

Δεν υπάρχουν τυχαίοιπνημένες έτες που αφορούν στην άμεσα χειρουργική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία για τεκμηριωμένη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση κοίλοορθικής προέλευσης. Σε σειράς ασθενών με κοίλοορθικής περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης υποβλήθηκαν στη θεραπεία αυτή συνοδική 2ετής επιβίωση ήταν 35% μετά από σχετικά μικρή διάμεση παρακολούθηση<sup>2,3,15-19</sup>. Σε τυχαίοιπνημένη συγκριτική μελέτη, επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν κυτταρομειωτική επέμβαση και χειρουργική ενδοπεριτοναϊκή και συστηματική χημειοθεραπεία σε σύγκριση ασθενείς που έλαβαν μόνο συστηματική χημειοθεραπεία (διάμεση βίωση 32 έναντι 14 μηνών, 2ετής βίωση 60% έναντι 28%,  $p=0,01$ )<sup>18</sup>. Με τη διεγχειρητική υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία μένονται καλύτερα αποτελέσματα ενώ της καλύτερης διανομής του φαρμάκου στην περιτοναϊκή κοιλότητα του συνδυασμού με την υπερθερμία<sup>7</sup>. Η υπερθερμία, αποφεύγονται επιπλοκές από καθετήρα πρόσβασης στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπως η αιμορραγία, η απόφραξη και η θρόμβωση. Η αναισθησία μπορεί να αποτελεί ηρότερη διάρκεια της θεραπείας και ο χρόνος του μικρότερη έκθεση του φαρμάκου στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η υπερθερμία συνδυάζεται με τη διεγχειρητική υπερθερμική με την άμεσα χειρουργική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία<sup>4,20</sup>. Μη τυχαίοιπνημένες έτες με ικανοποιητική διάρκεια παρακολούθησης έδειξαν συνοδική επιβίωση που κυμαίνεται από 40% έως 75% σε ασθενείς με κοίλοορθικής προέλευσης και τεκμηριωμένη περιτοναϊκή χημειοθεραπεία σε περίπου 20%<sup>2,3,5,21-23</sup>. Τυχαίοιπνημένη μελέτη συνέκρινε χειρουργική κυτταρομείωση και υπερθερμική

ενδοπεριτοναϊκή και μετεγχειρητική συστηματική χημειοθεραπεία με την παραδοσιακή συστηματική χημειοθεραπεία και παρηγορητική χειρουργική σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση κοίλοορθικής προέλευσης<sup>24</sup>. Σημαντική βελτίωση της συνοδικής επιβίωσης παρατηρήθηκε στην ομάδα της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (22,3 έναντι 12,6 μηνών,  $p=0,032$ ).

Σε μια μεγάλη αναδρομική πολυκεντρική μελέτη που αφορούσε στη χειρουργική κυτταρομείωση με διεγχειρητική ή/και μετεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία σε ασθενείς με περιτοναϊκή καρ-κινωμάτωση κοίλοορθικής προέλευσης, η συνοδική διάμεση επιβίωση ήταν 19 μήνες και η 2ετής επιβίωση 39%<sup>20</sup>. Υπήρχε μια τάση για καλύτερη επιβίωση μετά από διεγχειρητική υπερθερμική σε σύγκριση με την άμεσα μετεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία.

Στις περισσότερες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί η MMC για διεγχειρητική υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία και το 5-FU με ή χωρίς MMC για μετεγχειρητική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία ενστάλαξης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η χρήση νέων φαρμάκων. Προσφάτως, η oxaliplatin και το irinotecan, που έδειξαν μεγάλη δραστηριότητα στην αντιμετώπιση συστηματικών μεταστάσεων του κοίλοορθικού καρκινώματος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, έχουν χρησιμοποιηθεί και στη διεγχειρητική υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>25</sup>.

### Επιλογή ασθενών

Παρά τη μακροχρόνια επιβίωση που παρατηρείται σε ένα μεγάλο ποσοστό, αρκετοί ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταρομειωτική επέμβαση και ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία καταλήγουν σύντομα μετά τη θεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντική νοσηρότητα (14-55%) και θνητότητα

(έως 19%)<sup>2,3,19,25</sup>, που σχετίζονται κυρίως με την εκτεταμένη χειρουργική κυτταρομείωση και πολύ λιγότερο με την περιοχική χημειοθεραπεία, υπάρχει ανάγκη επιλογής των ασθενών με αναγνώριση απτών που έχουν πτωχή πρόγνωση ακόμη μετά από κυτταρομειωτική επέμβαση και ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί είναι καλύτερο να αποφεύγουν τη νοσηρότητα της συγκεκριμένης θεραπείας και θα ωφεληθούν πιθανόν περισσότερο από τη συστηματική χημειοθεραπεία και, όταν θεωρείται αναγκαία, από την παρηγορητική χειρουργική.

Η παρουσία ή μη υπολειπόμενης νόσου και η διάμετρος της μεγαλύτερης υπολειπόμενης εστίας στο τελος της χειρουργικής κυτταρομείωσης, καθώς και η έκταση της περιτοναϊκής διασποράς αποτελούν τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες<sup>4,19,26</sup>. Μακροχρόνια επιβίωση έχει παρατηρηθεί μόνο σε ασθενείς με μικροσκοπική ή ελάχιστη μακροσκοπική υπολειπόμενη περιτοναϊκή νόσο μετά από χειρουργική κυτταρομείωση και συνεπώς μερικοί επιλέγουν έτσι διεγχειρητικά τους ασθενείς οι οποίοι θα υποβληθούν στη συνέχεια σε ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Ωμως, όταν επιλέγονται οι ασθενείς με αυτό τον τρόπο έχουν ήδη εκτεθεί στη νοσηρότητα μιας μείζονος επέμβασης. Η έκταση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης σχετίζεται με την πιθανότητα ιδανικής χειρουργικής κυτταρομείωσης και συνεπώς οι ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση πολύ μεγάλης έκτασης δεν είναι ιδανικοί υποψήφιοι γι' αυτή τη βαριά θεραπεία. Επίσης, η εκτεταμένη διήθηση του ήπατος εντέρου και συγκεκριμένες εντοπίσεις, όπως στην πύλη του ήπατος και στη δεξιά υποδιαφραγματική χώρα, σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα αδυναμίας πλήρους αφαίρεσης μακροσκοπικής νόσου. Δυστυχώς, η

αξιόπιστη εκτίμηση της εντόπισης της έκτασης της νόσου γίνεται με μέσο λαπαροτομίας. Η κακή συσχέτιση μεταξύ ακτινολογικών και διεγχειρητικών ευρημάτων και οι διαφορές στην ερμηνεία της αξονικής τομογραφίας μεταξύ των ακτινολόγων<sup>27</sup> περιορίζουν την χρησιμότητα της αξονικής τομογραφίας ως μη επεμβατικής μεθόδου επιλογής των περιστατικών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση κοίλοορθικής προέλευσης για χειρουργική κυτταρομείωση και ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία.

### Συμπεράσματα

Προσεκτική χειρουργική τεχνική κατά την εκτομή του πρωτοπαθούς κοίλοορθικού καρκινώματος και συμπληρωματική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία δύνανται να μειώσουν την πιθανότητα εμφάνισης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης και συνεπώς βελτιώσουν την πρόγνωση. Κλασικός ρόλος της χειρουργικής στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης κοίλοορθικής προέλευσης ήταν περιορισμένος. Η θεραπεία εκλογής ήταν η συστηματική χημειοθεραπεία. Η χρήση παρηγορητικής χειρουργικής μόνο επί επιπλοκών της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης. Προσφάτως, σημαντική βελτίωση της επιβίωσης έχει παρατηρηθεί σε αυτούς τους ασθενείς έκπαιτα στην συνδυασμό της χειρουργικής κυτταρομείωσης με τη διεγχειρητική ή άμεσα μετεγχειρητική, ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Η κυτταρομειωτική επέμβαση είναι μια μείζων και απαιτητική χειρουργική επέμβαση που σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και μόνο οι ασθενείς με μικροσκοπική ή ελάχιστη μακροσκοπική υπολειπόμενη νόσο ωφεληθούνται από αυτήν την πολυδιόνημη αντιμετώπιση. Η επιλογή των ασθενών που δεν πρόκειται να ωφεληθούν από τη θεραπεία αυτή είναι ως εκ τούτου δεν πρέπει να εκτεθεί στη σημαντική νοσηρότητα μιας μείζονος επέμβασης παραμένει μια πρόκληση

### Βιβλιογραφία

Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-26.

de Bree E, Witkamp AJ, Zoetmulder FAN. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2002; 79:46-61.

Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Scholten RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243:212-222.

Sugarbaker PH, Schellinx MET, Chang D, van der Horst P, von Meyerfeldt M. Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. *World J Surg* 1996; 20: 517-592.

Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot L, Slooten G, Zoetmulder FAN. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 65-71.

Markman M. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results. *Lancet Oncol* 2004; 4:277-283.

Witkamp AJ, de Bree E, van Goethem D, Zoetmulder FAN. Rationale and technique of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:365-374.

Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: effects of penetration and surface exposure.

727.

10. Tsiftsis D, de Bree E, Romanos J et al. Peritoneal expansion by artificially produced ascites during perfusion chemotherapy. *Arch Surg* 1999; 134:545-549.

11. de Bree E, Romanos J, Tsiftsis DD. Hyperthermia in anticancer treatment. *EwJSurgOncol* 2002; 7:85-95.

12. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Spreyer JL et al. Prospective randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colonic or rectal cancer. *Surgery* 1985; 98: 414-421.

13. Scheithauer W, Komek GV, Marczell A et al. Combined intravenous and intraperitoneal chemotherapy with fluorouracil+ leucovorin vs fluorouracil+ leucovorin for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77:1349-1354.

14. Vaillant J-C, Nordlinger B, Deuffic S et al. Adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil in high-risk colon cancer: A multicenter phase III trial. *Ann Surg* 2000; 231:449-456.

15. Elias DM, Pocard M. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12:543-559.

16. Elias D, Dube P, Blot F et al. Peritoneal carcinomatosis treatment with curative intent: the Institut Gustave-Roussy experience. *EurJSurgOncol* 1997; 23:317-321.

17. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the pre-

18. Matheme H, Hansson J, Berglund A et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 2004; 90:403-407.

19. Culliford AT IV, Brooks AD, Sharma S et al. Surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy for established peritoneal metastases from colon and appendix cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:787-795.

20. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3248-3292.

21. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001; 37:979-984.

22. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB et al. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:155-162.

23. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete re-

24. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al. Randomized trial of cytoreductive 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.

25. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder FAN. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 85:61-67.

26. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder FAN. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2004; 91:746-746.

27. de Bree E, Koops W, Kroger R, van Ruth S, Witkamp AJ, Zoetmulder FAN. Peritoneal carcinomatosis from colorectal origin: a relation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol* 2004; 86:64-73.

28. de Bree E, Koops W, Kroger R, van Ruth S, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2004; 31:100-100.