

CHIMIOTERAPIA HIPERTERMICĂ INTRAPERITONEALĂ (CHIP) ASOCIATĂ CITOREDUȚIEI TUMORALE ÎN TRATAMENTUL CARCINOMATOZEI PERITONEALE DE ETIOLOGIE COLORECTALĂ

I. Huțanu^{1,2}, I. Radu^{1,2}, B. Filip^{1,2}, Mihaela Buna², Maria Gabriela Aniței^{1,2},
M. Deraco³, V. Scripcariu^{1,2} ✉

1) Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

2) Clinica I Chirurgie Oncologică, Institutul Regional de Oncologie Iași

3) Department of Surgery, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Milano, Milano, Italia;
Peritoneal Surface Malignancy Program

HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY WITH CYTOREDUCTIVE SURGERY FOR THE TREATMENT OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS FROM COLORECTAL ORIGIN (Abstract): Peritoneal carcinomatosis due to gastrointestinal malignancies has been considered a poor prognosis entity. Few prospective studies have shown 6 to 12 months survival period for peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer (CR) treated with systemic chemotherapy. New chemotherapeutic agents and monoclonal antibodies increased survival to 16-22 months. Despite this new systemic treatment most patients will die due to cachexia, peritonitis and/or intestinal occlusion. Normothermic or hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, intraoperative or early postoperative became in the last three decades the standard treatment for several malignancies of peritoneum and it has proven effective in peritoneal carcinomatosis of colorectal and ovarian origin. The main drawbacks of this method is lack of studies to confirm the benefits. A long learning curve, high morbidity and mortality, lack of studies on quality of life and the high cost of this procedure appears to be the most important disadvantages of this method. Recent studies including carefully selected patients show a five year survival rate of 40%, median survival period of 30 months, high morbidity (up to 60%) and a mortality up to 8%. Phase III trials on patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer treated with HIPEC are still ongoing. We present and review the latest results from the literature regarding the value of HIPEC in peritoneal carcinomatosis from colorectal origin.

KEY WORDS: PERITONEAL CARCINOMATOSIS; COLORECTAL CANCER; HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY; HIPEC; CYTOREDUCTIVE SURGERY

SHORT TITLE: Chimioterapia hipertermică intraperitoneală (CHIP) în CCR
Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in CRC

HOW TO CITE: Huțanu I, Radu I, Filip B, Buna M, Deraco M, Scripcariu V. [Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin] *Jurnalul de chirurgie (Iasi)*. 2013; 9(2): 127-136. DOI: 10.7438/1584-9341-9-2-3.

INTRODUCERE

Cancerul colorectal (CCR) are în Europa o incidență anuală de 415.000 cazuri [1]. Mortalitatea anuală este estimată la peste 200.000 decese [1].

Carcinomatoza peritoneală (CP) este una din căile de diseminare ale cancerului

CCR. Acest tip de evoluție a CCR poate apare izolat fără metastaze sau adenopatii, uneori fiind rezultatul rupturii tumorii în peritoneu (spontan sau în timpul actului chirurgical). Nu are o simptomatologie particulară, tabloul clinic suprapunându-se pe cel al tumorii primitive. Cu toată

Received date: 28.01.2013

Accepted date: 01.03.2013

Adresa de corespondență: Prof. Dr. Viorel Scripcariu
Clinica I Chirurgie Oncologică, Institutul Regional de Oncologie Iași
Str. General Henry Mathias Berthlot nr. 2-4, 700483, Iași
Tel.: 0040 (0) 374 27 88 10
Fax: 0040 (0) 374 27 88 02
E-mail: vscripcariu@gmail.com

dezvoltarea tehnicilor de imagerie, datorită sensibilității și specificității reduse a examenelor imagistice volum-dependente în evidențierea modificărilor de la nivelul seroasei peritoneale, CP este frecvent o descoperire intraoperatorie (Fig. 1). Aceleași dificultăți sunt prezente și în supravegherea postoperatorie a pacienților operați pentru CCR.



Fig. 1 Carcinomatoză peritoneală metacronă la un pacient operat pentru cancer de colon drept (colecția Prof. Dr. Viorel Scripcariu)

EPIDEMIOLOGIE

Incidența CP este estimată la aproximativ 4-10% din pacienții cu CCR [2-4].

Într-un studiu retrospectiv [2] publicat în 2002 pe un lot de 3019 pacienți operați pentru CCR Jayne și colab. a identificat 349 pacienți (13%) care au prezentat CP. Din cei 349 de pacienți, 214 au prezentat CP sincronă iar 135 au prezentat CP metacronă tumorii primitive. Din cei 214 pacienți cu CP sincronă 125 (58%) nu prezentau altă localizare detectabilă prin explorările imagistice deci localizarea peritoneală era unică iar din aceștia 80 prezentau CP limitată.

Într-un studiu populațional pe o perioadă cuprinsă între 1995 și 2008, Lemmens și colab. [3] au observat la un număr de 18.300 de pacienți diagnosticați cu CCR 904 pacienți cu CP sincronă reprezentând 4,8% din totalul cazurilor și 24% din pacienții cu boală metastatică. Din pacienții cu CP, 40% aveau peritoneul ca unică localizare. Analiza multivariată a

releuat ca factori de risc pentru descoperirea CP sincrone stadiul T₄ (risc de 4 ori mai mare decât T₂), statusul ganglionar (risc scăzut de 10 ori la pacienții cu N₀ față de cei N+), gradul de diferențiere, vârsta sub 60 de ani, varianta mucinoasă și localizarea pe colonul drept).

Recent, Segelman și colab. [4] au publicat rezultatele unui studiu referitor la incidența CP la pacienții diagnosticați cu CCR în regiunea Stockholm în perioada 1995-2007. Existența unui Registru Național și a unui Registru Regional în care sunt incluși pacienții cu CCR cu probabilitate minimă de pierdere din evidență a facilitat efectuarea acestui studiu. În cei 12 ani au fost diagnosticați, la o populație regională de aproximativ 2,1 milioane locuitori 11.200 pacienți cu CCR. Dintre aceștia, 924 pacienți reprezentând 8,3% au prezentat CP sincronă sau metacronă: 4,3% din pacienți aveau CP sincronă iar 4,5% au dezvoltat CP după intervențiile chirurgicale.

TRATAMENTUL „CLASIC” AL CP DE ORIGINE COLORECTALĂ (chimioterapie sistemică și tratament chirurgical conservator)

Puținele studii prospective efectuate au arătat o supraviețuire medie în jur de 6 luni la pacienții cu chimioterapie sistemică „clasică” și tratament chirurgical paliativ, de citoreducție sau/și bypass. Este dificil de apreciat impactul chimioterapiei sistemice izolat sau asociat cu o intervenție chirurgicală în CP de etiologie CCR, întrucât CP a fost mult timp considerată boală sistemică, incurabilă, iar tratamentul a fost raportat în studii împreună cu alte localizări metastatice sau boală avansată local și nerezecabilă.

Într-un studiu retrospectiv Pelz și colab. [5] au comparat supraviețuirea pacienților în funcție de chimioterapia primită. Au fost urmăriti 1.920 pacienți cu CCR operați pe o perioadă cuprinsă între 1997-2006. Dintre aceștia, 240 (13%) au prezentat CP din care 98 (42%) sincronă și 142 (58%) metacronă. 38% din pacienții cu CP aveau localizare unică limitată la peritoneu. Pacienții cu CP au fost împărțiți

în 3 loturi: fără chimioterapie, chimioterapie cu 5-Fluorouracil și Leucovorin și un lot ce includea și Oxaliplatin sau irinotecan asociat sau nu cu agenți biologici. Supraviețuirea medie a fost de 5 luni la cei fără chimioterapie, 11 luni la cei cu 5-Fluorouracil și Leucovorin și 12 luni la cei la care s-a asociat Oxaliplatin sau Irinotecan, iar globală, pe întreg lotul, la 3 și 5 ani a fost de 6 și respectiv, 3%. Din punct de vedere statistic supraviețuirea a fost influențată de efectuarea chimioterapiei, dar regimul utilizat nu a influențat în final supraviețuirea. Acest rezultat este oarecum în contradicție cu concluziile altor studii cu supraviețuire de până la 22 de luni în chimioterapia sistemică complexă ce include oxaliplatin sau irinotecan.

Chirurgia conservatoare de by-pass, enterostomie, colostomie are un efect imprevizibil asupra supraviețuirii pacienților [6]. Aceștia decedază la câteva săptămâni postoperator. La complicațiile bolii se adaugă și posibilele complicații ale actului chirurgical. Tratamentul fistulelor și complicațiilor de tip peritonitic este dificil și grevat de un prognostic sumbru.

TRATAMENTUL CP PRIN CHIMIOTERAPIE SISTEMICĂ ȘI AGENȚI BIOLOGICI

Odată cu progresele din bioinginerie care au permis sinteza la scară industrială, terapia cu agenți biologici din clasa anticorpilor monoclonali a devenit din ce în ce mai folosită în tratamentul cancerelor avansate sau metastatice. În urma studiilor de biologie moleculară s-au evidențiat mai multe potențiale ținte de atac în tratamentul tumorilor solide: inhibitori de factori de creștere derivat din endoteliu (Bevacizumab), inhibitori ai receptorului factorului de creștere derivat din epiderm (Cetuximab, Panitumumab), inhibitori ai receptorului extracelular al unei glicoproteine implicate în transportul transmembranar de Ca^{2+} (Catumaxomab).

În urma rezultatelor bune ale chimioterapicelor de clasă nouă în tratamentul CCR cu metastaze nerezecabile

la nivel hepatic s-a încercat utilizarea acestora și în tratamentul CP. Sunt puține studii referitoare la adăugarea agenților biologici în tratamentul CP de origine CCR și loturile de pacienți incluse în studii în general nu depășesc 50 de pacienți.

Într-un studiu retrospectiv pe un lot de 50 de pacienți [7] supraviețuirea medie a fost de 12 luni în lotul de pacienți tratați cu 5 Fluorouracil și Oxaliplatin și 17 luni la pacienții care au primit în plus și agenți biologici. La pacienții la care agenții biologici au fost introduși ca primă linie terapeutică supraviețuirea a fost de 22 luni.

Un alt studiu [8] a evaluat retrospectiv 50 de pacienți cu CP CCR tratați cu diverse scheme de chimioterapie sistemică. La 22 de pacienți în tratament au fost incluși și agenți biologici. Pacienții cu agenți biologici au avut o supraviețuire medie de 18 luni, semnificativ mai bună decât a pacienților tratați fără agenți biologici. La pacienții la care agenții biologici au fost introduși în prima linie de tratament, supraviețuirea medie a fost de aproximativ 23 de luni.

TRATAMENTUL CP PRIN CHIRURGIE DE CITOREDUCȚIE ȘI CHIMIOTERAPIE NORMO- ȘI HIPER-TERMICĂ INTRAPERITONEALĂ

Administrarea intraperitoneală a citostaticelor concomitent (Fig. 2) cu citoreducția tumorală optimală (Fig. 3), care are drept obiectiv disecția tuturor aderențelor de la vechile intervenții și ablația maselor tumorale în așa fel încât rezidul tumoral să fie mai mic de 2-3 mm grosime, a fost propusă pentru a crește concentrația locală a chimioterapeuticului limitând toxicitatea sistemică pentru că studiile in vitro au arătat că citostaticile administrate în circulația sistemică depășesc greu bariera peritoneoplasmatică [9].

În 1995 Sugarbaker și colab. [10] au publicat primele rezultate ale chimioterapiei normotermice intraperitoneale pe un lot de 181 pacienți operați pentru CP de origine CCR (51 pacienți) și apendiculară (130 pacienți). Autorii au identificat ca factori prognostici negativi originea colonică,

statusul ganglionar, diferențierea tumorală și extensia CP. Pentru pacienții cu origine CCR, cu citoreducție incompletă autorii au raportat o supraviețuire la 3 ani de 20%, semnificativ mai mică decât supraviețuirea celor la care s-a practicat o citoreducție completă (60%).



Fig. 2 Chimioterapie hipertermică în sistem abdomen închis (colecția Dr. Marcello Deraco)

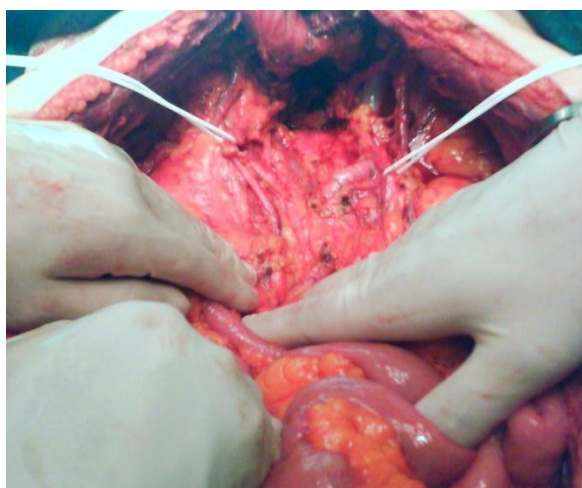


Fig. 3 Peritonectomie pelvină la un pacient cu carcinomatoză peritoneală cu punct de plecare tumoră de jonctiune rectosigmoidiană (colecția Dr. Marcello Deraco)

Există un singur studiu [11] randomizat, finalizat până în prezent, referitor la CP cu origine CCR, tratați prin chimioterapie hipertermică intraperitoneală (CHIP) care include 105 pacienți operați în perioada februarie 1998 - august 2001. Criteriile de includere au fost: diagnostic histologic de CP de origine CCR, absența metastazelor hepatice sau extra-abdominale, vârsta sub 71 de ani, status de performanță acceptabil, cu funcția renală, hepatică și medulară în limite normale.

Pacienții au fost împărțiți în două loturi, randomizate, pentru tratamentul standard și respectiv pentru tratamentul experimental (CHIP). Pacienții din grupul standard (51 de pacienți după randomizare) au fost operați doar în caz de apariție a unor complicații (în această situație s-a practicat o intervenție paliativă - by-pass, stentare și rar rezecție), iar 44 au primit chimioterapie sistemică după standardul acelei perioade din Olanda - 5-Fluorouracil și Leucovorin. Cei 54 de pacienți din grupul CHIP, au fost operați practicându-se citoreducție tumorală la 49 de pacienți asociată CHIP pe o perioadă de 90 de minute cu Mitomicină-C. Ulterior, o parte din acești pacienți (33 pacienți) au efectuat chimioterapie sistemică după aceeași schemă (5-Fluorouracil și Leucovorin). Toți pacienții au fost ulterior reevaluați la fiecare 3-6 luni. Rezultatele studiului au arătat o supraviețuire mediană de 12 luni în brațul cu chimioterapia sistemică și tratament chirurgical paleativ și de 22 de luni în brațul CHIP deci un beneficiu de aproximativ 10 luni.

Au fost aduse unele reproșuri aduse acestui studiu. Unul dintre ele se referă la o rată înaltă a morbidității și mortalității postoperatorii: morbiditatea de gradul IV de 45% (cu 15% fistule intestinale, pancreatită 2%, insuficiență renală 6%) și respectiv, mortalitate de 8%. Studiile ulterioare au arătat o scădere a morbidității și mortalității prin ajustarea dozelor de chimioterapie intraperitoneală și ameliorarea tehnicii chirurgicale odată cu parcurgerea curbei de învățare [12]. Un alt reproș a fost includerea în studiu a pacienților cu cancer apendicular care au un prognostic mai bun, dar aceștia au fost în număr sensibil mai mare în brațul clasic al studiului influențând astfel mai puțin supraviețuirea în brațul experimental. Markman [13] reproșează designul studiului: autorii ar fi trebuit să evalueze comparativ între citoreducție tumorală optimală și chimioterapie sistemică într-un lot și în celălalt lot citoreducție tumorală optimală și chimioterapie intraperitoneală și apoi chimioterapie sistemică.

În 2010 Glehen și colab. [14] au prezentat rezultatele unui studiu multicentric ce includea 22 de spitale din Franța în care din 1290 de pacienți tratați prin CHIP, 523 erau cu CP de origine CCR. Pe lângă pacienții cu CP de origine CCR au fost incluși în studiu și 301 pacienți cu pseudomixoma peritonei, autorii specificând astfel clar etiologia diferită a CP a două entități cu prognostic diferit. Restul pacienților prezentau CP de etiologie gastrică - 159 de pacienți, adenocarcinom apendicular - 50 de pacienți și 88 cu mezoteliom peritoneal difuz. Pe întreg lotul, 90% dintre pacienți aveau statusul de performanță (O.M.S.) de 0 sau 1. La 34% dintre cazuri CP a fost o descoperire intraoperator. 19% din pacienți au fost examinați pentru dureri abdominale. La 10% a fost decelată în urma unor examene imagistice de rutină. La mai puțin de 10% din pacienți, diagnosticul a fost pus cu ocazia unor complicații (3,7% ocluzii intestinale, apendicite sau peritonite 1%, hernii simptomatice 1,5%). Alte motive de prezentare ale pacienților cu CP au fost creșterea circumferinței abdominale la 10%, fatigabilitate și scădere ponderală la 5%, creșterea valorii markerilor tumorali la 2% din pacienți. Pentru pacienții operați cu CP de origine CCR, mediana supraviețuirii a fost de 30 de luni, iar supraviețuirile la 3 și 5 ani au fost de 41 și respectiv 26%. Analiza univariată efectuată a relevat ca factori de prognostic negativi vârsta pacienților peste 61 de ani, prezența metastazelor hepatice, sexul masculin, statusul de performanță precar, experiența centrului în care a fost efectuată procedura, interesarea limfonodulilor, chimioterapia preoperatorie, tipul de chimioterapie perioperatorie efectuată, utilizarea oxaliplatinului, durata perfuziei și calitatea citreducției.

Elias și colab. [15] au prezentat în 2011 rezultatele unui studiu referitor la incidența și tratamentul CP după chirurgia electivă la persoanele apreciate cu risc pentru dezvoltarea CP. Pe un lot de 41 de pacienți operați pentru CCR pe care autorii i-au considerat de risc pentru dezvoltarea CP (CP limitată complet rezecată, tumori

Krukenberg rezecate odată cu tumora de colon și tumori perforate în timpul disecției) și la care examenul CT și markerii tumorali erau în limite normale neridicând suspiciunea de boală recidivată, practică relaparotomie la aproximativ 1 an. La 23 de pacienți autorii au evidențiat CP. Toți cei 41 de pacienți au fost tratați prin CHIP asociată la cei 23 cu CP evidentă și cu peritonectomie și citoreducție. Supraviețuirea și absența semnelor de boală la 5 ani a fost de 90% și respectiv 43%. Un singur pacient a decedat postoperator la 69 zile după intervenție. Concluzia autorilor a fost că o intervenție second-look la pacienții cu risc să dezvolte CP ar aduce beneficii oncologice limitând morbiditatea postoperatorie.

În prezent sunt în desfășurare mai multe studii de fază II și III referitoare la CP de origine CCR.

ProphyloCHIP (ClinicalTrials.gov Identifier NCT-01226394) este un trial randomizat multicentric francez în curs de recrutare de pacienți după intervenții cu viză curativă pe tumori CR cu risc de dezvoltare de CP. Autorii studiului ProphyloCHIP au propus ca după intervenția chirurgicală și chimioterapia sistemică efectuată cu 5-Fluorouracil, Leucovorin și Oxaliplatin timp de 6 luni pacienții să fie reevaluați la 6-8 luni de la terminarea chimioterapiei. Pacienții fără semne de recidivă peritoneală la examenul CT și fără creșteri ale valorilor markerilor vor fi randomizați în două loturi. Lotul standard este format din pacienți care vor fi urmăriți și vor fi operați doar în cazul apariției semnelor de CP sau metastaze în alt teritoriu. Lotul experimental este format din pacienți la care se practică o laparotomie exploratorie și dacă este prezentă CP se practică citoreducție tumorală și CHIP iar dacă nu există CP se practică doar CHIP. Studiul urmărește să evalueze diferențele de supraviețuire la 3 și 5 ani între cele două loturi de pacienți.

În 2010, National Institute for Health and Clinical Excellence din Marea Britanie (<http://www.nice.org.uk/guidance/IPG331/PublicInfo>) a recomandat ca chimioterapia hipertermică intraperitoneală să poată fi

considerată o alternativă la tratamentul sistemic la pacienții cu CP de origine CCR și a încurajat efectuarea de studii clinice în acest sens. De asemenea, ghidurile terapeutice franceze [16] începând din 2010 recomandă procedura complexă ca terapie individualizată la pacienții atent selecționați cu CP de origine CCR.

CP DESCOPERITĂ INCIDENTAL

Nu există un consens asupra terapiei optime a CP de origine CCR la pacienții la care explorările inițiale nu indicau prezența acesteia. Atunci când este descoperită în timpul intervențiilor pentru CCR recomandările [17] depind de aspectul intraoperator. Pentru tumorile neobstructive, cu carcinomatoză limitată cea mai bună opțiune terapeutică ar fi limitarea intervenției la biopsiere, înregistrarea localizării CP și trimiterea pacientului pentru evaluarea de către o echipă multidisciplinară cu experiență în CHIP. Pentru pacienții la care intervenția este făcută în urgență (perforație, hemoragie, ocluzie) indicația este de rezecție colonică sau colostomie în amonte și limitare a disecției peritoneale pentru a facilita o intervenție cu intenție curativă ulterioară.

CITOREDUCȚIE TUMORALĂ FĂRĂ CHIP

Nu se cunosc efectele chimioterapiei sistemice la pacienții cu CP cu origine CCR la care s-a practicat o citoreducție tumorală optimală. Într-un articol publicat în 2012 Matsuda și colab. [18] au evaluat retrospectiv 149 pacienți cu CP cu origine CCR operați în perioada 1997-2008. Dintre acești pacienți, 31 au fost diagnosticați cu CP sincronă și la ei s-a practicat citoreducție tumorală completă și peritonectomii parțiale până la absența vizualizării de depozite tumorale intraperitoneale, ulterior administrându-se chimioterapie sistemică.

La niciun pacient nu s-a practicat chimioterapie intraperitoneală. Din acești 31 de pacienți 24 au prezentat recidivă tumorală.

Supraviețuirea la 5 ani a fost de 36% la pacienții cu citoreducție completă. 77% din pacienții operați au dezvoltat boală extraperitoneală.

SELECȚIA PACIENȚILOR PENTRU CHIP

Selecția pacienților cu CP de origine CCR pentru CHIP nu este ușoară. Decizia de tratament chirurgical nu ar trebui să aparțină unui singur medic, ea ar trebui să fie luată în consens de către echipa multidisciplinară care urmărește pacientul [19].

Nu există un algoritm care să selecteze secvența terapeutică adecvată și care să permită selecția pacientului și nici studii despre chimioterapia cu intenție de neoadjuvanță. Decizia trebuie să țină cont de riscuri și de rezultatele obținute imediat și măcar pe termen mediu și este strâns legată de curba de învățare [12].

Piso și colab. [20] au stabilit criterii orientative de selecție și de respingere pacienților cu CP propuși pentru intervenție chirurgicală identificând factori legați de tumoră și factori legați de pacient:

- 1) *Factori legați de tumoră*: localizarea tumorii primitive (prognostic mai prost pentru cele rectale), tip și grading histologic, afectarea extra-abdominală, boala metastatică, prezența metastazelor limfoganglionare para-aortice, Peritoneal Cancer Index [21] (în baza mai multor studii retrospective recomandarea este să fie propuși pentru intervenția chirurgicală acei pacienți cu un indice mai mic de 10-12), interesarea intestinului subțire, interesarea ligamentului hepatogastric, stenoza biliară sau ureterală, răspunsul la chimioterapia sistemică anterioară.
- 2) *Factori legați de pacient*: statusul de performanță, comorbiditățile, calitatea vieții presupusă postoperator.
- 3) *Factori ce țin de personalul medical*: curba de învățare și experiența echipei chirurgicale.

CHIRURGIE DE CITOREDUȚIE ASOCIATĂ CHIP: MORBIDITATE ȘI MORTALITATE

CHIP este o intervenție complexă, cu durată ce poate depăși 10 ore, cu necesitatea uneori de rezecții multiviscerale, cu risc de tulburări de coagulare ce pot necesita administrarea sânge și plasmă în cantități mari, la care se adaugă consecințele chimioterapiei intraperitoneale și ale hipertermiei. CHIP are deci o rată ridicată de morbiditate și mortalitate postoperatorie ceea ce ridică semne de întrebare asupra raportului risc / beneficii pentru pacienți cu CP [22].

În centrele cu experiență mortalitatea este de 2-3% iar morbiditatea de 25-40% [23-25]. Cele mai frecvente complicații chirurgicale includ: dehiscențele anastomotice, perforațiile intestinale, ileusul prelungit, pancreatita, sepsisul intra-abdominal, hemoragia postoperatorie, embolia pulmonară, insuficiența renală, toxicitatea hematologică.

Creșterea numărului de intervenții efectuate ameliorează rata de morbiditate și mortalitate fiind raportate serii cu mortalitate zero și morbiditate de 20-30% în centrele cu peste 100 de cazuri operate [26]. După Verwaal rata de complicații este mai mare cu cât extensia CP este mai mare deoarece aceasta presupune o intervenție mai de anvergură [11].

CALITATEA VIEȚII DUPĂ CHIP

Una dintre principalele obiecții la tratamentul complex al CP este cea referitoare la calitatea vieții pacienților în perioada postoperatorie. Este îndoielnic că un pacient vârstnic cu o colectomie totală, enterectomie întinsă și gastrectomie totală cu absența tumorii reziduale după o intervenție chirurgicală va avea o bună calitate a vieții. Pe de altă parte un pacient de 40 de ani cu o peritonectomie parietală și o colectomie limitată pentru CP de origine CCR are toate șansele ca la 12 luni postoperator să desfășoare activități compatibile cu vârsta sa. McQuellon și colab. [27] într-un studiu efectuat pe un lot de 64 de pacienți operați

pentru CP de cauză digestivă, utilizând formularele de calitate a vieții FACT-C, a notat că imediat postoperator calitatea vieții, statusul emotional și cel fizic sunt în scădere progresivă până la 3 luni iar ulterior, se remarcă o îmbunătățire a calității vieții până la 1 an (74% din pacienți sunt capabili la 12 luni postoperator să desfășoare singuri peste 50% din activitatea cotidiană față de 19% din pacienți la 3 luni).

COSTUL CHIP

Sunt puține studii referitoare la costul intervențiilor chirurgicale în contextul CHIP. Este dificil de apreciat prețul necesar pentru prelungirea supraviețuirii cu câteva luni sau necesitatea modificării schemelor de tratament post CHIP. Metodologia de calcul a costului intervențiilor este una dificilă, cu luarea în calcul a tuturor costurilor pe durata spitalizării iar în unele cazuri costul pe intervenție pare exagerat depășind 130.000 euro.

Într-un studiu publicat în 2003 Bonastre și colab. [28] estimează un cost mediu de 38.000 euro per pacient operat și o rambursare din partea statului francez de 20.000 euro per pacient rezultând un deficit de 18.000 euro la fiecare pacient. În 2008 aceeași autori publică o analiză retrospectivă pe un lot de 93 de pacienți operați prin CHIP. Autorii estimează o prelungire a supraviețuirii la acești pacienți cu aproximativ 9 luni per pacient și estimează costul prelungirii cu un an a vieții la 58.000 euro.

Într-un articol din 2010 Killian și colab. [29] pe un lot de 18 pacienți operați la Spitalul Universitar Charite din Berlin evaluează costul mediu de spitalizare la 21.000 euro (o spitalizare medie în secția reanimare de 6 zile).

CURBA DE ÎNVĂȚARE ÎN CHIP ȘI CHIRURGIA CITOREDUCTIVĂ

Numeroase studii au arătat că prognosticul oncologic al pacienților depinde de experiența chirurgului [30]. Curba de învățare nu se referă numai la efectuarea unei intervenții chirurgicale, în ea

sunt incluse practic toate procedurile efectuate de chirurg în selecția pacienților, selecția secvenței terapeutice, management intra- și postoperator, anestezie, reanimare, nursing postoperator, suport nutrițional și tratarea complicațiilor.

Smeenk și colab. [12] consideră că vârful curbei de învățare este atins după aproximativ 130 de cazuri. Autorii au observat o reducere a morbidității de la 71% la 34%, o scădere a duratei de spitalizare de la 24 la 17 zile și o creștere a procentului de pacienți cu citoreducție completă de la 35 la 65% pe un lot de 323 pacienți operați pentru CP de origine CCR sau apendiculară împărțind pacienții în 3 loturi funcție de perioada de timp în care au fost operați. Mortalitatea postoperatorie a scăzut de la 8% la 4% după primii 75 de pacienți operați. Una din explicațiile autorilor pentru rezultatele mai bune în timp este legată de o selecție mai riguroasă a pacienților excluzând pacienți cu CP extinsă la 6-7 regiuni abdominale - dificilă de citoreducat complet și cu risc de complicații postoperatorii datorită exciziilor necesare pentru o citoreducție optimală.

Una din consecințele practice ale studiului curbei de învățare pentru intervențiile de mare amploare în afecțiuni chirurgicale relativ rare este necesitatea centralizării cazurilor [31]. Cazurile dificile, cu potențial de morbiditate și mortalitate ridicat ar trebui operate în centre specializate de un număr limitat de chirurghi cu experiență în domeniu care au depășit curba de învățare și care au început primele cazuri asistați de experți în domeniu. Rolul tutorelui este de a scurta această curbă de învățare. Pentru inițierea unui program nou într-o instituție probabil că cea mai bună strategie este instruirea participanților din acel program într-un centru de referință în acel domeniu și apoi efectuarea primelor intervenții ajutat de acel tutore.

CONCLUZII

Nu există un tratament standard în CP de origine CCR, diferitele metode de tratament fiind discutate în funcție de

particularitățile clinice, imagistice și biologice ale pacientului.

Odată cu apariția unor noi clase de chimioterapice prognosticul în CP de origine CCR s-a îmbunătățit dar în ciuda răspunsului inițial favorabil marea majoritate a pacienților prezintă recidivă tumorală iar supraviețuirile la 5 ani sunt foarte rare.

Chimioterapia intraoperatorie normotermică, apoi în condiții de hipertermie a devenit o alternativă la chimioterapia sistemică cu intenție paliativă. Ideea de a pune în contact direct celulele tumorale cu agentul chimioterapic a trebuit să parcurgă mai multe etape pentru a fi acceptată.

În România, deși există preocupări pentru tratamentul CP [32], nu sunt înființate centre în care procedura complexă să fie folosită frecvent. Prin înființarea unor astfel de centre, un număr limitat de pacienți cu CP de etiologie CCR (estimat prin aproximație în baza studiului lui Jane și colab. [2] la aproximativ 240 de cazuri/an), pseudo-mixoma peritonei și mezoteliom peritoneal difuz ar putea beneficia de un tratament în urma căruia prognosticul ar fi îmbunătățit sau ar putea fi chiar vindecat.

CONFLICTE DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

RECUNOAȘTERE

Acest studiu este rezultatul cercetării din cadrul unei burse doctorale din proiectului U.M.F. Iași în parteneriat cu UMF Timoșoara, „*Burse doctorale pentru doctoranzi competitivi în Aria Europeană a Cercetării*” POSDRU/1.5/88/S/ID proiect 63117.

O parte din activitatea de cercetare s-a desfășurat în Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italia, în cadrul programului *Peritoneal Surface Malignancy Program*, sub coordonarea Dr. Marcello Deraco, Dr. Dario Baratti și Dr. Shigeki Kusamura, cărora aș dori să le mulțumesc pentru sprijinul acordat.

BIBLIOGRAFIE

1. Bae JH, Lee JM, Ryu KS et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol.* 2007; 106: 193-200.
2. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2001; 89: 1545-1550.
3. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, Rutten HJ, Coebergh JW, de Hingh IH. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer.* 2011; 128: 2717-2725.
4. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2012; 99: 699-705.
5. Pelz JO, Chua TC, Esquivel J et al. 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.
6. Averbach AM, Sugarbaker PH. Recurrent intraabdominal cancer with intestinal obstruction. *Int Surg.* 1995; 80: 141-146.
7. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 1996; 77: 2622-2629.
8. Klaver YL, Leenders BJ, Creemers GJ et al. Addition of biological therapies to palliative chemotherapy prolongs survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Am J Clin Oncol.* 2013; 36(2): 157-161.
9. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12: 689-701.
10. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg.* 1995; 221: 124-132.
11. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E et al. 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.
12. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg.* 2007; 94: 1408-1414.
13. Markman M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer: A critical need for an evidence-based evaluation. *Gynecol Oncol.* 2009; 113: 4-5.
14. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer.* 2010; 116: 5608-5618.
15. Elias D, Honore C, Dumont F et al. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg.* 2011; 254: 289-293.
16. Taniguchi M, Ochiai M, Sakurai Y, [Experimental study of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1998; 25: 1083-1086.
17. Liberale G, Van Den Eynde M, Hendlisz A, El Nakadi I. Recommendations for general surgeons facing incidental peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34: 725-726.
18. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K et al. Clinical impact of a macroscopically complete resection of colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Surgery.* 2010; 151: 238-244.
19. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol.* 2008; 98: 263-267.
20. Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P et al. Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. *Cancer J.* 2009; 15: 236-242.
21. Jacquet P, Vidal-Jove J, Zhu B, Sugarbaker P. Peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy: natural history and new prospects for management. *Acta Chir Belg.* 1994; 94: 191-197.
22. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009; 249: 900-907.
23. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol.* 2011; 122: 221-225.

24. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol.* 2011; 104: 692-698.
25. Deraco M, Baratti D, Kusamura S. Morbidity and quality of life following cytoreduction and HIPEC. *Cancer Treat Res.* 2007; 134: 403-418.
26. Kersch AG, Mallalieu J, Pitroff A, Kersch F, Esquivel J. Morbidity and mortality of 109 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) performed at a community hospital. *World J Surg.* 2010; 34: 62-69.
27. McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD. Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2001; 27: 65-73.
28. Bonastre J, Jan P, de Pouvourville G, Pocard M, Estphan G, Elias D. [Cost of an intraperitoneal chemohyperthermia (IPCH) related to cytoreductive surgery]. *Ann Chir.* 2005; 130: 553-561.
29. Kilian M, Hammerich R, Langelotz C et al. [Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the German DRG system. Analysis of case cost calculations of a maximum care university]. *Chirurg.* 2005; 81: 1005-1012.
30. Chong GO, Park NY, Hong DG, Cho YL, Park IS, Lee YS. Learning curve of laparoscopic radical hysterectomy with pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy in the early and locally advanced cervical cancer: comparison of the first 50 and second 50 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19: 1459-1464.
31. Trimpos JB, Hellebrekers BW, Kenter GG, Peters LA, Zwinderman KH. The long learning curve of gynaecological cancer surgery: an argument for centralisation. *BJOG.* 2000; 107: 19-23.
32. Sarbu V, Maciuceanu B, Supeanu I et al. [Preliminary results for intraperitoneal chemotherapy in abdominal cancers]. *Chirurgia (București).* 2007; 102: 549-555.