

Peritoneaalse kartsinomatoosi kombineeritud ravi tsütoreduktiivse operatsiooni ja intraperitoneaalse keemiaraviga

Andrus Arak – Põhja-Eesti
Regionaalhaigla

Võttesõnad: peritoneaalne kartsinomatoos, tsütoreduktiivne operatsioon, intraperitoneaalne keemiaravi

Levik kõhukelmele on seedetrakti ja günekoloogiliste kaugelearenenud kasvajate või nende taaspuhkemise üks sagedasi ilminguid. Peritoneaalse kartsinomatoosi tervistava ravi võimalused on olnud üsna piiratud ja prognoos seetõttu halb. Kirurgia, intensiivravi ja keemiaravi areng on andnud uue võimaluse kahe lokaalse agressiivse ravimeetodi – tsütoreduktiivse operatsiooni ja intraperitoneaalse keemiaravi – efektiivselt kombineerimiseks õigesti valitud haigetel, et tagada arvestatav elulemus võrreldes palliatiivse või toetava raviga. Nüüdseks on kogunenud piisavalt kliiniliste uuringute tulemusi selle lootustandva ravimeetodi teostatavuse, tõhususe ja ohutuse kohta. Mitme peritoneaalse kasvaja ravis on see meetod vähikeskustes praeguseks kujunenud standardiks.

Kasvajarakkude levikut kõhukelmele ehk peritoneaalset kartsinomatoosi tuleb ette enamiku kõhukoopa elundite, eelkõige seedetrakti ja günekoloogiliste kasvajate puhul; ka primaarne maliigne peritoneaalne kasvaja (mesotelioom, kartsinoom, sarkoom) on võimalik. Seejuures võib kasvaja peritoneaalne levik toimuda ilma

samaaegse lümfo- ja/või hematogeensete siirete tekketa.

Pahaloomulise kasvaja peritoneaalseks levikuks on kaks teed. Enamasti levivad nii kasvajakud, mis on läbinud elundi seina, jõudnud selle välispinnale ja saanud võimaluse kasvajakakkude levitamiseks kõhukelmele. Leviku põhjuseks võib olla ka mitteinvasiivse kasvaja ruptuur (nt ussjätke lima produtseeriva tsüstadenokartsinoomi puhul) või kasvajast kahjustatud elundi perforatsioon. Teiseks võib kasvaja intraperitoneaalne levik toimuda iatrogeensena operatsiooni ajal kas siis kasvaja pinnalt, õoneselundi valendikust või läbitud lümfiteedest ja veresoontest (1). Seetõttu on alati olemas oht ka kasvaja peritoneaalseks taaspuhkemiseks, ning tõesti, vähemalt 30–40% radikaalselt opereeritud maovähkidest ja kuni 25% kolorektaalvähkidest retsidiivruvadki ainult peritoneaalselt (2, 3).

Agressiivse intraperitoneaalse ravi otsingute vajadust on toetanud ka asjaolu, et süsteemse keemiaravi toime peritoneaalsele kartsinomatoosile on marginaalne ja palliatiivselt käsitletuna on see halva prognoosiga haigus. Euroopa mitmekeskuseline peritoneaalkartsinomatoosi arengute uuring EVOCAPE (*Evolution of Peritoneal Carcinomatosis*) 1 näitas sel puhul haigete keskmiseks elulemuseks kolorektaalvähi haigetel vaid 5,2 kuud ja maovähahaigetel 3,1 kuud (4). Difuusse maliigne peritoneaalse mesotelioomiga haiged elavad ravita harva üle ühe aasta (5).

Oma olemuselt on tsütoreduktiivse operatsiooni (TRO) ja intraperitoneaalse

keemiaravi (IPK) kombinatsioon tervistamisele suunatud ravimeetod. TRO eesmärk on emaldada kirurgiliselt kogu makroskoopiline kasvajakude, millele järgneva IPK eesmärgiks on mikroskoopilise jääkkasvaja hävitamine. Sellise kombineeritud ravimeetodi kontseptsioon käsitleb peritoneumiõõnt barjäärifunktsiooniga suletud ruumina, kus kasvaja agressiivne lokaalne hävitamine võib olla edukas.

AJALOOST

1930ndatel oli Ameerika günekoloog J. V. Meigs üks esimesi, kes püüdis näidata TRO olulisust adjuvantse radioteraapia tulemuste parandamisel munasarjavähiga haigetel. E. W. Munnell (1968) ja seejärel C. T. Griffiths (1975) näitasid jääkkasvaja mõõtmete olulisust munasarjavähi haigete elulemuse prognostilise tegurina ning parandasid ravi tulemusi agressiivsema kirurgilise ravi kasutamisega.

Teadaolevalt kasutati esimest korda intraperitoneaalselt astsiidi raviks Bordeaux's 1744. aastal punast veini. Esimesed tõsisemad IPK katsetused jäävad 1950ndatesse, kui A. S. Weisberger kasutas maliigse astsiidi ravimiseks sinepigaasi. 1978. aastal näitas R. B. Jones, et intraperitoneaalselt on võimalik kasutada keemiaravimi oluliselt suuremaid kontsentratsioone intravaskulaarse manustamisega võrreldes, suurendamata seejuures ravimite süsteemset toksilisust (6). Samal ajal järgnesid ka J. S. Spratti katsetused (1979) hüpertermilise intraperitoneaalse perfusiooniga koertel ja seejärel esimene edukas ravi 35aastasel peritoneaalse pseudomüksoomiga haigel.

Alates 1980ndatest on varasemate edukate katsetuste tulemusi optimeeritud, ajakohastatud ja edasi arendatud eelkõige Washingtoni vähiinstituudis Paul Sugarbakeri juhtimisel (1, 6, 7). Sellest ajast alates on peritoneaalse kartsinomatoosi ravile keskendunud keskusi loodud üle maailma. Ameerika Ühendriikides võib praegu kokku lugeda umbes 30 peritoneaalselt levinud kasvajate ravile keskendunud raviasutust.

Viimase 15 aasta jooksul on selliseid kompetentsikeskusi loodud pea kõikides Euroopa riikides (8). Ka Eestis oleme TRO ja IPK kombinatsiooni edukalt kasutanud peritoneaalse pseudomüksoomi ja peritoneumile levinud maovähi ravimisel.

RAVIEELNE DIAGNOSTIKA JA HAIGETE VALIK

Sobilike haigete valik on sellise komplitseeritud ravimeetodi puhul äärmiselt tähtis. Loomulikult on oluline kogu diagnostikakompleksi kasutamine kasvaja leviku ulatuse ja teiste omaduste võimalikult täpseks määramiseks.

Peritoneaalsete siirete pildiagnostika ei ole lihtne. Radioloogiliste uuringute tundlikkus sõltub kasvajakoe kogumike suurusest. Kuigi peritoneaalsete siirete koguhulk võib olla suur, ei ole sageli vaid mõne millimeetri paksused kasvajakolded tänapäeva radiodiagnostiliste meetoditega alati sedastatavad ning need ei vasta ka soliidtuumorite ravivastuse hindamise ehk RESIST-kriteeriumide (*Response evaluation criteria for solid tumors*) mõõdetava haiguse nõudele – diameeter vähemalt 1 cm (9).

Teisalt ei ole suurte peritoneaalsete kasvajamasside kliiniline või radioloogiline leid iseenesest põhjus loobuda agressiivsest ravist. Tõsisemaid kahtlusi planeeritava intraperitoneaalse ravi edukuse suhtes tekitavad küll peensoole ulatusliku kahjustuse kaudsed tunnused: peensoole mitmed segmentaarsed obstruktsioonid või suurte (> 5 cm) kasvajakollete esinemine peensoole seinas või kinnistis (1).

Peritoneaalset kartsinomatoosi aitab kinnitada diagnostiline laparaskoopia, kuid intraperitoneaalset ravi planeerides soovitatakse sellega olla ettevaatlik ava metastaaside ohu tõttu. Peritoneaalse pseudomüksoomi radiodiagnostiline leid on aga enamasti küllalt iseloomulik ja täiendavaid uuringuid ei vaja (10, 11).

Et tänapäeva kliiniliste uuringute protokollid eeldavad radioloogiliselt visualiseeritavate kasvajakollete kahemõõtmelist hindamist, on kaasatud levinud kasvajate ravi

uuringutesse valdavalt mõõdetavate maksa- või kopsusiiretega haiged. Raviefekti hindamine peritoneaalse kartsinomatoosi puhul on samuti keerukam: seda on võimalik teha korduvate diagnostiliste laparoskoopiatega või haiguse teiste tunnuste alusel (kasvajamarkerid, teised haiguskinded). Nii on ainult peritoneaalse kartsinomatoosi ravivõimalusi selgitavate uuringute korraldamine keeruline. Siiski ei ole süsteemse ravi tulemused maksa- või kopsusiirete puhul üle kantavad peritoneaalse kartsinomatoosiga haigetele (8, 10).

Oluline on ka arvestada, et raviga seotud tüsistuste oht on rohkem seotud haigete üldseisundi ja kaasuvate haiguste profiiliga ning mõnevõrra vähem peritoneaalse kartsinomatoosi ning selle eemaldamise ulatusega, operatsiooniks kulunud ajaga, anastomooside arvuga ja kasvavastase ravimi annusega. Nii on väga oluline haige hea üldseisund, soovitatavalt peaks see olema ECOG-skaala (*Eastern Cooperative Oncology Group*) järgi 0–2. Haigete valikul tuleb arvestada operatsiooni pika kestusega (keskmiselt 8–12 tundi). Kaasnev paratamatu verekaotus eeldab suurte infusioonimahtude head taluvust operatsiooni ajal ja postoperatiivses perioodis. Kirurgiliste tüsistuste võimaluse tõttu peab haige olema valmis taluma võimalikke kordusoperatsioone. Arvestada tuleb ka kasutatavate kasvavastaste ravimite toksilisuse suundadega ja hinnata vastavate märklaudelundite seisundit (12).

Parima raviotsuse tegemiseks soovitatakse heas üldseisundis peritoneaalse kartsinomatoosiga haiged alati suunata spetsialiseeritud vähikeskusesse ja mitte otsustada kergekäeliselt palliatiivse või ainult toetava ravi kasuks. TRO kvaliteedi tagamiseks on võimaluse korral parem hoiduda ka kasvaja erakorraliste tüsistuste kirurgilisest ravist üld- ja keskhaiglates (12).

TSÜTOREDUKTIIVNE OPERATSIOON

TRO esimeseks etapiks on peritoneaalse kartsinomatoosi ulatuse lõplik määramine ja

seeläbi planeeritud ravi teostatavuse hindamine. Valdavalt kasutatakse P. Sugarbakeri väljatöötatud nn peritoneaalse kartsinomatoosi indeksit (*peritoneal cancer index, PCI*) (1). Indeks arvutatakse kasvajakollete suuruse (*lesion size, LS*: LS-0 – nähtavat kasvajat ei ole, LS-1 – < 0,5 cm kolded, LS-2 – 0,5 kuni 5,0 cm kolded, LS-3 – > 5,0 cm kolded) ja lokalisatsioonide (regioonid 0 kuni 12) summana (1). Maksimaalne võimalik skoor on 39.

P. Sugarbaker leidis, et peritoneaalselt levinud kolorektaalvähi korral saavutatakse PCIga < 10 haigete 5 aasta elulemus 50%–1, PCIga 11–20 on see umbes 20% ja PCIga > 20 on 0%. Konsensuslikult on otsustatud, et kirjeldatav ravikombinatsioon võib olla edukas järgmiste skooringutega: kolorektaalvähi – PCI < 20, maovähk – PCI < 10, peritoneaalne pseudomüksoom – PCI < 20 (13, 14). Rõhutatakse aga, et kindlasti ei ole need näitajad absoluutsed ja operatsiooni tehniline teostatavus sõltub palju ka kasvaja algkolde iseloomust, peensoole ning soolekinnisti haaratuse ulatusest, elundisiirete olemasolust, haige üldseisundist ja ravikeskuse kogemusest (13, 14).

Niisiis on TRO eesmärk eemaldada kogu nähtav kasvajakude kõhukoopas. Selline operatsioon sisaldab lisaks kasvaja algkolde täielikule eemaldamisele, vajaduse korral koos naaberelunditega, veel parietaalset ja vistseraalset peritoneumektomiat, suure rasviku eemaldamist koos splenektoomiaga ning väikese rasviku eemaldamist koos koletsüstektoomiaga, maksakapsli resektsiooni, peen- ja jämesoole resektsiooni, mao antrumektomiat või gastrektoomiat, pankrease resektsiooni, hüsterektoomiat koos ovarektoomiatega, kusepõie resektsiooni või eemaldamist (7).

Operatsioonijärgset jääkkasvajad hinnatakse tsütoreduktsiooni indeksiga (*completeness of cytoreduction, CCR*): CCR-0 – kogu makroskoopiline kasvaja on eemaldatud, CCR-1 – jääkkasvajad on läbimõelduga < 2,5 mm, CCR-2 – kolded suurusega 2,5 mm – 2,5 cm ja CCR-3 – kolded suuru-

sega > 2,5 cm. Tsütoreduktsiooni ulatus on üks olulisemaid prognostilisi tegureid. Viimasel kahel juhul (CCR-2, CCR-3) ei ole tsütoreduktsioon olnud edukas ning järgnev IPK ei ole efektiivne (7, 8, 10, 13, 14). Seetõttu tuleb täieliku tsütoreduktsiooni edukust operatsiooni alguses alati väga põhjalikult hinnata ja ebasoodsatel tingimustel sellest õigel ajal loobuda.

INTRAPERITONEAALNE KEEMIARAVI

Edukale tsütoreduktsioonile järgneva adjuvantse IPK ülesandeks on otsese tsütotoksilise efekti kaudu avaldada toimet kasvajarakkudele kõhukoopas. Manustamisviisi eeliseks on võimalus kasutada ravimi suuri kontsentratsioone süsteemse toksilisuse olulise süvenemiseta. Kasvajavastaste ravimite lokaalse manustamise puuduseks on aga terapeutilise toime piirdumine mõne millimeetriga kasvajakoe sügavusse, varieerudes mõneti sõltuvalt kasutatava ravimi ja kasvaja omadustest. Seetõttu ongi eelneva kirurgilise tegevuse kvaliteet äärmiselt oluline (1, 7, 13, 14).

Uuringud on kinnitanud peritoneaalaruumi-vereplasma barjääri olemasolu ja näidanud, et ravimite võime läbida peritoneumi on sõltuvuses aine molekulmassist. Parim valik intraperitoneaalseks manustamiseks on mittelipofilsed ja piisavalt suure molekulmassiga ravimid – need püsivad suures kontsentratsioonis kaua peritoneaalaruumis. Just peritoneumi-vereplasma barjääri tõttu võib kasvajavastase ravimi intraperitoneaalsel manustamisel saavutada 20 kuni 100 korda suuremaid kontsentratsioone vereplasmaga võrreldes (15).

Kolorektaalvähi IPK puhul on sagedamini kasutatud operatsiooniaegset mitomütsiini (15–35 mg/m²) koos järgneva varase postoperatiivse intraperitoneaalse fluorouratsiiliga (kuni 700 mg/m²). Uuringutes on kasutatud veel oksaliplatiini, irinotekaani, tsisplatiini, mis aga ravitulemustele olulist lisanud ei ole (16). Ka maovähi IPKs on enam kasutatud preparaateks mitomütsiini (10–30 mg/m²), tsisplatiini (60–90 mg/m²)

ja fluoruratsiil (700–1000 mg/m²) monoterapiana või kahe preparaadi kombinatsioonis (17). Mesotelioomi puhul on head tungimisvõimet kasvajarakkudesse näidanud doksorubitsiin. Andes intraperitoneaalselt manustatuna ka minimaalselt süsteemset toksilisust, on see ravim olnud uuringutes sagedamini kasutatud preparaadiks. Suurt kontsentratsiooni peritoneaalaruumis vereplasmaga võrreldes hoiab ka paklitakseel. Seetõttu kasutatakse Washingtoni vähiinstituudis mesotelioomi korral operatsiooni ajal doksorubitsiini ja tsisplatiini kombinatsiooni sellele järgneva paklitakseeliga varases postoperatiivses intraperitoneaalses ravis (5). Peritoneaalse pseudomüksoomi ravis manustatakse intraperitoneaalselt pea kõikjal mitomütsiini operatsiooni ajal koos fluorouratsiiliga varases postoperatiivses perioodis või mitomütsiini ja tsisplatiini kombinatsiooni operatsiooni ajal (8). Kõige kirjum on kasutatavate preparaate loetelu ehk peritoneaalselt levinud munasarjavähi ravis. Tsisplatiin (50–150 mg/m²) on hea penetraatsioonivõime tõttu eelistatud normotermiliseks kas monoterapiana või kombinatsioonis doksorubitsiiniga (15 mg/m²), olles efektiivne nii primaarse kui ka taaspuhkenud kasvaja ravis. Edukas on olnud ka intraperitoneaalne tsisplatiin koos paklitakseeliga, lisades intravenoosse paklitakseeli (18). Paklitakseel on sobilik preparaat ka normotermilisel kasutamisel (19).

IPK teostamiseks kasutatakse juhtivates keskustes spetsiaalset aparatuuri, millega tagatakse kõhuõõnde viidava ravimi lahuse piisav voolukiirus ja soovitud temperatuur. Aparaat koosneb vedeliku reservuaarist, soojusvahetist, tsirkulatsiooni tagavast rullikpumbast ja temperatuuri monitooringu süsteemist. Sellist aparatuuri saab kasutada ka intratorakaalseks keemiaraviks ja intravaskulaarseks isoleeritud keemiaraviks näiteks jäsemete sarkoomide ravimisel. IPK läbiviimiseks asetatakse patsiendi kõhuõõnde sisse- ja väljavoolu kateetrid ning temperatuuriandurid. Et vähendada

veelgi ravimi imendumist, soovitakse lahustina kasutada 1,5%-list peritoneaalse dialüüsi lahust. Perfusioon kestab 60–90 minutit, sõltudes eelkõige ravimi omadustest (7, 15).

IPK on võimalik läbi viia avatud või suletud kõhuõõnes ja normotermiliselt või hüpertermiliselt. Avatud meetodi puhul manustatakse keemiaravi preparaati avatud kõhuõõnde pärast kõikide elundite ja peritoneumil paiknevate kasvajakollete eemaldamist ning enne vajalike anastomooside formeerimist. Tsütostaatilise ravimi kohest toimet operatsiooni ajal peetakse ravikombinatsiooni edukuse seisukohalt väga oluliseks. Kasvajavastaste ainete hilisemal manustamisel ei võimalda tekkida jõudnud liited ravimi ühtlast jaotust üle kogu peritoneaalaruumi. Avatud meetodi eelisteks on lisaks tsütostaatikumi ühtlasele jaotusele kõhuõõnes ka intraperitoneaalse tsirkulatsiooni vahetu kontroll ja võimalus kogu kõhuõõnt mehaaniliselt loputada. Et avatud meetodi puhul rajatakse anastomoosid ja suletakse haav pärast keemiaravi, on välistatud ka elusate kasvajakollete säilimine õmblusjoontel. Avatud meetodi puuduseks on toksilise ravimi kontaminatsiooni oht, mis aga on minimeeritav hea ventilatsiooni ja teiste kaitsevahendite kasutamise abil (20). Suletud meetodika puhul toimub IPK vahetus operatsioonijärgses perioodis pärast operatsioonihaava sulgemist. See meetod on mugavam ja personalile ohutum, kuid puudusteks on ravimi kontrollimatu jaotus, kasvajakollete säilimine õmbluste vahel ning kõhukoopasise rõhu tõus protseduuri ajal. Avatud ja suletud meetodi võrdluses ei ole leitud olulisi erinevusi tüsistustes ning perioperatiivses letaalsuses (20, 21).

Normotermilise IPK puhul kasutatakse tsütostaatikumi lahuseid patsiendi kehatemperatuuril. Temperatuuri kontrolli ja lahuse soojendamist ei toimu. Hüpertermilise intraperitoneaalse keemiaravi puhul on manustatava ravimi temperatuur 43–46 °C, mis annab lahuse temperatuuriks kõhuõõnes 41–43 °C. Hüpertermia potent-

seerib kasvajakollete ravimite tsütostaatilist toimet, ka on *in vitro* näidatud näiteks tsisplatiini paremat penetratsiooni kasvajakoesse. Lisaks põhjustab kõrge temperatuur selle suhtes tundlikumate kasvajakollete valkude denaturatsiooni, tekitades apoptoosi ja inhibeerides angiogeneesi (1, 21). Seega kombineeruvad hüpertermilises IPKs keemilised ja füüsilised tegurid mikroskoopilise jääkkasvaja tõhusaks hävitussüsteemiks (19).

TÜSISTUSED, LETAALSUS JA ELUKVALITEET

Vähikeskuste erineva kogemuse, uurigute ülesehituse heterogeensuse ja tüsistuste registreerimise meetodikate erinevuse tõttu on andmete kõrvutamine siin keeruline ning esitatud andmed kõiguvad suurtes piirides.

Üksmeelselt tuuakse välja teostatud protseduuride arvu ja õppekõvera seos ravijärgsete tüsistuste ning letaalsusega. Hindamiseks kogemuse (õppekõvera) olulisust peritoneaalse kartsinomaatooisi ravis, võrdles R. M. Smeenk kaasautoritega 323 peritoneaalselt levinud jämesoolevähiga patsiendi ravitulemusi kolmel järjestikusel perioodil aastatel 1996 kuni 2006. Autorid leidsid, et kogemusega kaasnes ulatuslikumate protsesside edukam ravi (täieliku tsütoreduktsiooni osakaal kasvas 35,6%-lt 65,1%-ni), postoperatiivsete tüsistuste vähenemine (71,2%-lt 34,1%-ni) ja keskmise voodipäeva lühenemine (24-lt 17 päevani) (22).

Operatsioonijärgseid intensiivravi päevi on olnud keskmiselt 1–5 ja keskmine haiglas viibimine 7–48 päeva. Haigete operatsioonijärgne letaalsus kõigub 0–17%-ni. Juhtivad keskused on suutnud tänu haigete koondamisele ja spetsialiseerumisele hoida tüsistusi alla 40% ning letaalsust 1–5% piires. Perioperatiivse letaalsuse peamised põhjused on sepsis ja kirurgilistest tüsistustest tingitud hulgielundipuudulikkus. Sagedasemad postoperatiivsed tüsistused on olnud sepsis (0–14%), fistulid (0–23%), abstsessid (0–37%), iileus (0–86%), soole perforatsioon (0–10%), anastomoosi leke (0–9%),

süvaveeni tromboos ja kopsuarteri emboolia (0–9%). Kordusoperatsioonide vajadus tüsistuste tõttu on olnud 0–23%-l juhtudest. Mitmes uuringus täheldati kombineeritud raviskeemi puhul sagedamini keemiaraviga seotud raskemaid (3. ja 4. astme) hematoloogilisi ja gastrointestinaalseid tüsistusi. Hematoloogilise toksilisuse osakaal on 0–28%, millest 3.–4. astme tüsistused moodustavad 12–52% (12, 23, 24).

Levinud kasvajast põhjustatud vaevuste vahetu leevendumine pärast kirjeldatavat ravi on märkimisväärne. Tsütoreduktsiooni ja keemiaravi kombinatsiooni agressiivsust ning tüsistuste esinemise sagedust arvestades on ka pikaajalise elukvaliteedi hinnangud optimistlikud. Üks aasta pärast ravi on 74%-l haigetest taastunud > 50% ravieelsest füüsilisest aktiivsusest. Aktsepteeritav elukvaliteet hakkab taastuma enamasti 3–6 kuud pärast ravi. Arusaadavalt jääb pikaajalisel jälgimisel üldine tervisehinnang sellistel haigetel üldrahvastikust kehvemaks (62,6% vs 73,3%) (23).

TRO JA IPK KOMBINATSIOON ERINEVATE KASVAJATE RAVIS

Munasarjavähk on paljudes riikides günekoloogiliste kasvajate seas surmapõhjusena esikohal ja kõikidest kasvajatest on see üks viiest sagedasemast surma põhjustajast (19). Kuigi väikse riskiga I staadiumi munasarjavähi haiged võivad loota kuni 90%-sele 5 aasta elulemusele, on see näitaja kasvaja peritoneaalse leviku korral umbes 30% ja organsiirete esinemisel kuni 15%. Paraku diagnoositakse selle paikme kasvajat umbes 75%-l juhtudest III–IV staadiumis (22). Munasarjavähi arengus võib peritoneaalne levik olla üsna varajane ilmselt munasarja õhukese väliskihi tõttu (19).

Varem eelistatud kombinatsioon kasvaja-massi vähendavast operatsioonist ja süsteemsest keemiaravist annab selliste kasvaja puhul küll hea esmase raviefekti, kuid haigus kipub kiiresti retsidiveeruma ning ravimiresistentseks muutuma (24). Seetõttu on arusaadavalt selle kasvajapaikme ravis

püütud kasutada ka lokaalseid ravimeetodeid. Seni on munasarjavähi keemiaravi intravenoosse ja peritoneaalse manustamise kombinatsiooni uuritud kolmes suuremas (üle 400 haige) ja vähemalt kuues väiksemas prospektiivses uuringus. Kõik kolm suuremat III faasi uuringut näitasid veenvalt haigete keskmise elulemuse pikene mist (16, 11 ja 8 kuu võrra) IPK kasutamisel süsteemse keemiaraviga võrreldes. Haigete 5 aasta elulemus oli eksperimentaalravi kasutamisel 45%, 54% ja 45% ning süsteemse keemiaravi puhul 37%, 45% ja 38% (18, 25, 26). Kliiniliselt väljendus selline erinevus surmariski vähenemises 20–25% võrra.

Kaheksa randomiseeritud uuringu tulemuste põhjal tehtud metaanalüüs kinnitas samuti intraperitoneaalse manustamisega kombineeritud keemiaravi eelist intravenoosse keemiaravi ees – parem oli nii haigete progressioonivaba kui ka üldine elulemus. Samas rõhutati uueks ravikombinatsiooniks sobilike patsientide valiku olulisust, sest täheldati ravi kõrvaltoimete sagedemist ja süvenemist (27).

Uuringud näitavad tsütoreduktsiooni kvaliteedi olulisust peritoneaalselt levinud munasarjavähi ravitulemuste paranemisel. Hulgitunnus-analüüsides on haigete keskmine elulemus parem vaid juhul, kui TRO jääkkasvaja mõõtmed enne IPK alustamist on < 2,5 mm (enamasti < 1,0 mm) (20).

Avaldatud tüsistuste osakaal on jäänud 45 ja 60% vahele, perioperatiivne letaalsus suuremates keskustes puudus või oli väiksemates kuni 10% (20, 24).

Kuigi III faasi uuringud on näidanud elulemuse olulist paranemist intraperitoneaalse ravi kasutamisel peritoneaalselt levinud munasarjavähi ravis, ollakse ravimeetodi suhtes kohati veel ettevaatlikud. Ühe põhjusena tuuakse keemiaravi selgelt eelistatud skeemi puudumist intraperitoneaalse ja süsteemse ravi kombineerimiseks (24). Teiseks võib vajalik ravikuuride arv jääda planeeritud väiksemaks keemiaravi raskete tüsistuste sagedasema esinemise

tõttu (18). Süsteemse keemiaravi puhul on selline oht väiksem.

Kolmandaks erinevad kombineeritud raviks sobilike patsientide valiku põhimõtted. Uuringutega peetakse tõestatuks, et peamisteks kriteeriumiteks IPK ordineerimisel on kvaliteetne tsütoreduktsioon (jääkkasvaja suurus) ja haige hea üldseisund (ECOG ≤ 2) (20, 24). Konsensuslikult ollakse seisukohal, et näidustatud on see ravimeetod eelkõige III staadiumi munasarjavähi ravis. Siiski peetakse headeks kandidaatideks ka günekoloogia ja sünnitusabi rahvusvahelise föderatsiooni FIGO kasvaja leviku astmestiku süsteemi (*International Federation of Gynecology and Obstetrics cancer staging system*) järgi IV staadiumi kasvajaga haigeid, kellel on kaasuvana vaid pleura efusioon, samuti ei ole vastunäidustuseks lümfogeensed kaugsiirded. Eksperdid on arvamusel, et ka osal II staadiumi munasarjavähiga haigetel on IPK otstarbekas, kuigi tõenduspõhisus siin praegu puudub (28).

USA ja Kanada günekoloogilise onkoloogia ühingud on IPK kasutamise munasarjavähi ravis heaks kiitnud ning vastavad ravijuhised (<http://www.nccn.org>) soovivad sobilikele haigetele pakkuda esimese valikuna ka kvaliteetse TRO ja IPK kombinatsiooni.

Jämesoolevähk on kopsu- ja rinnavähi kõrval üks sagedasemaid vähipaikmeid maailmas. Probleemne on see kasvaja ka haigusjuhtude püsiva sagenemise tõttu viimastel aastakümnetel. Peritoneaalset kartsinomatoosi esineb 5–10%–l kolorektaalvähi tõttu opereeritud haigetel sünkroonse leiuna ja umbes 20–25%–l kasvaja taaspuhkemise juhtudest on see ainult peritoneaalne (2, 16).

Jämesoolevähk on üks paremini medikamentoossele ravile alluvaid seedetraktikasvajaid. Siiski saavutati kaugsiiretega kasvajatega haigete elulemuse mediaaniks varasematel aastakümnetel fluorouratsiili ja leukovoriini kombinatsiooniga vaid 5–6 kuud.

Olulisi edusamme andis oksaliplatiinil ja irinotekaanil baseeruvate raviskeemide kasutuselevõtt ning bioloogilise ravi lisamine on siin tõstnud kaugsiiretega haigete elulemuse 22 kuuni. Jämesoolevähi peritoneaalse kartsinomatoosi süsteemse ravi on aga endiselt vähem edukas – elulemuse mediaan on 5,2–12,6 kuud (2, 4).

Kirurgilise tehnika täiustamine koos intensiivravi arenguga, TRO ja IPK metoodikate standardimine ning sobilike haigete selektsiooni paremad kriteeriumid on praeguseks mitmetes uuringutes näidanud selle meetodi eelist konventsionaalse lähenemise – palliatiivse süsteemse keemiaravi – ees selle kolorektaalvähi IV staadiumi alarühma haigetel koos tüsistuste ja operatsioonijärgse letaalsuse aktsepteeritavate näitajatega (4, 13, 21).

Esimese lõpetatud III faasi prospektiivse juhulikustatud uuringu tulemused kolorektaalvähi intraperitoneaalse ravi kohta avaldati 2003. aastal (29). Kuigi uuritavaid oli selles uuringus suhteliselt vähe (randomiseeriti 105 haiget), saavutati siin peaaegu kahekordne erinevus haigete keskmises elulemuses: 22,3 kuud eksperimentaalses uuringurühmas võrreldes 12,6 kuuga ainult süsteemset keemiaravi saanutel. Uuringu esialgsed tulemused oli nii head, et edaspidi peeti ebaetiliselt pakkuda haigetele teisi raviviise peale TRO ja IPK kombinatsiooni.

Sama uuringu 8aastase jälgimisperioodi tulemusena selgus, et keskmine progressioonivaba elulemus oli 12,6 kuud eksperimentaalrühmas ja 7,7 kuud standardrühmas ning keskmine haiguspetsiifiline elulemus oli vastavalt 22,2 ja 12,6 kuud. Eksperimentaalselt ravitud haigete 5 aasta elulemus oli 19% ja täieliku tsütoreduktsiooni järel 45%. Järeldati, et peritoneaalse kartsinomatoo-siga haigete agressiivne ravi parandab oluliselt haigete elulemust ja võimaldab teatud juhtudel täieliku tervistumise.

Ka 47 uuringu põhjal tehtud metaanalüüsi järgi saavutatakse TRO ja IPK kombinatsiooniga haigete elulemuse oluline para-

nemine palliatiivse raviga võrreldes (16). Samaaegsete resetseeritavate maksa-metastaaside ja peritoneaalse levikuga kolorektaalvähi haiged on samuti radikaalse kombineeritud ravi potentsiaalsed kandidaadid. Lümfogeensete siirete samaaegse esinemise kohta on andmeid vähe, sest seda on paljudes uuringutes peetud oletatava halva prognoosi tõttu välistamise kriteeriumiks. Siiski ei ole 7 uuringut 11-st näidanud haigete madalamat elulemust lümfisõlmede haaratusel (16).

Kombineeritud radikaalse ravi järgsete perioperatiivsete tüsistuste osakaal on kõikunud 14,8–76%, letaalsus on olnud kuni 12% ning haigete keskmine ravil viibimine on jäänud 9 ja 29 päeva vahele (16).

2006. aastal fikseeriti konsensuslikud seisukohad peritoneaalselt levinud kolorektaalvähi raviks (13). Selles dokumendis on defineeritud TRO – kõikide makroskoopiliste kasvajakollete eemaldamine jääkkasvajate maksimaalse suurusega < 2,5 mm kui eeltingimus järgneviks edukaks IPKks. Lisaks on kombineeritud ravi eeldusteks järgmised tegurid:

- ECOG staatus on 2 või vähem;
- ei tohi esineda kõhukoopaväliseid kasvajakoldeid;
- võib olla kuni 3 eemaldatavat maksasiiret;
- ei esine sapiteede obstruktsiooni;
- ei esine kuseteede obstruktsiooni;
- soole obstruktsiooni ei esine rohkem kui ühes kohas;
- ei esine peensoole kinnisti ulatuslikku haaratust;
- maksa-mao sideme kahjustus võiks olla tagasihoidlik.

Maovähk moodustab umbes 10% kõiki-dest esmastest vähijuhtudest maailmas ja hilisjuhtude suure osakaalu tõttu on see paige üks olulisemaid vähisurmade põhjustajaid – väljaspool Jaapanit on 2/3 maovähijuhtudest diagnoosimise hetkel kaugsiirdeid andnud (17).

Operatsioonijärgne adjuvantne keemiaravi ei ole seni maovähi ravitulemuste

parandamisel edukas olnud. Uuringutes on selgunud, et teatud osal haigetest võib elulemus paraneda perioperatiivse keemiaravi kasutamisel (3). Ka on suure retsidiiviriskiga haigetel pärast mitteradikaalseid operatsioone olnud abi kiiritusravist koos keemiaraviga, kuid sellise kombinatsiooni tulemused on oluliselt halvemad kui kvaliteetse kirurgilise ravi järel (30).

Serooskihi sagedase haaratuse ja lümfogeensete siirete olemasolu tõttu retsidiiveerub 40–50% radikaalselt opereeritud maovähijuhtudest, kusjuures umbes 30%-l võib kõhukelme olla ainus taaspuhkemise koht. Peritoneaalse retsidiivi oht on ka 5%-l T2-kasvajaga haigetest. Kahjuks ei ole püüdlused süsteemse keemiaravi või kiiritusravi lisamisel vähendanud maovähi peritoneaalse taaspuhkemise ohtu (17). Agressiivse ravita on peritoneaalse kartsinomaatoosiga maovähihaigete elulemus väike, keskmiselt 5–6 kuud, korreleerudes otseselt ka kartsinomaatoosi raskusastmega: 9,8 kuud < 5 mm sõlmede korral ja 3,7 kuud > 2 cm peritoneaalsete masside korral (4).

Peritoneaalse leviku suure riski tõttu on maovähi puhul samuti uuritud IPK võimalusi ja efektiivsust. Ka Eestis on katseuuringus seda meetodit peritoneaalselt levinud maovähi ravis hinnatud (31).

2007. aastal avaldati lokaalselt levinud T3–T4 resetseeritava maovähi adjuvantse IPK juhuslikustatud uuringute tulemuste metaanalüüs (17). Kokku oli 13 uuringus randomiseeritud 1648 haiget (873 IPK ja 775 kontrollrühma haiget), mis on ravi-meetodi keerukust arvestades märkimisväärne arv. Selgus, et elulemuse oluline paranemine saavutati eelkõige operatsiooniaegse hüpertermilise IPKga. Samuti on tõhus operatsiooniaegse ravi kombinatsioon varase postoperatiivse IPKga. Uuringutes on täheldatud trendi elulemuse paranemisele ka normotermilise IPK kasutamisel, kuigi metaanalüüsis ei osutunud see statistiliselt usaldusväärseks. Eri uuringutes on intraperitoneaalselt ravitud haigete 5 aasta elulemus olnud 54,1–69%

võrreldes 38,1–52,5%-ga kontrollrühmade haigetel.

Ravi tüstustes ei leitud olulisi erinevusi intraperitoneaalset ravi saanute ja mitte-saanute vahel. IPK puhul täheldati mõnevõrra sagedamini anastomooside leket ja pankrease fistuleid, statistiliselt oluliselt rohkem esines kõhukoopa abstsesse ning neutropeeniat. Üheski uuringus eraldi ega ka metaanalüüsis ei erinenud haigete perioperatiivne letaalsus kahes rühmas. Erinevusi ei täheldatud ka haigete ravijärgses elukvaliteedis (17).

Lisaks lokaalselt levinud (T3–T4) maovähile soovitavad eksperdid konsensuslikult kasutada TRO ja IPK kombinatsiooni ka maovähi järgmistel juhtudel:

- kasvaja eelnev perforatsioon või operatsiooniaegne ruptuur;
- ulatuslik regionaalne lümfogeenne levik;
- lisaks lokaalsele levikule esinevad kaugsiirded ainult munasarjades;
- kasvajakud peritoneaalruumi loputusvedelikus;
- piiratud peritoneaalne kartsinomatoos (PCI < 20), mis on TROga täielikult eemaldatav (32).

Soovitused on valitud eesmärgiga katta lokaalse keemiaraviga kõik peritoneaalse leviku suure riskiga haigusjuhud või püüda ravida mõõdukat kartsinomatoosi. Arvestades selliste haigusjuhtude suurt osa diagnoositud maovähijuhtudest ning süsteemse medikamentoosse kasvavastase ravi tagasihoidlikku efektiivsust maovähi peritoneaalse leviku puhul, on selline käsitlus igati õigustatud.

Peritoneumi pseudomüksoom on harva esinev kasvaja, mille eripäraks on rohke mutsinoosse astsiidi kogunemine kõhuõõnes. Kasvaja saab enamasti alguse ussjätkest, mille perforatsioonil satuvad lima produtseerivad kasvajakud vabasse kõhuõõnde. Tegemist on aeglaselt areneva, enamasti väheinvasiivse ja harva siirdeid andva tuumoriga. Lima koguneb eelkõige

vähem liikuvatesse piirkondadesse väikevaagnas, maksa peal ja külkanalites. Peensoole peristaltika ei võimalda limarakkudel seal implanteeruda ja nii kulgeb haigus kaua asümptomaatilisena. Aastatega tekitab kõhuõõnde kogunev kasvaja siiski häireid seedekulglate tegevuses (8).

Ainult kirurgiliselt ei ole sellist kasvajat võimalik täielikult eemaldada ja haiguse retsidiivumise on vältimatu. Kordusoperatsioonid on aga järjest vähem efektiivsed ning seotud liidete tekke, soole perforatsioonide ja fistulite riskiga. Varasematel operatsioonidel eemaldatud peritoneum võimaldab ka kasvaja invasiooni sügavamale, näiteks soolekinnistisse ja retroperitoneaalruumi (8).

Ravi standardimine ja tulemuste hindamine on haiguse väikese esinemissageduse (2–3 juhtu 1 miljoni inimese kohta) ja kasutatud ravimeetodite heterogeensuse tõttu raske. Seni ei ole korraldatud ka juhuslikustatud uuringuid. Varasemates retrospektiivides on osal haigetel kasvajakompleksi vähendamise järel kasutatud kõhukoopa kiiritusravi ja süsteemset või operatsioonijärgset IPKd ning saavutatud nii kokku haigete pikaajaliseks elulemuseks 20–30%. Selgunud on ka süsteemse keemiaravi ja kiiritusravi ebaefektiivsus selle haiguse puhul (8).

Kombineerides aga TRO IPKga, olid raviga saavutatud tulemused üllatavad – haigete 5 aasta elulemus kuni 96% ja 10 aasta elulemus 55% (14). Selliste suurepäraste tulemuste tõttu on TRO ja IPK kombinatsioon konsensuslikult siin tunnustatud valikmeetodiks. Taas rõhutatakse kohese avatud ja hüpertermilise IPK olulisust.

Täheldatud on ravitulemuste ja haiguse kulu erinevusi suhteliselt healoomulise peritoneaalse adenomatoosi ning agressiivsema peritoneaalse mutsinoosse kartsinomatoosi vahel. Viimane sarnaneb pigem kolorektaalse vähi peritoneaalse levikuga ja võib olla diferentsiaaldiagnostiline probleem (8). Kliiniliselt, radioloogiliselt ja morfoloogiliselt võib naishaigetel olla raskusi ka peritoneaalse pseudomüksoomi ning perito-

neaalsele metastaseerunud munasarjavähi eristamisega. Samas on mõlema haiguse puhul oluline arvestada kirjeldatud kombineeritud ravimeetodi tõhusust ja nende haigete sarnane käsitlemine on igati põhjendatud.

Maliigne mesoteliom on pleura, peritoneumi või perikardi serooskihist lähtuv kasvaja. Tegemist on harva esineva kasvajaga, mida sagedamini leitakse pleural asbestoosiga seostatavana. Peritoneaalset mesoteliomi esineb Eestis vaid üksikjuhudena, USAs registreeritakse aastas 300–400 sellist haigusjuhtu (33).

Süsteemne keemiaravi on selle kasvaja puhul toimetu ja tüsistuste tõttu tehtud kirurgiliste operatsioonide efekt lühiajaline. Haigete elulemus on harva ulatunud ühe aastani. Üksikutel haigetel on edult rakendatud kogu kõhukoopa kiiritusravi. Efektiivsete ravimeetodite puudumise tõttu on peritoneaalne mesoteliomgi olnud IPK entusiastide huviobjekt (5, 33).

Agressiivse kombineeritud raviga on selle kasvaja ravitulemused võrreldes varasemaga oluliselt paranenud. Tänapäevaks on kuus maailma juhtivat vähikeskust avaldanud oma sellealaste uuringute tulemused: haigete keskmine elulemus on 34–92 kuud ning 5 aasta elulemus 29–59% ja 7 aasta elulemus 33–39% (11, 33).

Ravi tüsistuste ja letaalsuse näitajad on peritoneaalse mesoteliomi kombineeritud ravi puhul olnud sarnased sama meetodika kasutamisega seedetraktikasvajate ravis. Arvestades siin valdavalt kõrget peritoneaalse kartsinomatoosi indeksit > 50% haigetest oli PCI \geq 29) diagnoosimise hetkel, on tüsistuste esinemise sagedus 25–40% ja perioperatiivne letaalsus 0–8% sellise agressiivse ravi jaoks täiesti aktsepteeritavad näitajad (33).

Pärast edukaid tulemusi munasarjavähi ravis on TRO ja IPK kombinatsioon USA vähiinstituudi poolt tunnustatud peritoneaalse mesoteliomi standardraviks spetsialiseeritud vähikeskustes (18, 33).

KOKKUVÕTE

Pahaloomuliste kasvajate tervistava ravi võimalused paranevad pidevalt. Ka kaugsiiretega haiguse kontrolli all hoidmine on võimalik aastaid. Siiski on kasvaja peritoneaalsete siirete teke olukord, kus tunnustatud ravimeetodite tulemused on praegu tagasihoidlikud.

Juhtub sageli, et metastaseerunud kasvaja ravis jõutakse mingil hetkel kliinilistes uuringutes veenvalt tõestatud ravi ammen-dumiseni. Rahvusvahelistes ravijuhendites soovitatakse sellised haiged kaasata kliinilistesse uuringutesse ehk pakkuda neile eksperimentaalseid ravimeetodeid. Heade alternatiivide puudumise tõttu on peritoneaalne kartsinomatoos just selline haigus.

Tutvustatud meetod on näide kahe erineva kasvajakasvatuse ravi kombineerimise olulisusest levinud kasvaja puhul: esmalt eemaldatakse kirurgiliselt kogu makroskoopiline kasvajakude ja jätkatakse mikroskoopiliste kasvajakollete lokaalse medikamentoose raviga.

Peritoneaalse mesoteliomi ja pseudo-müksoomi ravis on TRO ning IPK juba praegu valikmeetodiks. Mitmed juhtivad günekoloogilise onkoloogia ühingud on selle kombinatsiooni munasarjavähi ravis heaks kiitnud ja soovitavad seda oma ravijuhendites. Kliinilised uuringud on andnud piisavalt kinnitust ka maovähi ja jämesoolvähi kõhukelmele levinud juhtude agressiivse intraperitoneaalse ravi näidustuste ning meetodika kindlaksmääramiseks.

Kirjeldatud ravi edukus ja tulemused seostuvad sobilike haigete õige valikuga, samuti ravisutuse kogemusega kasvaja kirurgilises ja medikamentoses ravis ning võimalustega komplitseeritud haigete terviklikuks käsitlemiseks. Meetodi keerukuse tõttu soovitatakse seda kasutada vaid spetsialiseeritud keskustes, rõhutades multidistsiplinaarsete raviotsuste olulisust ja iga ravijuhtu spetsiifika põhjalikku arvestamist.

andrus.arak@regionaalhaigla.ee

KIRJANDUS

1. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:576-87.
2. Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545-50.
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
4. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-63.
5. Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, et al. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:41-9.
6. Sugarbaker PH. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373:189-96.
7. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin North Am* 2003;12:703-27.
8. Yan TD, Black D, Savady R, et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007;14:484-92.
9. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
10. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, et al. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: expert consensus statement. *J Surg Oncol* 2008;98:224-7.
11. Deraco M, Bartlett D, Kusamura S, et al. Consensus statement on peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol* 2008;98:268-72.
12. Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al. 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;249:900-7.
13. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2007;14:128-33.
14. Moran B, Baratti D, Yan TD, et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008;98:277-82.
15. Esquivel J. Technology of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan, and Korea. *Cancer J* 2009;15:249-54.
16. Cao C, Yan TD, Black D, et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2152-65.
17. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702-13.
18. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
19. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:15-24.
20. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1943-50.
21. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol* 2008;98:242-6.
22. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007;94:1408-14.
23. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, et al. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:53-8.
24. Elit L, Oliver TK, Covens A, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer. A systematic review with meta-analyses. *Cancer* 2007;109:692-702.
25. Markman M, Bundy BN, Alberts DS. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
26. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996;335:1950-5.
27. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:1-28.
28. Marth C, Walker JL, Barakat RR, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Ovarian Cancer. *Cancer* 2007;109:645-9.
29. 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;21:3737-43.
30. MacDonald JS, Malley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-9.
31. Arak A, Leppik K. Combination of complete cytoreductive surgery, intraperitoneal and systemic chemotherapy in advanced gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis: feasibility and preliminary results. *Gastric Cancer in the World 2003. Eclettica Multimedia, Rome; 2003. p. 157.*
32. Sugarbaker PH. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for advanced primary gastric cancer. *Scand J Surg* 2006;95:270-3.
33. Yan TD, Welch L, Black D, et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2007;18:827-34.

SUMMARY

Combination of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy in management of peritoneal carcinomatosis

Peritoneal tumour dissemination arising from gastrointestinal or gynecologic malignancies is a common sign of advanced tumour stage or disease recurrence, mostly associated with poor prognosis. Selection of potentially curative treatment opportunities is extremely limited. Improvements in surgical techniques, intensive care and chemotherapy have provided a combination of two local aggressive treatment methods – cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy – for selected patients, which can improve survival

compared with palliation or supportive care. Over the years the feasibility, efficacy and safety of this promising combination have been proved in numerous clinical trials. A new trend has been developed toward the use of this method as a standard for treating several peritoneal tumours in multimodal cancer centres. In the present review article a brief history, indications, principles of patient selection, treatment strategies, complications and outcomes are reported regarding the different tumour entities.