji jedynie o leczeniu paliatywnym, podczas gdy można uzyskać lepsze wyniki, stosując bardziej agresywne formy leczenia.

Dane z piśmiennictwa dotyczące leczenia chorych z przerzutami raka żołądka do otrzewnej najczęściej pochodzą z ośrodków azjatyckich, gdzie, jak wiadomo, rak żołądka różni się biologicznie od tego samego nowotworu w populacji europejskiej i amerykańskiej. Dane z piśmiennictwa z ośrodków europejskich oparte na prospektywnie uzupełnianych bazach danych oraz badaniach retrospektywnych różnicują wyniki leczenia w zależności od wielu czynników.

Dane z *German Database* obejmowały 3076 chorych, u których wykonano zabiegi CRS/HIPEC w latach 2011–2016 w 52 szpitalach, z tego u 315 chorych z powodu raka żołądka (10%). Według danych autorów są to największe dane dostępne w piśmiennictwie dotyczącym tego sposobu leczenia. Kompletne dane uzyskano dla 235 chorych. Do analizy byli włączeni wyłącznie chorzy z synchronicznymi przerzutami raka żołądka do otrzewnej. Całkowitą cytoredukcję (CC-0) uzyskano u 121 chorych (71,6%). Średnie zaawansowanie według PCI wynosiło 8 pkt.

Tabela 56.8. Klasyfikacja japońska przerzutów do otrzewnej według Noura

Zaawansowanie przerzutów do otrzewnej			
P0	P1	P2	P3
Brak makroskopowych przerzutów w otrzewnej	Ograniczone miejscowo zmiany w otrzewnej	Pojedyncze przerzuty w całej otrzewnej (w tym przerzuty do jajników)	Rozległe przerzuty w całej otrzewnej

Powikłania pooperacyjne w 3. i 4. stopniu według Clavien-Dindo stwierdzono u 17%. Śmiertelność okołoperacyjna występowała u 5%. Średnie przeżycie wynosiło 13 miesięcy, a 5-letnie przeżycie obserwowano u 6%. Według klasyfikacji PCI u chorych z PCI < 6 (74 osoby) średnie przeżycie wynosiło 18 miesięcy, z PCI 7–15 13 miesięcy, a z PCI 16–39 5 miesięcy. Całkowitą cytoredukcję obserwowano znamienne częściej w ośrodkach wykonujących więcej niż 20 zabiegów CRS/HIPEC (*high-volume center*), co miało też odbicie w lepszym przeżyciu całkowitym i okresie wolnym od wznowy nowotworu. HIPEC była wykonywana bezpośrednio po zakończeniu cytoredukcji (u 78,7% chorych) lub po średnio 7 dniach od zabiegu resekcyjnego. U chorych, u których uzyskano całkowitą redukcję CC-0, 3-letnie przeżycie wynosiło 20,6%. Wnioski z analizy: warunkiem uzyskania jak najlepszych wyników leczenia jest ograniczony zakres przerzutów do otrzewnej (PCI < 7), możliwość wykonania całkowitej cytoredukcji CC-0, co jest częstsze w ośrodkach mających większe doświadczenie w zabiegach cytoredukcyjnych.

Analizy retrospektywnej z 19 ośrodków francuskich, na podstawie danych z *French National Network for Treatment of Digestive and Rare Peritoneal malignancies* (BIG-RENAPE), dokonali autorzy pracy CYTO-CHIP Study (*Cytoreductive surgery vs cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal therapy*). U 180 chorych, leczonych w latach 1989–2016, wykonano zabieg CRS CC-0/1 z HIPEC. Wyniki porównano z grupą 97 chorych, u których wykonano jedynie zabieg operacyjny CC-0/1. Zaawansowanie przerzutów do otrzewnej w skali PCI było większe w grupie CRS/HIPEC niż CRS (6 vs 2). Wyniki leczenia w postaci mediany przeżycia i przeżyć odległych były statystycznie znamienne lepsze w grupie CRS/HIPEC niż w grupie CRS i wynosiły odpowiednio: mediana przeżycia 18,8 miesięcy vs 12,1 miesiąca, przeżycie 3- i 5-letnie: 26,2% i 19,9% vs 10,8% i 6,4%. Kwalifikacja do zabiegów obejmowała chorych z makroskopowymi przerzutami do otrzewnej, przerzutami do jajników (guz Krukenberga – w grupie CRS/HIPEC u 30,8%, w grupie CRS u 7,4%) i dodatnią cytologią płynu z jamy otrzewnej. Komórki nowotworowe w płynie z otrzewnej stwierdzono ogółem u 100/277 chorych z obu grup (36%), odpowiednio w grupach CRS/HIPEC i CRS u 38,3% i 32%. Chemioterapia neoadjuwantowa była częściej stosowana w grupie CRS/HIPEC (62,8%) niż w CRS (35,1%).

W pracy ze Szpitala Charité w Berlinie przeanalizowano retrospektywnie wyniki leczenia 88 chorych z synchronicznymi przerzutami do otrzewnej raka żołądka, w latach 2008–2017. Średni czas przeżycia wynosił 9,8 miesiąca. Stwierdzono niekorzystny wpływ na rokowanie takich czynników, jak PCI > 12 pkt, niemożność

wykonania całkowitej cytoredukcji oraz stosowanie więcej niż 4 cykli chemioterapii przedoperacyjnej. Brak standardu postępowania odnośnie do rodzaju chemioterapii systemowej u chorych z przerzutami do otrzewnej kwalifikowanych do zabiegów CRS/HIPEC. Większość chorych (55%) otrzymywała schemat FLOT, 29% – ECF/ECX, pozostali inne schematy. Ze względu na nieskuteczność chemioterapii w leczeniu jedynie przerzutów otrzewnowych autorzy sugerują niewydłużanie chemioterapii do więcej niż 4 cykli, co wynika z analizy wyników leczenia. U chorych z zaawansowaniem zmian w otrzewnej poniżej 12 pkt PCI, u których wykonano całkowitą cytoredukcję (CC-0) z HIPEC, 3-letnie przeżycie wynosiło 17,5%, a 5-letnie 7%. U chorych, u których zmiany w otrzewnej były nieresekcyjne, ale wykonano HIPEC, 2-letnie przeżycie wynosiło 12%, ale 3-letnie 0%. U chorych leczonych jedynie paliatywnie nie obserwowano przeżyć rocznych. Ważną informacją z badania jest też to, że u wszystkich chorych ocenę zaawansowania zmian w otrzewnej wykonywano laparoskopowo.

Analiza danych z *Multicenter Study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery* (GECOP) obejmowała 88 chorych z przerzutami raka żołądka do otrzewnej, leczonych CRS/HIPEC w latach 2006–2017 w 7 ośrodkach. Średni PCI wynosił 6 pkt, całkowitą cytoredukcję uzyskano u 80 pacjentów (91%). Laparoskopię diagnostyczną wykonano u 58 chorych (66%). U 52 z nich pobrano do badania płyn z jamy otrzewnej na badanie komórek nowotworowych, które wykryto u 26 z nich (z czego u 4 przy braku zmian makroskopowych). U 46 chorych PCI wynosił < 7, a PCI > 6 stwierdzono u 42 chorych. Przeżycie 3- i 5-letnie wynosiło odpowiednio w obu grupach 46,8% vs 15,1% oraz 46,8% vs 0%. U 4 chorych bez zmian makroskopowych, ale z wykrytymi komórkami nowotworowymi w płynie z jamy otrzewnej nie osiągnięto mediany przeżycia w okresie 5-letnim.

U 72% chorych wykonano zabieg całkowitej gastrektomii, u 70% limfadenektomię D2. U 60% chorych zastosowano chemioterapię systemową przed leczeniem operacyjnym (21 – EOX, 17 – DCF, 17 – ECF/ECX, 6 – FLOT). W okresie pooperacyjnym stwierdzono u 30,7% chorych występowanie powikłań w 3. i 4. stopniu według Clavien-Dindo oraz 3,4% śmiertelność. W podsumowaniu autorzy zwracają szczególną uwagę na związek uzyskania dobrych wyników leczenia z ograniczonym do 6 pkt PCI zaawansowaniem zmian w otrzewnej.

W analizie retrospektywnej z *Central-Eastern European Study* (w tym z dwóch ośrodków polskich) podano ocenę wyników leczenia 70 chorych z przerzutami do otrzewnej raka żołądka (grupa I) i 37 chorych, u których wykonano HIPEC jako leczenie adjuwantowe,

profilaktyczne, przy niekorzystnych czynnikach ryzyka wystąpienia przerzutów do otrzewnej (grupa II), oraz 10 chorych z wodobrzuszem, u których wykonano HIPEC bez zabiegu cytoredukcyjnego (grupa III). Średnie zaawansowanie w skali PCI wynosiło 5,6 pkt, całkowitą cytoredukcję (CC-0) uzyskano u 71,4% chorych. Zaawansowanie według klasyfikacji japońskiej wynosiło: P1 – 40%, P2 – 44,3%, P3 – 10%. U 4 chorych (5,7%) nie stwierdzono obecności zmian makroskopowych, ale w płynie z jamy otrzewnej obecne były komórki nowotworowe (P0[CY1]). 21/70 chorych z grupy I przeżyło chemioterapię neoadjuwantową. Po zabiegu CRS/HIPEC chemioterapię adjuwantową zastosowano u 44 chorych z tej grupy (13 – CF, EOX – 7, XELOX – 6, CAF – 4, ECF – 3, Tegafur – 3, FLO – 2, FOLFIRI – 2, inna – 4). U chorych z grupy II chemioterapię adjuwantową zastosowano u 8 chorych (XELOX – 3, EOX – 2, CAF – 2, CF – 1). Ocenie poddano przeżycia roczne oraz średni czas przeżycia. Wynosiły one odpowiednio dla grupy I, II i III: 53,8%, 91,7%, 0% oraz 12,6 miesiąca, 34 miesiące, 0 miesięcy. We wnioskach autorzy stwierdzają, że wydłużenia przeżycia po zabiegach CRS/HIPEC można oczekiwać u chorych z PCI 0–6 pkt. W grupach chorych z PCI 7–12 i >12 nie stwierdzono różnicy w przeżyciach, a rokowanie jest złe.

W opracowaniu Mielko i wsp. przedstawiono analizę wyników leczenia 30 chorych z rakiem żołądka i przerzutami do otrzewnej. U wszystkich przed zabiegiem operacyjnym wykonano chemioterapię systemową (EOX – 25, FLOT – 5). Zaawansowanie w skali PCI wynosiło 1–5 pkt u 27 chorych (77%),  $\geq 6$  pkt u 7 chorych. U wszystkich pacjentów wykonano zabieg całkowitej resekcji żołądka z limfadenektomią D2 (25/30), D2+ (3/30) i D3 (2/30). Zabiegi cytoredukcyjne CC-0 wykonano u 21 chorych, u pozostałych 9 – CC-1/2. Powikłania pooperacyjne w 3. i 4. stopniu według Clavien-Dindo obserwowano u 13 chorych (43%). Jeden chory zmarł. Przeżycia 1-roczne i 3-letnie wynosiły odpowiednio 73,9% i 36,6%. Na wyniki przeżycia miały wpływ: wielkość guza w klasyfikacji ypT (ypT2 rokowanie lepsze niż ypT3-4) oraz zaawansowanie przerzutów do otrzewnej (stopień P3 wpływał na pogorszenie rokowania). W podsumowaniu autorzy zwracają uwagę na oba te czynniki oraz na wpływ na rokowanie uzyskania pozytywnej odpowiedzi na chemioterapię neoadjuwantową.

Opublikowana w 2017 roku metaanaliza (Desiderio i wsp.) obejmująca dane z 11 randomizowanych badań klinicznych i 21 nierandomizowanych badań (opublikowanych w latach 1989–2015) dotyczących chirurgicznego leczenia chorych z przerzutami do otrzewnej raka żołądka w połączeniu u części chorych z procedurą HIPEC wykazała wyraźną, aczkolwiek niewielką poprawę wyników leczenia przy zastosowaniu HIPEC po zabiegu

cytoredukcyjnym w stosunku do samych zabiegów operacyjnych (mediana przeżycia 11,1 miesiąca vs 7,1 miesiąca). Analiza badań wykazała, że zastosowanie HIPEC u chorych z przerzutami do otrzewnej jest metodą skuteczną w przypadku ograniczonego zaawansowania, wykonania całkowitej cytoredukcji oraz przy ograniczonych przerzutach do węzłów chłonnych. Szczególnie wyraźną korzyść obserwowano u chorych bez makroskopowych zmian w otrzewnej, ale przy obecnych komórkach nowotworowych w płynie z otrzewnej. HIPEC była związana z większą liczbą powikłań okołoperacyjnych oraz toksycznym działaniem cytostatyków, aczkolwiek nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupą z HIPEC i bez w liczbie nieszczelności w obrębie zespołań.

W publikacji Ji i wsp. analizie poddano wyniki 29 prac, w których autorzy podali wyniki leczenia przerzutów raka żołądka do otrzewnej, potwierdzające poprawę przeżycia u chorych po uzupełniającej zabieg HIPEC (11,0 miesiące vs 5,4 miesiąca). Średnie przeżycie 1-roczne, 2- i 5-letnie z analizowanych prac u chorych po CRS/HIPEC wynosiło odpowiednio 50,0%, 35,8% i 13%.

### 56.8.5. Podsumowanie oceny badań klinicznych

We wszystkich pracach stwierdzono zależność wyników leczenia chorych z synchronicznymi przerzutami raka żołądka do otrzewnej od stopnia zaawansowania w skali PCI ( $\leq 6$  vs  $> 6$  pkt) oraz radykalności zabiegu operacyjnego (CC-0/CC-0-1 vs CC-1/2). Niejasny jest wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na wyniki leczenia chorych z przerzutami do otrzewnej kwalifikowanych do zabiegów CRS/HIPEC. Wydaje się, że stosowanie nieskutecznej chemioterapii przedoperacyjnej wpływa na dalszą progresję przerzutów w otrzewnej i w konsekwencji na gorsze rokowanie. Nie ma jednak jakichkolwiek badań ukierunkowanych na ten problem, a istniejące są retrospektywne oraz niespójne pod względem doboru chorych i metodologii. Wybrane wyniki badań wraz z analizą przeżyć zamieszczono w tabeli 56.9.

Należy pamiętać, że:

- Chorzy z przerzutami raka żołądka do otrzewnej rokują źle. Chemioterapia systemowa jako leczenie chorych z przerzutami do otrzewnej jest zazwyczaj nieskuteczna. Zastosowanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) może poprawić rokowanie u chorych z wczesnym zaawansowaniem synchronicznych zmian przerzutowych w otrzewnej (PCI  $\leq 7$  pkt), pod warunkiem wykonania zabiegu całkowitej cytoredukcji CC0/1.
- Skojarzone leczenie chorych z przerzutami raka żołądka do otrzewnej na podstawie chemioterapii

Tabela 56.9. Wybrane wyniki badań wraz z analizą przeżyć u chorych z przerzutami raka żołądka do otrzewnej

Badanie	Liczba chorych	Przeżycie (lata)(%)				Mediana przeżycia	Różnica statystyczna	Powikłania III/IV C-D	Warunki dla uzyskania dobrych wyników leczenia	*Uwagi
		1	2	3	5					
Rau, 2020	235	52,2*	40,4*			PCI 1–6: 18 miesięcy PCI 7–15: 13 miesięcy PCI 16–39: 5 miesięcy	TAK	17%	PCI < 7 CC-0 Doświadczenie ośrodka	Przeżycie dla zabiegów CC-0
Rau, 2019	88	40,9+	23,4*	17,5*	7*		TAK		PCI < 12 CC-0 ≤ 4 kursów chemioterapii neoadjuwantowej	Przeżycie dla zabiegów CC-0 i PCI < 12
Manzanedo, 2019	88	88,7*		46,8*	46,8*	21,2*	TAK	32%	PCI ≤ 6 CC-0	Przeżycia dla PCI ≤ 6 i CC-0 Mediana przeżycia nieosiągnięta dla P0/C1
Bonnot, 2019	180	67,9		26,2	19,9	18,8	TAK	53,7	PCI ≤ 7, CC-0	Średni PCI = 6
Yarema, 2019	117	53,8*				12,6			PCI ≤ 6	
Mielko, 2019	30	73,9		36,6		19,3	TAK		Remisja po chemioterapii dla ypT <sub>2</sub>	
Glehen, 2010	150	43		18	13*			27,8		CC-0 i PCI 1-6
Yang, 2011	34					12,0*		14,7	CC-0/1	Przeżycie dla CC-0/1, średni PCI = 15
Maggie, 2014	23	50		18		9,5				Średni PCI = 10,5 (0-29)
Yonemura, 2005	107				6,7	21,5				
Hall, 2004	34		45*			35			CC-0	Przeżycie dla CC0/1

systemowej/radykalnego zabiegu operacyjnego/HIPEC może poprawiać wyniki leczenia pod warunkiem indywidualizacji postępowania terapeutycznego i ścisłej współpracy pomiędzy chirurgiem, onkologiem i patologiem.

- U chorych z PCI  $\leq$  7 pkt., kwalifikowanych do zabiegu całkowitej cytoredukcji w połączeniu z HIPEC, chemioterapia systemowa jako leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe powinna być prowadzona z intencją wyleczenia, a nie jako leczenie paliatywne. W chwili obecnej nie ma ustalonego standardowego schematu leczenia systemowego w tej grupie chorych.
- HIPEC jako leczenie uzupełniające u chorych bez makroskopowych przerzutów do otrzewnej, ale z potwierdzoną obecnością wolnych komórek nowotworowych w płynie/popłuczynach z otrzewnej powinna być uwzględniona w procesie leczenia.
- Zastosowanie profilaktyczne HIPEC u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi przerzutów do otrzewnej, pomimo danych z ośrodków azjatyckich, nie stanowi obecnie opcji terapeutycznej, ale powinno być analizowane i dyskutowane w wytycznych dotyczących leczenia raka żołądka, zwłaszcza że dotychczasowe badania jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania HIPEC jako profilaktyki przerzutów do otrzewnej raka żołądka po wykonaniu resekcji radykalnej z limfadenektomią D2.

## 56.9. Aspekty techniczne leczenia pierwotnych i wtórnych nowotworów otrzewnej

### 56.9.1. Leczenie chirurgiczne

Podstawą leczenia chorych z nowotworami otrzewnej, zarówno pierwotnymi, jak i wtórnymi (przerzuty), jest wykonanie całkowitej makroskopowej resekcji zmian nowotworowych w zakresie otrzewnej ściennej i trzewnej

oraz resekcja możliwych do usunięcia depozytów narządowych nowotworu. Zabiegi te, nazywane zabiegami cytoredukcyjnymi (CRS – *Cytoreductive Surgery*), przedstawia tabela 56.10.

Operacja jest wykonywana dośrodkowo – wycinanie otrzewnej odbywa się od linii środkowej na boki, z zamiarem wycięcia otrzewnej w jak największym wymiarze. W zakresie powłok często wycinana jest też tylna pochewka mięśnia prostego brzucha, przy czym sam mięsień zwykle zostaje zachowany. Wycięcie otrzewnej obejmuje prawy i lewy kwadrant jamy otrzewnej, peritonektomię miednicy, splenektomię, wycięcie sieci większej, cholecystektomię, wycięcie sieci mniejszej i peritonektomię torby sieciowej. W trakcie tych procedur usuwane są m.in. więzadło sierpowate i obłe wątroby oraz zmieniona otrzewna w jak najszerszym zakresie – razem z torebkami Glissona oraz torebką włóknistą wątroby, otrzewną przepony i tylnej ściany jamy brzusznej. Przez cały czas konieczna jest ocena ryzyka postępowania w celu uniknięcia trudnych do zaopatrzenia powikłań, np. otwarcia jamy opłucnowej, oraz pozostawienia nieuszkodzonego ukrwienia wątroby, trzustki, nadnerczy i żołądka.

W podobny sposób usuwa się z miednicy otrzewną, często z resekcją odbytniczo-esiczą i wycięciem macicy wraz z przydatkami u kobiet. Stripping otrzewnej jest prowadzony w pełnym zakresie w kierunku dogłowym, aż do więzadła Treitza.

W przypadku obecności nacieku narządowego jednocześnie wykonywane są resekcje w zakresie objętego naciekiem narządu, w tym również żołądka, jelita cienkiego, prawej i lewej części okrężnicy, esicy, odbytnicy, narządu rodnego, śledziony i pęcherzyka żółciowego.

Zabiegi te wykonuje się w sposób standardowy z zachowaniem reguł konwencjonalnej chirurgii, przy czym szczególnie dużą staranność przykładą się do precyzyjnego wykonywania zespołów, gdyż ich nieszczelność stanowi najczęstszą przyczynę powikłań, czasem o tragicznych skutkach. Dotyczy to zwłaszcza zespolenia z odbytnicą.

Tabela 56.10. Procedury chirurgiczne w zakresie resekcji narządowych i otrzewnej dla uzyskania całkowitej cytoredukcji

Wycięcie otrzewnej	Zabiegi narządowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otrzewna przedniej ściany jamy brzusznej</li> <li>• Otrzewna kwadrantu górnego lewego</li> <li>• Otrzewna kwadrantu górnego prawego</li> <li>• Otrzewna miedniczna</li> <li>• Torba sieciowa</li> <li>• Otrzewna krezki jelita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wycięcie blizny po poprzednim zabiegu, pępka</li> <li>• Sieć większa i śledziona</li> <li>• Błona włóknista wątroby (torebka Glissona)</li> <li>• Macica, jajniki</li> <li>• Zgięcie esiczo-prostnicze</li> <li>• Pęcherzyk żółciowy i sieć mniejsza</li> <li>• Hemikolektomia prawostronna z końcowym odcinkiem jelita krętego</li> </ul>

Nie należy unikać wykonywania ileo- i jejunostomii odbarczających. Likwidację stomii i przywrócenie ciągłości przewodu pokarmowego można wykonać podczas kontrolnej operacji *second-look* wykonywanej 6–9 miesięcy po pierwszym zabiegu i, zazwyczaj, po systemowej chemioterapii uzupełniającej zabieg.

Każdorazowo najważniejsza jest śródoperacyjna decyzja operatora podjęta na podstawie oceny stanu miejscowego i stanu ogólnego pacjenta, z unikaniem powielania stałych schematów postępowania. Ocenia się, że umieralność przy zachowaniu wszystkich reguł postępowania i dokładnej selektywnej kwalifikacji chorych do operacji nie powinna przekraczać 2% przy najcięższych powikłaniach, takich jak nieszczelność przewodu pokarmowego lub ostre zapalenie trzustki. Mniej poważne powikłania związane z zabiegami cytoredukcyjnymi, takie jak infekcje rany operacyjnej, krwawienie do jamy otrzewnej niewymagające interwencji chirurgicznej itp., mogą występować nawet u 40% chorych.

Resekcje narządów wewnątrzotrzewnowych oraz pozaotrzewnowych podczas operacji cytoredukcyjnej z powodu metachronicznych przerzutów do otrzewnej (z HIPEC lub bez) wydają się być technicznie łatwiejsze do wykonania niż operacje pierwotnych nowotworów określonych narządów (żołądka, jelita, trzustki). W operacjach tych nie wykonuje się limfadenektomii oraz zakres wycięcia ogranicza się do resekcji w marginesach zdrowych, zachowując szansę na oszczędzenie części lub większości narządu z cechami zachowania radykalności onkologicznej. Wynika to z innej patogenezy potencjalnego rozprzestrzeniania się nowotworu. Nowotwór „wtórnie” naciekający narząd nie ulega dalszej transformacji drogą splotu chłonnego i naczyniowego danego organu. Dlatego zasada chirurgii miejscowego wycięcia (jak chociażby ta stosowana w operacjach GIST [*gastrointestinal stromal tumors*] żołądka) jest wystarczająca do uzyskania kompletnej cytoredukcji w zakresie danego narządu, a zasięg resekcji zależy od anatomii unaczynienia i koncepcji potencjalnych zespoleń. Z drugiej jednak strony cechą zabiegów cytoredukcyjnych jest nieprzewidywalność zakresu operacji, potrzeba oceny operacyjności rozległych zmian przerzutowych w jamie otrzewnej, umiejętność wykonania każdego aspektu chirurgicznego w trakcie zabiegu, doświadczenie i przewidywanie następstw postępowania chirurgicznego w rozległych resekcjach narządowych oraz operowanie w trudnych warunkach, jakie z reguły istnieją po wcześniejszych, niejednokrotnie licznych zabiegach operacyjnych. W tabeli 56.10 przedstawiono zakres wykonywania resekcji narządowych i peritonektomii dla uzyskania całkowitej cytoredukcji zmian nowotworowych.

### 56.9.2. Dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (HIPEC)

Dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (HIPEC, *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) jest skuteczną metodą leczenia przerzutów do otrzewnej w przypadku raka jelita grubego, śluzaka otrzewnej, raka żołądka oraz innych nowotworów, w tym pierwotnego raka otrzewnej. Procedurę HIPEC przeprowadza się po wykonaniu zabiegu cytoredukcji (CRS, *cytoreductive surgery*), w celu zniszczenia niewielkich pozostałych ognisk nowotworu oraz komórek nowotworowych obecnych w jamie otrzewnej.

Technika procedury polega na założeniu do jamy otrzewnej drenów doprowadzających płyn, w którym rozpuszcza się leki przeciwnowotworowe, oraz drenów wyprowadzających płyn na zewnątrz. System drenów i zbiorników płynowych jest zamknięty i umożliwia ciągły obieg płynu w odpowiednim, zadanym czasie. Płyn jest podgrzewany do temperatury 40–43°C. Po uzyskaniu odpowiedniej temperatury podaje się w sposób ciągły do jamy otrzewnej lek przeciwnowotworowy (cytostatyk) wraz z płynem perfuzyjnym. Po zakończeniu perfuzji płynem z cytostatykiem jest on usuwany drenami odprowadzającymi do zamkniętego worka pojemnościowego, następnie jamę otrzewną płucze się czystym roztworem 0,9% NaCl (zazwyczaj 3 litry). Ewentualne zespolenia w obrębie jelit lub wyłonienie stomii wykonuje się po procedurze HIPEC. Schemat procedury HIPEC przedstawiono na rycinie 56.8.

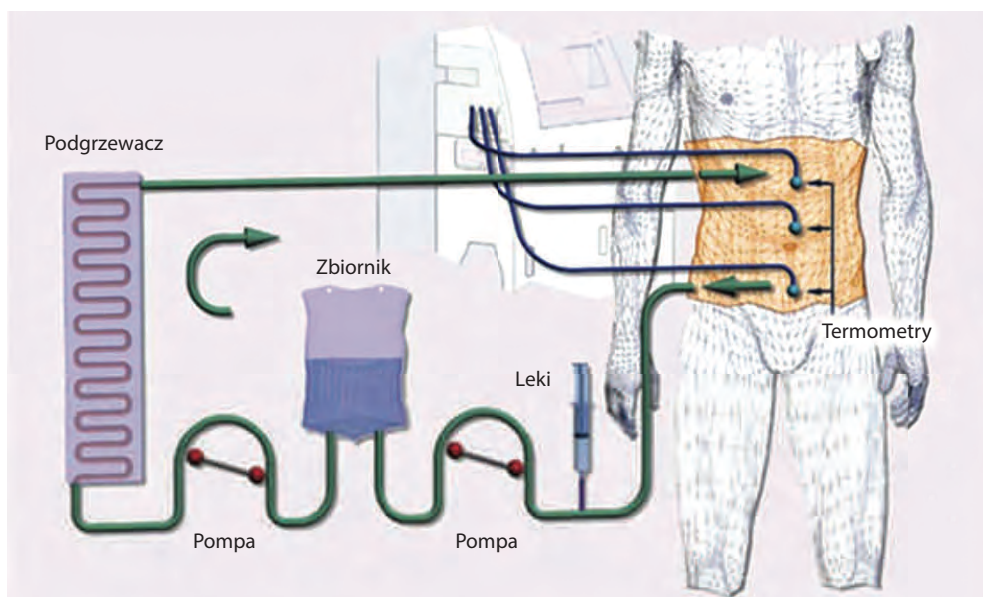
W przypadku wczesnych, bardzo ograniczonych zmian w otrzewnej po wykonaniu zabiegu laparoskopowego możliwe jest zastosowanie laparoskopowej metody HIPEC (ryc. 56.9). Zasady wykonania tej procedury są podobne jak w innych metodach i mają zazwyczaj zastosowanie w zabiegach laparoskopowych raka jelita grubego i śluzaka otrzewnej umiejscowionych w wyrostku robaczkowym lub kątnicy i wstępnicy, we wczesnych, ograniczonych miejscowo przerzutach do otrzewnej.

Istotą działania dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej jest skojarzenie leków przeciwnowotworowych i temperatury. W procedurze HIPEC stosuje się różnego rodzaju leki przeciwnowotworowe, takie jak oksaliplatyna, mitomycyna C, cisplatyna, paklitaksel. Podstawą stosowania HIPEC jest możliwość uzyskania w jamie otrzewnej zwiększonego stężenia cytostatyku w dawce, której nie można uzyskać po podaniu takiej samej dawki leku drogą dożylną. Wynika to z silnego efektu bariery krew/otrzewna, który nie pozwala na powstanie odpowiedniego stężenia leków w jamie otrzewnej. Różnice w stężeniu leków w jamie otrzewnej po podaniu tej samej dawki dożylnie i dootrzewnowo opisywane są jako obszar pod krzywą (*area under the curve*, AUC).



Im większe stężenie, tym potencjalnie intensywniejsze działanie cytotoksyczne. Ograniczeniem działania leków podanych dootrzewnowo jest głębokość ich penetracji w obręb tkanki nowotworowej, która w zależności od

leku wynosi od 4 do 80 warstw komórkowych lub do 1–3 mm. Ograniczenie to powoduje, że aby zabieg HIPEC był skuteczny, musi być wykonana praktycznie całkowita makroskopowa cytoredukcja (CC-0) (tab. 56.10).



Rycina 56.8. Schemat procedury dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii [HIPEC] (za zgodą: Rand, Medolla, Włochy).



Rycina 56.9. Zabieg HIPEC – metoda laparoskopowa (a, b).

Następnym elementem terapii przerzutów do otrzewnej jest podwyższona temperatura płynu używanego do perfuzji dootrzewnowej. Poziom zastosowanej temperatury jest związany z zaobserwowanym synergizmem jej działania z lekami cytotoksycznymi. Badania wykazały, że optymalna temperatura w procedurze HIPEC powinna wynosić 41–42,5°C, aczkolwiek synergizm działania obserwuje się już przy temperaturze 39,0°C, a zwiększa się on wraz z podwyższaniem temperatury.

Czas aktywnej perfuzji dootrzewnowej (od podania cytostatyku do krążącego płynu po uzyskaniu żądanej temperatury do momentu fazy jego wypłukania) jest różny nie tylko dla danego leku przeciwnowotworowego, lecz także zależy od jego dawki i doświadczenia ośrodka. Wynosi 30–90 min.

### Piśmiennictwo

1. Andreasson H., Lorant T., Pahlman L. i wsp.: *Cytoreductive surgery plus intra- peritoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: aspects of the learning curve*. Eur J Surg Oncol. 2014; 40: 930–936.
2. Ansari N., Chandrakumaran K., Dayal S. i wsp.: *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours*. Eur J Surg Oncol. 2016; 42: 1035–1041.
3. Arrizabalaga N., Navascues J., Echaniz G. i wsp.: *Prophylactic HIPEC in Pt4 colon tumors: proactive approach or overtreatment?* Ann Surg Oncol. 2020; 27: 1094–1100.
4. Baratti D., Kusamura S., Iusco D. i wsp.: *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) at the time of primary curative surgery in patients with colorectal cancer at high risk for meta- chronous peritoneal metastases*. Ann Surg Oncol. 2017; 24: 167–175.
5. Baratti D., Kusamura S., Azmi N. i wsp.: *Colorectal peritoneal metastases treated by perioperative systemic chemotherapy and cytoreductive surgery with or without mimomycin-C based HIPEC: a comparative study using the peritoneal surface disease severity score (PSDSS)*. Ann Surg Oncol. 2020; 27: 98–106.
6. Bastiaenen V., Klaver C., Kok N. i wsp.: *Second and third look laparoscopy in pT4 colon cancer patients for early detection of peritoneal metastases; the COLOPEC 2 randomized multicentre trial*. BMC Cancer. 2019; 19: 254.
7. Birgisson H., Enblad M., Artrusson S. i wsp.: *Patients with colorectal peritoneal metastases and high peritoneal cancer index may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Eur J Surg Oncol. 2020; 46: 2283–2291.
8. Bonnot P. i wsp.: *Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis*. J Clin Oncol. 2019; 37: 2028–2040.
9. Cavaliere F., De Simone M., Virzi S. i wsp.: *Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O.* Eur J Surg Oncol. 2011; 37(2): 148–54.
10. Cecil T., Bunni J., Mehta A.: *A practical guide to peritoneal malignancy*. CRC Press, Taylor&Francis Group 2020.
11. Chua T., Moran B., Sugarbaker P. 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.
12. Desiderio J. i wsp.: *The thirty-year experience – a meta-analysis of randomized and high quality non-randomized studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of gastric cancer*. Eur J Cancer. 2017; 79: 1–4.
13. Elias D., Lefevre J., Chevalier J. i wsp.: *Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin*. J Clin Oncol. 2009; 27: 681–685.
14. Elias D., Gilly F., Boutitie F. i wsp.: *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a Multicentric French Study*. J Clin Oncol. 2010; 28: 63–68.
15. Desantis M., Bernard J.-L., Casanova V. i wsp.: *Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)*. Langenbecks Arch Surg. 2015; 400: 37–48.
16. Iversen L., Rasmussen P., Hagemann-Madsen R. i wsp.: *Cytoreductive surgery and hyper- thermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience*. Colorectal Dis. 2013; 15: 365–372.
17. Franko J., Ibrahim Z., Gusani N. i wsp.: *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis*. Cancer. 2010; 116: 3756–3762.
18. Goere D., Glehen O., Quenet F. i wsp.: *Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*

- versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomized, phase 3 study.* Lancet Oncol. 2020; 21: 1147–1154.
19. Jacquet P., Sugarbaker P.: *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis.* Kluwer Acad. Publ., Boston 1996.
  20. Jastrzębski T., Richter P., Zegarski W. i wsp.: *Guidelines of the Association of Polish Surgeons and the Polish Society of Surgical Oncology on the accreditation of healthcare centers providing cytoreductive surgery and HIPEC for primary and secondary peritoneal cancers.* Pol Przegł Chir. 2020; 4: 47–53.
  21. Jastrzębski T., Zegarski W.: *Przerzuty do otrzewnej raka jelita grubego.* Pol Przegł Chir. 2017; 5: 41–48.
  22. Jastrzębski T., Polkowski W., Bębenek M. i wsp.: *Bezpieczeństwo personelu medycznego biorącego udział w procedurze dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii.* Via Medica, Gdańsk 2017.
  23. Jeziorski A., Jastrzębski T., Polkowski W. (red.): *Terapia CRS + HIPEC. Seria: Biblioteka Chirurga Onkologa.* Via Medica, Gdańsk 2017.
  24. Ji Z. i wsp.: *Current status and future prospects of clinical trials on CRS+HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases.* Int J Hyperth. 2017; 33: 562–570.
  25. Klaver C., Wisselink D. i wsp.: *Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicenter, open-label, randomized trial.* Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; 4: 761–770.
  26. Lord A., Shihab O., Chandrakumaran K. i wsp.: *Recurrence and outcome after complete tumour removal and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 512 patients with pseudomyxoma peritonei from perforated appendiceal mucinous tumours.* Eur J Surg Oncol. 2015; 41: 396–399.
  27. Mielko J. i wsp.: *Conversion surgery with HIPEC for peritoneal oligometastatic gastric cancer.* Cancers. 2019; 11: 1715.
  28. Pelz J., Chua T., Esqueivel J. i wsp.: *Evaluation of best supportive care and systemic chemotherapy as treatment stratified according to the retrospective Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.* BMC Cancer. 2010; 10: 689.
  29. Rau B. i wsp.: *Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the Germany database.* Gastric Cancer. 2020; 23: 11–22.
  30. Rau B. i wsp.: *The efficacy of treatment options for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis.* Gastric Cancer. 2019; 22: 1226–1237.
  31. Rutkowski P., Śpiewankiewicz B., Herman K. i wsp.: *Zasady stosowania dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii (HIPEC) w leczeniu nowotworów złośliwych powierzchni otrzewnej w połączeniu z zabiegami cytoredukcyjnymi: zalecenia krajowe.* Curr Gynecol Oncol. 2014; 2: 86–97.
  32. Sammartino P., Sibio S., Biacchi D. i wsp.: *Prevention of peritoneal metastases from colon cancer in high-risk patients: preliminary results of surgery plus prophylactic HIPEC.* Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 141585.
  33. Segura-Sampedro J., Morales-Soriano R.: *Prophylactic HIPEC with axaliplatin might be of benefit in T4 and perforated colon cancer: another possible interpretation of the COLOPEC results.* Rev Esp Enferm Dig. 2020; 112: 666–667.
  34. Solomon D., Bekhor E., Leigh N. i wsp.: *Surveillance of low-grade appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal metastases after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: are 5 years enough? A multisite experience.* Ann Surg Oncol. 2020; 27: 147–153.
  35. Verwaal V., 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.
  36. Wagner P., Austin F., Zenati M. i wsp.: *Oncologic risk stratification following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal carcinomatosis.* Ann Surg Oncol. 2016; 23: 1587–1593.
  37. Yarema R. i wsp.: *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: a retrospective cooperative Centra-Eastern European study.* Cancer Med. 2019; 8: 2877–2885.