

## Παθοφυσιολογία και προγνωστικοί παράγοντες περιτοναϊκής κακοήθειας

Νικόλαος Γ. Πάλλας

Γενικός Χειρουργός

Νοσοκομείο Metropolitan

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιτοναϊκή κακοήθεια, η οποία ακόμη και σήμερα αποκαλείται «γενικευμένη καρκινωμάτωση κοιλίας», διακρίνεται στην περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, εφόσον η πρωτοπαθής εστία είναι επιθηλιακής προέλευσης νεόπλασμα και στην περιτοναϊκή σαρκωμάτωση, εφόσον η πρωτοπαθής εστία είναι μεσεγχυματογενούς προέλευσης νεόπλασμα. Δεν είναι ασυνήθης νοσολογική οντότητα, διότι ήδη κατά την στιγμή της πρώτης διάγνωσης ενός ενδοπυελικού ή ενδοκοιλιακού όγκου συνυπάρχει σε ποσοστό 10-15%. Κατά τις υποτροπές, ανευρίσκεται σε ποσοστό 58%, οπότε εύκολα οδηγείται κανείς στο λογικό συμπέρασμα, ότι οι ενδοκοιλιακοί και ενδοπυελικοί όγκοι, κυρίαρχα εκδηλώνονται με τοπικο-περιοχικό τρόπο, ενώ αντίθετα ο καρκίνος του μαστού ή το δερματικό μελάνωμα είναι όγκοι, οι οποίοι εκδηλώνονται με μεταστατικό ή συστηματικό τρόπο και η βιολογική τους συμπεριφορά είναι απροσδιόριστη και απροσδόκητη [1].

Παρότι στο σύστημα TNM σταδιοποίησης, οι εμφυτεύσεις ενός όγκου χαρακτηρίζονται ως M<sub>1</sub>, εν τούτοις δεν θεωρούνται αληθινές μεταστατικές εστίες, αλλά απλή διασπορά της νόσου [2].

Οι ενδοκοιλιακοί και ενδοπυελικοί όγκοι είναι δυνατόν να επεκτείνονται αιματογενώς, λεμφογενώς και δια περιτοναϊκής διασποράς, αλλά όγκοι οι οποίοι περιβάλλονται από κάψα, όπως είναι τα οπισθοπεριτοναϊκά σαρκώματα, επεκτείνονται μόνον δια καταλήψεως ανατομικών χώρων και η περιτοναϊκή διασπορά είναι δυνατόν να συμβεί μόνον όταν προκληθεί ρήξη της περιβαλλούσης τον όγκο κάψης. Παρατηρήσεις, οι οποίες αφορούν την περιτοναϊκή διασπορά του καρκίνου, υποστηρίζουν και τεκμηριώνουν μία συντεταγμένη παθοφυσιολογία [2].

### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

Η περιτοναϊκή κακοήθεια είναι δυνατόν να είναι το αποτέλεσμα είτε 1) αυτομάτου προεγχειρητικής αναπτύξεως, είτε 2) ιατρογενούς διεγχειρητικής διασποράς.

Οι ενδοκοιλιακοί και ενδοπυελικοί όγκοι διακρίνονται σε όγκους υψηλής κακοήθειας ή διηθητικά νεοπλάσματα και σε χαμηλής κακοήθειας ή μη διηθητικά νεοπλάσματα. Η

διαφορά μεταξύ αυτών ευρίσκεται εις το ότι τα καρκινικά κύτταρα των υψηλής κακοήθειας όγκων φέρουν επί της επιφανείας των μόρια προσκόλλησης, όπως είναι η γονιδιακή υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών (NCAM, VCAM, ICAM, CEA, DCC), οι σελεκτίνες, οι ιντεγκρίνες, οι καντερίνες και το CD44 [3].

Αυτόματη προεγχειρητική ανάπτυξη περιτοναϊκής κακοήθειας

Ένας όγκος υψηλής κακοήθειας έχει την ιδιότητα, διηθώντας παρακείμενα αιμοφόρα ή λεμφοφόρα στοιχεία, να εισχωρεί στην συστηματική κυκλοφορία, διά της οποίας μεταφέρονται καρκινικά έμβολα σε μεμακρυσμένες θέσεις (ήπαρ, πνεύμων, οστά, εγκέφαλος) και να εμφυτεύονται, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται αληθινές μεταστατικές εστίες. Επί πλέον, οι όγκοι αυτοί έχουν την ιδιότητα να διηθούν κατά βάθος όλο το τοίχωμα του οργάνου, επί του οποίου αναπτύσσονται και όταν διασπάσουν τον ορογόνο χιτώνα του, να αποπίπτουν και να εμφυτεύονται στερρά στις πλησιέστερες περιτοναϊκές επιφάνειες, με αποτέλεσμα να δημιουργείται η σχετικά κεντρικού τύπου περιτοναϊκή κακοήθεια. Η διαδικασία αυτή μπορεί να παρεμποδισθεί, εφόσον προϋπάρχει ασκίτης ή εάν ο όγκος είναι βλενώδης, οπότε η εκκρινόμενη από τα καρκινικά κύτταρα βλέννη λειτουργεί ως ασκίτης [2].

Σπανιότερα απαντώνται όγκοι χαμηλής κακοήθειας (σκωληκοειδής απόφυση, ωθήκες, πάγκρεας), οι οποίοι, όταν για κάποιο λόγο διασπάσουν τον ορογόνο χιτώνα του οργάνου επί του οποίου έχουν αναπτυχθεί, τότε καρκινικά κύτταρα αποπίπτουν από την επιφάνεια του όγκου, αλλά ως στερούμενα μορίων προσκολλησεως, δεν είναι δυνατόν να εμφυτευθούν στις πλησιέστερες περιτοναϊκές επιφάνειες, από τις οποίες εκδιώκονται συνεπεία του ισχυρού εντερικού περισταλτισμού. Λόγω της βαρύτητος κατακρημνίζονται στην πύελο ή συνεπεία της ροής του περιτοναϊκού υγρού κινούνται στην ελεύθερη περιτοναϊκή κοιλότητα και βρίσκουν καταφύγιο στις πλέον ακίνητες δομές της κοιλίας, όπως είναι ο θύλακος του Morrison, οι πύλες του ήπατος, το άντρο του στομάχου, ο σύνδεσμος του Treitz, η ειλεοτυφλική πτυχή και οι παρακολικές αύλακες. Ο τελικός προορισμός των κυττάρων αυτών είναι οι θέσεις της φυσιολογικής απορροφήσεως του περιτοναϊκού υγρού, η σημαντικότερη από τις οποίες είναι το μείζον επίπλουν. Τα επίπλουν φέρει χαίνοντες λεμφαγγειακούς πόρους, οι οποίοι απορροφώντας περιτοναϊκό υγρό, συμπαρασύρουν καρκινικά έμβολα, τα οποία αποφράσσουν τους πόρους, με αποτέλεσμα το μείζον επίπλουν να μετατρέπεται σε συμπαγές όργανο (omental cake, επιπλοϊκός πλακούντας) [4]. Άλλη θέση φυσιολογικής απορρόφησης του περιτοναϊκού υγρού είναι τα ημιδιαφράγματα, τα οποία φέρουν επίσης λεμφαγγειακούς πόρους, οι οποίοι έχουν την ιδιότητα να απορροφούν περιτοναϊκό υγρό και μαζί με αυτό να συμπαρασύρουν καρκινικά έμβολα, τα οποία αποφράσσουν τους πόρους, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται τεράστιοι όγκοι κάτω από τα διαφράγματα. Πρώτα προσβάλλεται το δεξιό και στην συνέχεια το αριστερό ημιδιάφραγμα, διότι η φυσιολογική φορά ροής του περιτοναϊκού υγρού είναι ωρολογιακή. Τέλος, θέσεις απορροφήσεως του περιτοναϊκού υγρού είναι το έλασσον επίπλουν και ο ελάσσων επιπλοϊκός θύλακος, όπου είναι δυνατόν να δημιουργούνται όγκοι. Η ανεύρεση όγκων-εμφυτεύσεων στο έλασσον επίπλουν και στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο υποδηλώνουν ιδιαίτερα προχωρημένη νόσο. Έτσι δημιουργείται η εξ' ανακατανομής ή εξ' αναδιανομής περιτοναϊκή κακοήθεια, η οποία είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα των χαμηλής κακοήθειας όγκων [5]. Κατά συνέπεια, οι

παράγοντες οι οποίοι ελέγχουν την ανάπτυξη της περιτοναϊκής κακοήθειας είναι 1) ο εντερικός περισταλτισμός, 2) η βαρύτητα και 3) η φυσιολογική ροή του περιτοναϊκού υγρού [5].

Η παλαιότερα περιγραφείσα μορφή αυτόματης ανάπτυξης περιτοναϊκής κακοήθειας είναι οι γνωστοί όγκοι του Krukenberg, οι οποίοι είναι αποτέλεσμα απόπτωσης καρκινικών εμβόλων από καρκίνωμα στομάχου σε θήλεα άτομα. Τα αποπίπτοντα καρκινικά έμβολα, λόγω βαρύτητας, εμφυτεύονται στα διαφράγματα των ωθηκών και έτσι αναπτύσσονται οι τεράστιοι όγκοι στις ωθήκες, σύγχρονα με τον όγκο του στομάχου [6].

Διεγχειρητική ιατρογενής ανάπτυξη περιτοναϊκής κακοήθειας

Ο ιατρογενής διεγχειρητικός τρόπος ανάπτυξης της περιτοναϊκής κακοήθειας οφείλεται στη διαφυγή καρκινικών εμβόλων από 1) τραυματισμούς διαμέσων ιστών, 2) τραυματισμούς των εξαιρουμένων λεμφαγγειακών δικτύων και κυρίως 3) απώλειες φλεβικού αίματος, κατά την προσπάθεια εξαίρεσης όγκων, ιδιαίτερα όταν αυτοί ευρίσκονται σε στενά χειρουργικά όρια εκτομής. Τα διαφεύγοντα καρκινικά έμβολα εγκλωβίζονται σε γειτονικές τραυματισμένες περιτοναϊκές επιφάνειες και κατά την φάση επούλωσης του τραύματος, με την εναπόθεση ινικής, την συμμετοχή κυττάρων φλεγμονής (μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, αιμοπετάλια), την τοπική παραγωγή ιστικού κολλαγόνου, αλλά κυρίως υπό την εντονωτάτη επίδραση των παραγόντων ανάπτυξης, δίνουν γένεση στους τοπικο-περιοχικούς όγκους των υποτροπών μέσα, σε περίπου, 2-3 χρόνια από της αρχικής επεμβάσεως [2, 7, 8]. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται «θεωρία εγκλωβισμού του καρκινικού κυττάρου».

#### ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

Οι κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες της περιτοναϊκής κακοήθειας έχουν πλήρως εκτιμηθεί και είναι οι εξής: 1) η έκταση και κατανομή της περιτοναϊκής κακοήθειας, 2) η παρουσία/απουσία μεμακρυσμένων μεταστάσεων, 3) ο βαθμός κακοήθειας του νεοπλάσματος, 4) το μέγεθος των εμφυτεύσεων, 5) η επάρκεια της κυτταρομείωσης, 6) η έκταση των προηγηθεισών επεμβάσεων, 7) η ηλικία, 8) η φυσική δραστηριότητα του ασθενούς και 9) το είδος του ασκίτου (αιμορραγικός, ορώδης, βλενώδης).

Έκταση και κατανομή της περιτοναϊκής κακοήθειας

Η έκταση της περιτοναϊκής κακοήθειας εκτιμάται με διάφορους τρόπους και αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης. Ο πλέον λεπτομερής και ακριβής τρόπος εκτίμησής της είναι ο υπολογισμός του δείκτη της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (PCI). Ο δείκτης αυτός είναι ένας απλός αριθμός, ο οποίος προκύπτει ως άθροισμα του μεγέθους της μεγαλύτερης βλάβης σε κάθε μία από τις 13 συνολικά περιοχές, στις οποίες χωρίζεται η κοιλία, η πύελος και το λεπτό έντερο.

Η κοιλία και η πύελος χωρίζονται σε 9 περιοχές, με δύο κάθετες νοητές γραμμές, οι οποίες διέρχονται δια της μεσότητος των κλειδών και με δύο εγκάρσιες, οι ανώτερες από τις οποίες διέρχονται κάτω από τα πλευρικά τόξα και οι κατώτερες δια των προσθίων λαγονίων ακανθών (εικόνα 1). Οι περιοχές αυτές αριθμούνται από το 0 έως το 8. Συμβατικά, στην περιοχή 0 (AR<sub>0</sub>) τοποθετούνται η μέση κοιλιακή τομή, το μείζον επίπλουον και το εγκάρσιον κόλον. Στην περιοχή 1 (AR<sub>1</sub>) περιλαμβάνονται η κάτω επιφάνεια του δεξιού

ημιαφράγματος, η άνω επιφάνεια του δεξιού λοβού του ήπατος και ο οπισθο-ηπατικός χώρος δεξιά. Στην περιοχή 2 (AR<sub>2</sub>) τοποθετούνται το επιγαστρικό λίπος, ο αριστερός λοβός του ήπατος, το έλασσον επίπλουν και ο δρεπανοειδής σύνδεσμος του ήπατος. Η περιοχή 3 (AR<sub>3</sub>) περιλαμβάνει την κάτω επιφάνεια του αριστερού ημιαφράγματος, την ουρά του παγκρέατος και την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του στομάχου. Η περιοχή 4 (AR<sub>4</sub>) περιλαμβάνει το κατιόν κόλον και την αριστερή παρακολική αύλακα. Στην περιοχή 5 (AR<sub>5</sub>) τοποθετούνται το αριστερό τοίχωμα πλαγίως του σιγμοειδούς και το σιγμοειδές κόλον. Στην περιοχή 6 (AR<sub>6</sub>) περιλαμβάνονται τα έσω γεννητικά όργανα θήλεος, ο χώρος του Douglas και το ορθοσιγμοειδές. Στην περιοχή 7 (AR<sub>7</sub>) περιλαμβάνονται το δεξιό πυελικό τοίχωμα, το τυφλόν και η σκωληκοειδής απόφυση και στην περιοχή 8 (AR<sub>8</sub>) το ανιόν κόλον και η δεξιά παρακολική αύλακα. Άλλες 4 περιοχές ορίζονται από τον διαχωρισμό του λεπτού και του μεσεντερίου του σε ανώτερη νήστιδα (περιοχή 9 ή AR<sub>9</sub>), σε κατώτερη νήστιδα (περιοχή 10 ή AR<sub>10</sub>), σε ανώτερο ειλεό (περιοχή 11 ή AR<sub>11</sub>) και σε κατώτερο ειλεό (περιοχή 12 ή AR<sub>12</sub>). Η περιοχή 9 ανατομικά τοποθετείται στην άνω αριστερή κοιλία, η περιοχή 10 στην κάτω αριστερή κοιλία, η περιοχή 11 στην άνω δεξιά κοιλία και η περιοχή 12 στην κάτω δεξιά κοιλία.

Σε κάθε μία από τις πυελο-κοιλιακές περιοχές υπολογίζεται το μέγεθος της μεγαλύτερης βλάβης (lesion size ή LS). Εάν δεν υπάρχει ορατός μακροσκοπικά όγκος, η βλάβη χαρακτηρίζεται ως LS-0. Εάν η μεγαλύτερη διάμετρος της βλάβης είναι έως 0.5cm η βλάβη χαρακτηρίζεται ως LS-1, εάν είναι >0.5cm και <5cm χαρακτηρίζεται ως LS-2 και εάν είναι >5cm ή ανευρίσκονται βλάβες συρρέουσες διαφόρων μεγεθών, χαρακτηρίζεται ως LS-3.

Έτσι, από το άθροισμα των μεγεθών των μεγαλύτερων βλαβών σε κάθε μία από τις 13 συνολικά πυελο-κοιλιακές περιοχές, προκύπτει ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης [9] (εικόνα 1). Όσον υψηλότερος είναι ο δείκτης της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης τόσο σημαντικά δυσμενέστερη είναι η επιβίωση [10].

#### Επάρκεια κυτταρομειωτικής χειρουργικής επέμβασης

Η επάρκεια της κυτταρομειωτικής χειρουργικής επεμβάσεως είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας ασθενών με περιτοναϊκή κακοήθεια. Η επάρκεια της κυτταρομείωσης εκτιμάται με 4 ποιοτικές επεμβάσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται ως επεμβάσεις τύπων CC-0, CC-1, CC-2, CC-3 (completeness of cytoreduction ή CC-score). Ως επεμβάσεις τύπου CC-0 θεωρούνται εκείνες, μετά τις οποίες δεν υπάρχει ορατός μακροσκοπικά υπολειμματικός όγκος. Ως επεμβάσεις τύπου CC-1, θεωρούνται εκείνες, μετά τις οποίες ο ορατός μακροσκοπικά όγκος έχει μεγίστη διάμετρο <2.5mm. Επεμβάσεις τύπου CC-2 χαρακτηρίζονται εκείνες, οι οποίες καταλείπουν ορατό μακροσκοπικά όγκο μεγίστης διαμέτρου >2.5mm και <2.5cm, ενώ επεμβάσεις τύπου CC-3 χαρακτηρίζονται εκείνες, οι οποίες καταλείπουν ορατό μακροσκοπικά όγκο, μεγίστης διαμέτρου >2.5cm. Για όγκους υψηλής κακοήθειας, τέλειες κυτταρομειωτικές χειρουργικές επεμβάσεις θεωρούνται μόνον οι επεμβάσεις τύπου CC-0, ενώ για χαμηλής κακοήθειας όγκους, θεωρούνται οι επεμβάσεις τύπων CC-0 και CC-1 [9]. Οι ασθενείς, οι υποβαλλόμενοι σε τέλειες ή σχεδόν τέλειες κυτταρομειωτικές επεμβάσεις έχουν σημαντικά καλύτερη επιβίωση από αυτούς, οι οποίοι υποβάλλονται σε ατελείς επεμβάσεις [10].

#### Έκταση προηγηθεισών επεμβάσεων

Η έκταση των προηγηθεισών επεμβάσεων εκτιμάται με τον δείκτη των προηγηθεισών επεμβάσεων (prior surgical score ή PSS). Ο δείκτης των ασθενών, οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε επέμβαση για καρκίνο στο παρελθόν, χαρακτηρίζεται ως PSS-0. Εκείνων, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε απλή βιοψία του όγκου ή σε επέμβαση σε μία μόνον πυελο-κοιλιακή περιοχή, χαρακτηρίζεται ως PSS-1. Εκείνων, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε επέμβαση σε 2-5 πυελο-κοιλιακές περιοχές, χαρακτηρίζεται ως PSS-2 και εκείνων, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε επέμβαση σε περισσότερες των 5 πυελο-κοιλιακών περιοχών χαρακτηρίζεται ως PSS-3 [9]. Οι ασθενείς, οι οποίοι έχουν χαμηλό δείκτη προηγηθεισών επεμβάσεων, έχουν σημαντικά καλύτερη επιβίωση από εκείνους, οι οποίοι έχουν υψηλό δείκτη [10].

#### Λοιποί προγνωστικοί παράγοντες

Οι ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας όγκους έχουν σημαντικά καλύτερη πρόγνωση εκείνων με υψηλής κακοήθειας όγκους. Η παρουσία μεμακρυσμένων μεταστατικών εστιών είναι αρνητικός προγνωστικός παράγοντας. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν μικρού όγκου εμφυτεύσεις έχουν σημαντικά καλύτερη επιβίωση από εκείνους οι οποίοι έχουν μεγάλου όγκου εμφυτεύσεις [10]. Η φυσική δραστηριότητα των ασθενών αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, δεδομένου ότι οι ασθενείς με μειωμένη δραστηριότητα έχουν σημαντικά δυσμενέστερη πρόγνωση [11]. Τέλος, η μεγάλη ηλικία [12] και η παρουσία ασκίτου [13] είναι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης [13].

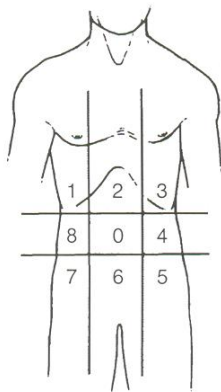
#### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Esquivel J, Sugarbaker PH. Elective surgery in recurrent colon surgery with peritoneal seeding: when to and when not to proceed. *Cancer Ther* 1998, 1: 321-325
2. Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology, In: PERITONEAL CARCINOMATOSIS: Principles of Management, P. Sugarbaker (ed), Kluwer Academic Publishers, Boston 1996, p. p. 79-100
3. Albelda SM, Buck CA. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J* 1990, 4: 2868-2880
4. Feldman GB, Knapp RI. Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and significance in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 991-994
5. Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei, In: PERITONEAL CARCINOMATOSIS: DRUGS AND DISEASES, P. Sugarbaker (ed), Kluwer Academic Publishers, Boston 1996, p. p. 105-119
6. Sugarbaker PH, Averbach A. Krukenberg syndrome as a natural manifestation of tumor cell entrapment, In: PERITONEAL CARCINOMATOSIS: Principles of Management, P. Sugarbaker (ed), Kluwer Academic Publishers, Boston 1996, p. p. 163-191
7. Eggermont AMM, Steller EP, Sugarbaker PH. Laparotomy enhances intraperitoneal tumor growth and abrogates the antitumor effects of interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. *Surg* 1987, 102: 71-78
8. Roberts AB, Sporn MB. Principles of molecular cell biology of cancer: Growth factors related to transformation, In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer:*

- Principles and Practice of Oncology, 2nd ed, Philadelphia: JB Lippincott, 1989, p. p. 67-80
9. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis, In: PERITONEAL CARCINOMATOSIS: Principles of Management, P. Sugarbaker (ed), Kluwer Academic Publishers, Boston 1996, p. p. 359-374
  10. Sugarbaker PH, Chang D, Koslowe P. Prognostic features for peritoneal carcinomatosis in colorectal and appendiceal cancer patients when treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy, In: PERITONEAL CARCINOMATOSIS: DRUGS AND DISEASES, P. Sugarbaker (ed), Kluwer Academic Publishers, Boston 1996, p. p. 89-104
  11. Tentes AAK, Mirelis CG, Markakidis SK, Bekiaridou KA, Bougioukas IG, Xanthoulis AI, Tsalkidou EG, Zafiropoulos GH, Nikas IH. Long-term survival in advanced ovarian carcinoma following cytoreductive surgery with standard peritonectomy procedures. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16: 490-495
  12. Yancik R. Ovarian cancer: Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993, 71 (2 suppl): 517-523
  13. Neijt J. Ovarian cancer. Rethinking prognostic factors and chemotherapy. *ASCO Educational Book*, 1994: 214-220

Εικόνα 1: υπολογισμός του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης

### Δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης



#### Περιοχές

- 0 Κεντρική
- 1 Δεξιό υποχόνδριο
- 3 Αριστερό υποχόνδριο
- 4 Αριστερή παρακολική
- 5 αριστερή πυελική
- 6 Πύελος
- 7 Δεξιά πυελική
- 8 Δεξιά παρακολική
- 9 Ανώτερη νήστιδα
- 10 Κατώτερη νήστιδα
- 11 Ανώτερος ειλεός
- 12 Κατώτερος ειλεός

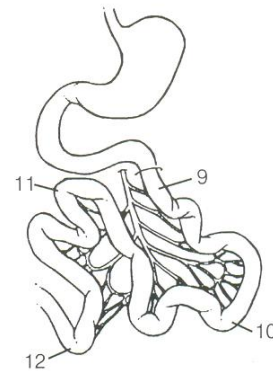
#### PCI

#### Μέγεθος θλάθης



#### Μέγεθος θλάθης

- LS 0 όχι ορατός όγκος
- LS 1 όγκος μέχρι 0.5 cm
- LS 2 όγκος μέχρι 5 cm
- LS 3 όγκος > 5 cm ή ποικιλία μεγεθών



Συστήματα υπέρθερμης διεγχειρητικής  
ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC)  
και προστασίας από τα κυτταροστατικά

Η επιτυχής αντιμετώπιση της περιτοναϊκής κακοήθειας απαιτεί συνδυασμένη θεραπευτική προσέγγιση που περιλαμβάνει την κυτταρομειωτική χειρουργική, για την εξαίρεση της μακροσκοπικά ορατής κακοήθειας καθώς και την τοπικο-περιοχική περιεγχειρητική χημειοθεραπεία. Η αποτελεσματική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων είναι μία πολυπαραγοντική διαδικασία που απαιτεί την ισοκατανομή του θεραπευτικού παράγοντα, την ταχεία επίτευξη και διατήρηση της βέλτιστης ενδοκοιλιακής θερμοκρασίας και την εξασφάλιση ομαλής και ισότιμης εισροής και απορροής του διαλύματος του χημειοθεραπευτικού.

Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χορήγηση κυτταροτοξικών παραγόντων επιτυγχάνει την υψηλή τοπικο-περιοχική συγκέντρωση αυτών διατηρώντας παράλληλα χαμηλά τα επίπεδά τους στη συστηματική κυκλοφορία. Η διαφορά αυτή των συγκεντρώσεων μερικά εξηγείται από τη σχετικά αργή μετακίνηση του φαρμάκου από την περιτοναϊκή κοιλότητα στο πλάσμα (περιτοναϊκή κάθαρση). Το πλεονέκτημα αυτό στην φαρμακοκινητική οφείλεται στην παρουσία και δράση του φραγμού περιτοναίου-πλάσματος που προκαλεί και διατηρεί έτσι τη κλιμάκωση αυτή της συγκέντρωσης, αν και η φυσιολογία του φαινομένου δεν έχει απολύτως διαλευκανθεί. Ωστόσο, γεγονός παραμένει ότι η εκτεταμένη αφαίρεση του πάσχοντος περιτοναίου κατά τη διάρκεια της κυτταρομειωτικής χειρουργικής δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (1, 2, 3). Επιπλέον πλεονέκτημα της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας αποτελεί το γεγονός ότι η φλεβική απορροή της περιτοναϊκής επιφάνειας πραγματοποιείται δια της πυλαίας φλέβας, μέσω του ήπατος, με διττό ρόλο, αφενός της ηπατικής κάθαρσης των τοξικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων, και, αφετέρου, της έκθεσης σε αυτούς τυχόν ηπατικών μικρομεταστάσεων (4).



Η πεπερασμένη ικανότητα διήθησης των χημειοθεραπευτικών που χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά στους ιστούς υπολογίζεται σε βάθος που κυμαίνεται από μερικές κυτταρικές στοιβάδες, έως λίγα χιλιοστά (2-3) (5, 6), γεγονός που καθιστά απαραίτητη την βέλτιστη κυτταρομείωση με υπολειπόμενο όγκο μέγιστης διαμέτρου 2,5mm.

Πειραματικές και κλινικές δημοσιεύσεις δείχνουν ότι η καταστροφή του μέγιστου καρκινικού φορτίου επιτυγχάνεται σε θερμοκρασίες 42.5-43°C. Η υπερθερμία δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του RNA, διακόπτει τη μιτωτική δραστηριότητα και εκλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα προκαλεί αύξηση του αριθμού των λυσοσωμάτων και της καταστροφικής για το κύτταρο λυσοσωματικής ενζυμικής δραστηριότητας, καταστολή του οξειδωτικού μεταβολισμού, αύξηση της συγκέντρωσης γαλακτικού οξέος και πτώση του pH στο κυτταρικό μικροπεριβάλλον (7, 8). Επιπλέον, επακόλουθο της υπερθερμίας είναι η ελάττωση ή ακόμα και η στάση της μικροκυκλοφορίας στις εμφυτεύσεις καρκινικών όγκων, ενώ αντίθετα ενισχύεται η αιματική ροή στους υγιείς ιστούς (9).

Ο συνδυασμός υπερθερμίας και χημειοθεραπευτικών παραγόντων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης και της αποτελεσματικότητας των τελευταίων, μέσω μηχανισμών που αφορούν σε αλλαγή της φαρμακοκινητικής, σε ενίσχυση της διηθητικής ικανότητας του φαρμάκου στους ιστούς και σε αναστολή των μηχανισμών επιδιόρθωσης των καρκινικών κυττάρων. Τα μεγαλύτερα ποσοστά ενίσχυσης της χημειοθεραπευτικής δράσης, όταν συνδυάζονται με υπερθερμία, παρατηρούνται στους αλκυλιωτικούς παράγοντες όπως η μελφαλάνη και η κυκλοφωσφαμίδη (10).

#### ΤΕΧΝΙΚΗ

Η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία λαμβάνει χώρα μετά την περάτωση της κυτταρομειωτικής επέμβασης και πριν την αποκατάσταση της συνέχειας του γαστρεντερικού, ώστε να επιτευχθεί η έκθεση των γραμμών εκτομής στο διάλυμα των κυτταροστατικών.

Το διάλυμα του χημειοθεραπευτικού παράγοντα προετοιμάζεται στο ειδικό τμήμα και μεταφέρεται στην χειρουργική αίθουσα σε ερμητικά

κλειστό προστατευμένο από το φως και σημασμένο περιέκτη, ο χειρισμός του οποίου πραγματοποιείται από προσωπικό που φορά διπλά γάντια. Τα στοιχεία τόσο του ασθενούς όσο και του είδους και της δοσολογίας του προς χορήγηση φαρμάκου ελέγχονται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Δύο κυρίως τεχνικές ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης υπέρθερμης χημειοθεραπείας περιγράφονται: η τεχνική της ανοικτής κοιλίας και η τεχνική της κλειστής κοιλίας.

Η μέθοδος ανοικτής κοιλίας συνήθως πραγματοποιείται με τη χρήση της «Coliseum technique», όπως αρχικά την περιέγραψε ο PH Sugarbaker (11). Τα χείλη της κοιλιακής τομής υπεγείρονται και αναρτώνται με τη βοήθεια συνεχόμενης ραφής με μονόκλωνο ράμμα περιφερικά στους βραχίονες του αυτόματου διαστολέα Thompson, ώστε να διατηρηθεί ανοικτή η περιτοναϊκή κοιλότητα για την υποδοχή του διαλύματος της χημειοθεραπείας. Πλαστική μεμβράνη συγκρατείται με τη ίδια ραφή ώστε να στεγανοποιηθεί, κατά το δυνατό, η περιτοναϊκή κοιλότητα και να ελαχιστοποιηθεί η υπερχειλίση του χημειοθεραπευτικού διαλύματος και η διαβροχή του γύρω χειρουργικού πεδίου. Τέσσερις κλειστού κυκλώματος σωλήνες εξασφαλίζουν την εισροή και απορροή του χημειοθεραπευτικού, ενώ ακροδέκτες συνεχούς παρακολούθησης της θερμοκρασίας καταγράφουν τις τιμές θερμοκρασίας τόσο στην οδό χορήγησης όσο και στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Κατά τη διάρκεια των 30-90 λεπτών της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας οι ανατομικές δομές της περιτοναϊκής κοιλότητας εκτίθενται ομότιμα και ομοιόμορφα στη δράση του φαρμακευτικού παράγοντα μέσω της συνεχούς ανακίνησης του διαλύματος από τον χειρουργό. Αντλία στην κεντρική μονάδα του μηχανήματος υπερθερμίας εξασφαλίζει την ροή του διαλύματος, ενώ εναλλάκτης θερμότητας διατηρεί τη θερμοκρασία του διαλύματος που εγχύεται στους 43-45°C ώστε ενδοπεριτοναϊκά η θερμοκρασία να διατηρείται στους 42,5-43 °C.

Βασικό πλεονέκτημα της ανοικτής τεχνικής αποτελεί το γεγονός ότι το διάλυμα του χημειοθεραπευτικού κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλες τις ορογονικές επιφάνειες της κοιλίας και της πυέλου. να και λόγω των απωλειών θερμότητας από την ελεύθερη επιφάνεια του ενδοπεριτοναϊκού διαλύματος καθιστά δυσχερέστερη την επίτευξη και διατήρηση της επιθυμητής θερμοκρασίας. Ωστόσο, τόσο λόγω της ανοικτής περιτοναϊκής κοιλότητας, όσο και λόγω της συνεχούς ανακίνησης του διαλύματος, δυνητικά η έκθεση του προσωπικού του χειρουργείου στα χημειοθεραπευτικά είναι μεγαλύτερη είτε μέσω άμεσης επαφής είτε μέσω εισπνοής. Ο Stuart και συνεργάτες εκτίμησαν την ασφάλεια των μελών της χειρουργικής ομάδας και την έκθεσή τους στους κυτταροτοξικούς παράγοντες μέσω ανάλυσης της ατμόσφαιρας του χειρουργείου τόσο κοντά στην ελεύθερη επιφάνεια του διαλύματος όσο και πάνω από το μονωτική πλαστική μεμβράνη, των ούρων των εμπλεκόμενων με την επέμβαση και της διαπερατότητας των γαντιών στο χημειοθεραπευτικό. Όλες οι μετρήσεις δεν ανέδειξαν κάποια επιβάρυνση για το προσωπικό και οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν συμβατές με τα επίπεδα ασφάλειας (12).

Παραλλαγή της ανοικτής τεχνικής χρησιμοποιεί συσκευή που καλείται «Peritoneal Cavity Expander» (PCE) η οποία αποτελείται από έναν ακρυλικό κύλινδρο στον οποίο ενσωματώνονται οι καθετήρες εισόδου και εξόδου. Το πλεονέκτημα της ισοκατανομής του χημειοθεραπευτικού παράγοντα διατηρείται και με την τεχνική αυτή, ενώ ο δυνητικός κίνδυνος έκθεσης της χειρουργικής ομάδας στα κυτταροτοξικά φάρμακα είναι συγκρίσιμος με αυτόν της ανοικτής τεχνικής (13).

Στην τεχνική της κλειστής κοιλίας διατηρούνται οι ίδιες βασικές αρχές εφαρμόζονται οι ίδιοι καθετήρες και αισθητήρες θερμοκρασίας, ωστόσο, η κυκλοφορία του διαλύματος του υπέρθερμου χημειοθεραπευτικού παράγοντα πραγματοποιείται μέσω κλειστού κυκλώματος καθώς έχει προηγηθεί η σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος.

Πλεονέκτημα της κλειστής τεχνικής είναι η ευκολότερη και ταχύτερη επίτευξη της επιθυμητής θερμοκρασίας καθώς ελαχιστοποιούνται οι απώλειες. Επιπροσθέτως, ελαχιστοποιείται η εξάτμιση του διαλύματος

ενώ η μόνη οδός έκθεσης του προσωπικού είναι η επαφή με το χημειοθεραπευτικό διάλυμα που πιθανόν να έχει διαφύγει από τα αντιστόμια τοποθέτησης των καθετήρων ή το συρραφέν κοιλιακό τραύμα. Ωστόσο, σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η ανισοκατανομή και η αδυναμία διατήρησης ισόθερμου χημειοθεραπευτικού διαλύματος στα περιτοναϊκά διαμερίσματα με αποτέλεσμα κατά περιοχές το αποτέλεσμα να είναι υποθεραπευτικό (14,15).

#### ΑΡΧΕΣ ΑΣΦΑΛΟΥΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΥΠΕΡΘΕΡΜΗΣ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (16,17)

Τα εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς στα οποία διενεργείται η κυτταρομειωτική χειρουργική με συνοδό υπέρθερμη διεγχειρητική χημειοθεραπεία πρέπει να συμμορφώνονται με του κανονισμούς ασφαλείας που θεσμοθετούνται από διεθνής οργανισμούς όπως ο Οργανισμός Υγείας και Επαγγελματικής Ασφάλειας (OSHA), το Εθνικό Ίδρυμα Καρκίνου(NCI), και η Επιτροπή Ενημέρωσης Οργανισμών Υγείας (JCAHO).

Οι πιθανοί οδοί έκθεσης του υγειονομικού προσωπικού στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες περιλαμβάνουν:

- Άμεση επαφή (ερεθισμός, δερματίτιδα)
- Εισπνοή αερολυμάτων ή ατμών (κλάσματα χημειοθεραπευτικών μορίων εξατμίζονται ή εξαχνώνονται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας ή της υπερθερμίας). (16)
- Ακούσια ένεση ή κατάποση

Συγκεκριμένα μέτρα λαμβάνονται καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας και περιλαμβάνουν τα κάτωθι:

- Προ της έναρξης της επέμβασης το χειρουργικό πεδίο επιστρώνεται με αδιαπέρατα μη απορροφητικά πεδία

- Μετά το πέρας της χειρουργικής κυτταρομείωσης, όλα τα μη απαραίτητα μέλη της χειρουργικής ομάδας εξέρχονται της χειρουργικής αίθουσας ενώ η κυκλοφορία του προσωπικού σε αυτή κατά τη διάρκεια της διεγχειρητικής χημειοθεραπείας διατηρείται στο ελάχιστο
- Φωτεινοί σηματοδότες που επισημαίνουν τη διενέργεια υπέρθερμης διεγχειρητικής χημειοθεραπείας τοποθετούνται στις εισόδους της χειρουργικής αίθουσας
- Απορροφητικά πεδία με αδιάβροχη επίστρωση στην οπίσθια επιφάνειά τους τοποθετούνται γύρω από το χειρουργικό τραπέζι για την συλλογή της ποσότητας του χημειοθεραπευτικού διαλύματος που πιθανόν έχει υπερχειλίσει
- Ανένδοτοι αδιάβροχοι περιέκτες κατάλληλοι και εγκεκριμένοι για επικίνδυνα βιολογικά απόβλητα σημασμένοι με το τίτλο «Βιολογικός Κίνδυνος» χρησιμοποιούνται για την απόρριψη όλων των αναλώσιμων της διαδικασίας και ο χειρισμός αυτών γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό με ήπιες κινήσεις
- Αδιάβροχες μη διαπερατές μπλούζες μίας χρήσης, κλειστού τύπου χρησιμοποιούνται από όλο το εμπλεκόμενο προσωπικό του χειρουργείου. Ο εξοπλισμός της χειρουργικής ομάδας περιλαμβάνει ειδικά προφυλακτικά γυαλιά, ειδικά προστατευτικά καλύμματα υποδημάτων και διπλά γάντια
- Οι παγκόσμιες οδηγίες για την διαχείριση και απόρριψη βιολογικών αποβλήτων θα πρέπει να επιβάλλονται και να εφαρμόζονται σε όλη τη διάρκεια. Τα σωματικά υγρά θεωρούνται μολυσμένα για 48 ώρες μετά την τελευταία χημειοθεραπεία.
- Διπλά λάτεξ γάντια χωρίς εσωτερική επίστρωση ταλκ συνιστώνται κατά τη διάρκεια όλων των διαδικασιών στις οποίες εμπλέκονται χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Αντικατάσταση γαντιών προτείνεται κάθε 30 λεπτά. Ειδικά γάντια μέχρι τον αγκώνα προβλέπονται για τον χειρουργό που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το χημειοθεραπευτικό διάλυμα.

- Στεγανά προσαρμοσμένες χειρουργικές μάσκες με ελάχιστη διαπερατότητα συνιστώνται για όλη τη διάρκεια της επέμβασης
- Απαραίτητη για τη διαδικασία της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας είναι ισχυρή συσκευή αναρρόφησης καπνού η οποία τοποθετείται κάτω από το μονωτικό πλαστικό φιλμ

Σε περίπτωση διαφυγής και επαφής με το χημειοθεραπευτικό διάλυμα:

- Άμεσος περιορισμός της διαφυγής και καθαρισμός των περιοχών που μολύνθηκαν
- Οι περιοχές του δέρματος που έχουν έρθει σε άμεση επαφή με τον φαρμακευτικό παράγοντα θα πρέπει να ξεπλένονται αμέσως με άφθονο νερό και να πλένονται με ουδέτερο σαπούνι χωρίς προσθήκη χρωστικών ή αρωμάτων
- Σε περίπτωση επαφής του χημειοθεραπευτικού διαλύματος με τον οφθαλμό συστήνεται να πραγματοποιείται έκπλυση διάρκειας τουλάχιστον 5 λεπτών με νερό ή φυσιολογικό ορό
- Η περιοχή στην οποία έχει διαφύγει το χημειοθεραπευτικό διάλυμα θα πρέπει να ξεπλένεται αρχικά και μετά να πλένεται τρεις φορές με νερό και ουδέτερο σαπούνι

Μετεγχειρητικός καθαρισμός της χειρουργικής αίθουσας:

- Ειδική προστατευτική ενδυμασία για το προσωπικό του συνεργείου καθαρισμού
- Αποφεύγεται η χρήση αντιμικροβιακών διαλυμάτων λόγω πιθανότητας χημικής αλληλεπίδρασης με τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες
- Διάλυμα 70% ισοπροπυλικής αλκοόλης θεωρείται ασφαλές και αποτελεσματικό για τον καθαρισμό

- Τα δοχεία απόρριψης και αποκομιδής των βιολογικών υλικών πρέπει να πλένονται τρις προ της απομάκρυνσής τους από τη χειρουργική αίθουσα

Μεγάλη διασπορά θεωρείται η διαφυγή περισσότερων από 5gr ή 5ml αδιάλυτου χημειοθεραπευτικού. Το προσωπικό το υπεύθυνο για τη διαχείριση της διαφυγής θα πρέπει να χρησιμοποιεί ειδική αναπνευστική μάσκα και κατάλληλο ιματισμό.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal Plasma Barrier. *Cancer Treat Res* 1996;82:53-63
- 2.Flesser MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F433-F442
- 3.De Lima Vazquez V, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:108-112
- 4.Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, Dedrick RL, et al. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res.* 1981; 1916-1922
- 5.Ozols RF, Locker GY, Doroshow JH et al. Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res* 1979;39:3209-3214
- 6.Van de Vaart PJ, Van de Vange N, Zoetmulder FA et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998; 34:148-154
- 7.Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. *Cancer* 1967;20:1351-1381

8. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:689-701
9. Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res* 1984;44:605-612
10. Panteix G, Guillaumont M, Cheprin L et al. Study of the pharmacokinetics of Mitomycin C in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues. *Oncology* 1993;50:366-370
11. Sugarbaker PH. Technical Handbook for the Intergration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy. 4<sup>th</sup> edition. Grand Rapids, Michigan: Ludann Company, 2005
12. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH et al. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Am Surg Oncol* 2002;9:186-191
13. Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H et al. Chymohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999;84:60-66
14. Elias D, Detroz B, Debaene B et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemo-hyperthermia: reliable and unreliable concepts. *Hepatogastroenterology* 1994;41:207-213
15. Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M et al. Effects of intraperitoneal chemotherapy on anastomotic healing in the rat. *J Surg Res* 1991;50:82-87
16. Macri A, Gonzalez S, Perez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastro Oncol* 2010 Feb 15;2(2):68-75



17. Κυριαζάνος Ι. Κανόνες ασφαλείας κατά τη χρήση της διεγχειρητικής ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΣΗ (Ι. Δ. Σπηλιώτης, Α. Α. Κ. Τέντες, Α. Ντάσης, εκδ), Παρισιάνος, Αθήνα 2008, Κεφάλαιο 7, σελ: 211-247