



Peritonektomija in HIPEC: sodobne indikacije, preživetje in zapleti

Peritonectomy and HIPEC: Current Indications, Survival and Complications

Luka Marinko^{1,2}, Blaž Trotovšek^{*2,3}

¹ Oddelek za onkološko klinično genetiko; Onkološki inštitut Ljubljana,
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, Ljubljana, 1000, Slovenija

³ Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2026; 2: 33–41

Ključne besede: peritonealne metastaze; citoredukcija;
peritonealni karcinomatозni indeks; kolorektalni rak; rak
želodca; psevdomiksom peritoneja

Keywords: peritoneal metastases; cytoreduction; peritoneal
carcinomatosis index; colorectal cancer; gastric cancer;
pseudomyxoma peritonei

IZVLEČEK

Peritonealne metastaze so bile dolgo obravnavane predvsem paliativno, razvoj citoreduktivne kirurgije in hipertermične intraperitonealne kemoterapije pa je pri izbranih bolnikih omogočil kurativno usmerjen lokalno-regionalni pristop.

Uspeh zdravljenja je odvisen predvsem od obsega peritonealne bolezni, ocenjenega s peritonealnim karcinomatозnim indeksom, in od popolnosti citoredukcije. Najbolj prepričljive rezultate smo dosegli pri psevdomiksomu peritoneja, kjer popolna citoredukcija v kombinaciji s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo omogoča približno 70–80 % desetletno celokupno preživetje.

ABSTRACT

Peritoneal metastases were long managed mainly with palliative intent, but the development of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy has enabled a potentially curative locoregional approach in selected patients.

Treatment success depends primarily on the extent of peritoneal disease, assessed by the peritoneal carcinomatosis index, and on the completeness of cytoreduction. The most convincing outcomes have been reported in pseudomyxoma peritonei, where complete cytoreduction combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy can achieve approximately 70–80% 10-year overall survival.

*prof. dr. Blaž Trotovšek, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center,
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, Ljubljana, 1000, Slovenija
E-pošta: blaz.trotovsek@kclj.si

Pri kolorektalnih peritonealnih metastazah je temelj zdravljenja popolna citoredukcija; raziskava PRODIGE 7 ni dokazala dodatne koristi 30-minutnega oksaliplatinskega protokola hipertermične intraperitonealne kemoterapije. Pri raku želodca je metoda smiselna le pri zelo omejeni peritonealni bolezni, zlasti pri peritonealnem karcinomatoznem indeksu 6 ali manj in izvedljivi popolni citoredukciji. Zaradi pomembne morbiditete mora zdravljenje potekati v visoko specializiranih centrih po multidisciplinarni presoji in z jasno opredeljenim ciljem popolne odstranitve makroskopske bolezni.

In colorectal peritoneal metastases, complete cytoreduction is the cornerstone of treatment; the PRODIGE 7 trial did not demonstrate an additional survival benefit of a 30-minute oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy protocol. In gastric cancer, this approach is justified only in very limited peritoneal disease, particularly when the peritoneal carcinomatosis index is 6 or lower, and complete cytoreduction is feasible. Because of relevant morbidity, treatment should be performed in highly specialised centres after multidisciplinary assessment and with the clearly defined aim of complete macroscopic disease removal.

UVOD

Peritonealne metastaze pri abdominalnih malignomih pomenijo razsoj bolezni po peritonealni površini. V preteklosti so bile praviloma obravnavane kot znak sistemsko napredovale bolezni, pri kateri je bilo zdravljenje usmerjeno predvsem v paliativno sistemsko kemoterapijo in lajšanje zapletov. Ker je odziv peritonealnih zasevkov na sistemsko zdravljenje pogosto slabši kot pri metastazah v drugih organih, so se razvili lokalno-regionalni pristopi, katerih cilj je odstraniti vidno bolezen in vplivati na mikroskopske ostanke tumorja (1, 2).

Temelj sodobnega pristopa predstavljata CRK in HIPEC. Sugarbaker je s standardizacijo peritonektomijskih postopkov postavil kirurški okvir za zdravljenje peritonealnih malignomov, poznejše raziskave pa so razvijale različne intraperitonealne protokole glede na primarni tumor (3–5). HIPEC se izvaja intraoperativno po predhodni citoredukciji; najpogosteje uporabljeni citostatiki so mitomicin C, oksaliplatin, cisplatin in doksorubicin, perfuzijska tekočina pa je praviloma segreta na 41–43 °C (4, 5).

CRK in HIPEC nista enako koristna pri vseh bolnikih. Razlike med psevdomiksomom peritoneja, kolorektalnim rakom, rakom želodca, GIST in nevroendokrinimi tumorji so velike. Zato je odločanje nujno vezano na biološke značilnosti tumorja, obseg peritonealne bolezni, možnost popolne cito-

redukcije, splošno stanje bolnika in pričakovano perioperativno tveganje. Namen prispevka je povzeti sodobne indikacije za peritonektomijo in HIPEC, primerjati ključne podatke o preživetju in zapletih ter opredeliti, pri katerih bolnikih je tak pristop najbolj utemeljen.

MATERIALI IN METODE

V pregled literature so bili vključeni predvsem klinično pomembni podatki iz randomiziranih raziskav, multicentričnih kohort, sistematičnih pregledov in večjih retrospektivnih analiz, ki obravnavajo citoreduktivno kirurgijo in hipertermično intraperitonealno kemoterapijo pri peritonealnih metastazah abdominalnega izvora. Poudarek je na celokupnem preživetju, preživetju brez ponovitve ali napredovanja bolezni, zapletih in perioperativni smrtnosti.

REZULTATI

Temeljna načela zdravljenja

Peritonealni karcinomatozni indeks in popolnost citoredukcije

PCI je standardizirana metoda ocenjevanja razširjenosti peritonealne bolezni in eden najpomembnejših prognostičnih kazalnikov. Višji PCI praviloma pomeni večjo tumorsko obremenitev, slabšo možnost popolne citoredukcije in slabše preživetje.

Kljub temu PCI sam po sebi ni zadosten, saj je pomembna tudi lokacija zasevkov; prizadetost tankega črevesa, zlasti več segmentov ali distalnega ileuma, lahko onemogoči popolno resekcijo tudi pri zmernem PCI (6, 19, 20).

CC-klasifikacija opisuje popolnost citoredukcije. CC0 pomeni odsotnost makroskopsko vidne bolezni, CC-1 rezidualne noduse manjše od 2,5 mm, CC-2 in CC-3 pa večjo rezidualno bolezen. Pri večini abdominalnih tumorjev je za dolgoročno korist potrebna CC-0 citoredukcija. Pri psevdomiksomu peritoneja je lahko sprejemljiva tudi CC-1 citoredukcija, ker je biologija bolezni manj agresivna (6, 7).

Če nismo dosegli popolne ali skoraj popolne citoredukcije, HIPEC ne more nadomestiti nepopolne kirurgije. To je klinično pomembno, ker se v večini raziskav kot najmočnejši napovedni dejavnik izida pojavlja popolnost citoredukcije, medtem ko je dodatna vrednost HIPEC odvisna od primarnega tumorja, protokola, trajanja perfuzije, izbranega citostatika in predhodne sistemske terapije (10, 14, 21, 23).

Primerjava indikacij in številčnih izidov

V preglednici Tabela 1 so zbrani ključni podatki o preživetju, selekciji bolnikov in kritični oceni metode po posameznih skupinah bolezni.

Posamezne indikacije

Psevdomiksom peritoneja

Psevdomiksom peritoneja je redka peritonealna maligna bolezen, najpogosteje povezana z mucinoznim tumorjem slepiča. V primerjavi z večino drugih peritonealnih metastaz je pogosto omejen in počasi rastoč, zato je agresivno lokalno zdravljenje najbolj utemeljeno prav pri tej bolezni. Pri PMP slepiča je bila popolna CRK (CC-0) v kombinaciji s HIPEC povezana s 5-letnim celotnim preživetjem 85 % in 10-letnim celotnim preživetjem 75 % (7, 48).

Kritično je treba poudariti, da rezultat tudi pri PMP ni odvisen samo od HIPEC, temveč predvsem od popolnosti citoredukcije in histološkega podtipa. Peritonealna mucinozna karcinomatoza ima slabšo prognozo kot difuzna peritonealna adenomucinoza ali hibridne oblike. Če ni mogoče doseči CC-0 ali CC-1, se lahko pri izbranih bolnikih izvede kirurško čim bolj obsežna odstranitev tumorja, vendar so rezultati slabši kot pri popolni citoredukciji (7, 49).

Kolorektalni rak

Kolorektalni rak je ena najpogostejših indikacij za razmislek o CRK in HIPEC. Sinhrono peritonealne metastaze so prisotne pri približno 6–7 % bolnikov s kolorektalnim rakom, skoraj polovica teh bolnikov pa ima peritonej kot edino mesto metastatske bolezni (9–11, 50).

Pri bolnikih, zdravljenih samo paliativno, so peritonealne metastaze kolorektalnega raka povezane s slabšim preživetjem kot metastaze v jetrih ali pljuči: mediano OS je 16,3 meseca pri peritonealnih metastazah, 19,1 meseca pri izoliranih jetrnih metastazah in 24,6 meseca pri izoliranih pljučnih metastazah (13, 51).

Randomizirana raziskava Verwaala in sod. je že leta 2003 pokazala pomembno izboljšanje preživetja pri bolnikih, zdravljenih s CRK in HIPEC, v primerjavi s sistemsko kemoterapijo in paliativno kirurgijo (8). Kasnejše multicentrične analize so poročale o medianem OS okoli 40 mesecev, kadar je bila dosežena makroskopsko popolna resekcija (9, 11, 12).

Najpomembnejša sodobna raziskava za kritično presojo HIPEC pri kolorektalnem raku je PRODIGE 7. V raziskavo je bilo vključenih 265 bolnikov, 133 v skupino CRK + HIPEC in 132 v skupino samo CRK. Vključeni so bili bolniki s PCI ≤ 25, WHO zmogljivostjo 0 ali 1, normalno jetrno funkcijo in ustrezno hematološko funkcijo. HIPEC je temeljil na oksaliplatinu in je trajal 30 minut. Mediano OS

Tabela 1: Primerjava indikacij, izida zdravljenja in selekcije bolnikov pri peritonektomiji in HIPEC
Table 1: Comparison of indications, treatment outcomes and patient selection for peritonectomy and HIPEC

Bolezen / skupina	Ključni podatki o preživetju	Izbor bolnikov / pragovi	Kritična ocena
Pseudomiksom peritoneja (PMP)	CC-0 + HIPEC ima 5-letno OS 85 % in 10-letno OS 75 %; širše se navaja 10-letno OS približno 70–80 % (7, 48)	Najboljši izidi pri CC-0/CC-1; pomemben je histološki podtip. PMCA ima slabšo prognozo kot DPAM ali hibridni tumorji (7).	CC-0 in CC-1 + HIPEC je zlati standard.
Kolorektalni rak	Pri paliativnem zdravljenju je mediano OS pri peritonealnih metastazah 16,3 meseca; v PRODIGE 7 je bilo OS 41,7 meseca pri CRK + HIPEC in 41,2 meseca pri sami CRK. Petletno je bilo v obeh skupinah približno 15 % bolnikov ocenjenih kot ozdravljenih (10, 13).	Sinhrona peritonealne metastaze so prisotne pri 6–7 % bolnikov s CRC; skoraj polovica jih ima samo peritonealne metastaze. Največja korist je pri nizkem PCI; navedeni pragovi se razlikujejo: PCI ≤ 10, ≤ 12, ≤ 13 ali do 20 (9, 10, 14–18).	CRK je temelj. Dodatek 30-minutnega oksaliplatinskega HIPEC po PRODIGE 7 ni dokazal koristi, zato HIPEC ni primeren pri vseh bolnikih.
Rak želodca	Sistemska zdravljenje pri peritonealnih metastazah običajno doseže OS približno 8–10 mesecev. Pri PCI ≤ 6 in CC-0 so opisane mediane OS nad 40 mesecev; v italijanski multicentrični raziskavi 40,7 meseca pri CC-0 proti 10,7 meseca pri nepopolni resekciji ter 44,3 meseca pri PCI ≤ 6 proti 13,4 meseca pri PCI > 6 (29, 32).	Najprimernejši so bolniki z omejeno peritonealno boleznijo, običajno PCI ≤ 6, brez razširjene sistemske bolezni in z realno možnostjo CC-0 (30–32).	Obetavno, vendar še brez dokončne potrditve v velikih randomiziranih raziskavah. Ne sme se uporabljati rutinsko pri obsežni bolezni.
GIST	Pred imatinibom je bilo preživetje pri metastatskem GIST 10–20 mesecev, 5-letno OS manj kot 10 % (44). Pri bolnikih z odgovorom ali stabilno boleznijo po imatinibu je bilo v španski retrospektivni primerjavi OS 87,6 meseca z imatinibom + CRK proti 59,9 meseca z imatinibom brez operacije (34).	Operacija je smiselna predvsem pri odgovoru ali stabilni bolezni po TKI; ne prej kot po 6 mesecih in praviloma ne pozneje kot po 2 letih od začetka TKI (45–47).	CRK ima lahko vlogo pri izbranih bolnikih, HIPEC pa nima jasno opredeljene vloge.
GEP-NET	Izid močno določata jetrna prizadetost in gradus tumorja (43).	Popolna resekcija je priporočena, kadar je izvedljiva. Tudi delna ima lahko korist, če se odstrani vsaj 70 % tumorske mase (40–42).	Vloga HIPEC ostaja pod vprašajem.

Legenda: DPAM: diseminirana peritonealna adenomucinoza, PMCA: peritonealna mucinozna karcinomatosa, TKI: inhibitor tirozinskih kinaz, GIST: gastrointestinalni stromalni tumorji, GEP-NET: gastroenteropankreatični nevroendokrini tumorji

je bilo 41,7 meseca v skupini CRK + HIPEC in 41,2 meseca v skupini samo CRK ($p = 0,99$). Preživetje brez ponovitve se ni pomembno razlikovalo, pet let po zdravljenju pa je bilo približno 15 % bolnikov v obeh skupinah ocenjenih kot ozdravljenih (8, 10).

Ti podatki kažejo, da je pri kolorektalnih peritonealnih metastazah temelj zdravljenja popolna CRK. Dodatek oksaliplatinskega HIPEC ni izboljšal preživetja, hkrati pa je bila 60-dnevna stopnja zapletov stopnje 3 ali več višja v skupini CRK + HIPEC kot v skupini samo CRK (26 % proti 15 %, $p = 0,035$).

Na 30. dan razlika ni bila statistično značilna, vendar je bilo zapletov stopnje 3 ali več numerično več pri CRK + HIPEC (42 % proti 32 %) (8, 10).

Kritična razlaga PRODIGE 7 ni, da je HIPEC pri kolorektalnem raku dokončno brez vrednosti, temveč da 30-minutni oksaliplatinški protokol po popolni CRK ni dokazal dodatne koristi. Pomembne omejitve so kratko trajanje perfuzije, predhodna izpostavljenost bolnikov oksaliplatinu in možnost rezistence ter neenotnost optimalnega HIPEC protokola. Odziv na lokalni oksaliplatin je lahko povezan s trajanjem izpostavljenosti, zato ostaja vprašanje drugačnih protokolov, na primer daljše perfuzije ali mitomicina C, odprto (23–25).

Tudi prag PCI ostaja predmet razprav. Različni avtorji so navajali največjo korist pri $PCI \leq 10$, drugi pri $PCI \leq 12$ ali ≤ 13 , nekateri pa kot zgornjo mejo navajajo PCI 20. Bolniki s $PCI > 20$ praviloma niso dobri kandidati za CRK z ali brez HIPEC, saj je preživetje slabše in verjetnost popolne citoredukcije manjša. Poleg številčne vrednosti PCI je treba oceniti tudi prizadetost tankega črevesa in število prizadetih regij (12, 14–20).

Profilaktični HIPEC pri visokorizičnem kolorektalnem raku za zdaj nima dovolj podpore za rutinsko uporabo. PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15 ni pokazal statistično značilne razlike v triletnem preživetju brez bolezni (DFS) med drugo operacijo z HIPEC in opazovanjem (44 % proti 53 %, $p = 0,82$). Podobno COLOPEC ni pokazal statistično značilne razlike v 18-mesečnem peritonealnem DFS med adjuvantnim HIPEC in standardnim zdravljenjem (80,9 % proti 76,2 %, $p = 0,28$) (26–27).

Rak želodca

Peritonealne metastaze pri raku želodca so pogoste in prognozično neugodne. Prisotne so pri približno 17 % novo diagnosticiranih bolnikov, pri stadiju III pa se lahko pojavijo do 40 % primerov. Pri sistemskem zdravljenju je mediano OS običajno približno 8–10 mesecev (28, 52, 53).

Pri skrbno izbranih bolnikih z omejeno peritonealno boleznijo so rezultati bistveno boljši. V francoski multicentrični raziskavi 159 bolnikov je bila popolna citoredukcija neodvisno povezana z daljšim preživetjem: mediano OS po CC-0 je bilo 15 mesecev, v celotni skupini pa 9,2 meseca; petletno OS po CC-0 je bilo 23 % (28, 29).

Najbolj izrazita korist je opisana pri nizkem PCI. Yonemura in sod. so pri 95 bolnikih pokazali, da je bil CC-0 dosežen pri 91 % bolnikov s $PCI \leq 6$, vendar samo pri 42 % bolnikov s $PCI \geq 7$ (28). Italijanska multicentrična raziskava pri sinhronih peritonealnih metastazah želodčnega raka je poročala o medianem OS 40,7 meseca po popolni citoredukciji proti 10,7 meseca po nepopolni resekciji ($p = 0,003$). Pri $PCI \leq 6$ je bilo mediano OS 44,3 meseca, pri $PCI > 6$ pa 13,4 meseca ($p = 0,005$) (32).

CYTO-CHIP, največja opazovalna študija na tem področju, je vključila 277 bolnikov iz 19 francoskih centrov. Pokazala je boljše OS in DFS pri CRK + HIPEC v primerjavi s samo CRK, brez pomembnega povečanja večje morbiditete in 90-dnevne smrtnosti. Vendar gre za opazovalno študijo z analizo prilagajanja na verjetnost izbire zdravljenja, zato ne predstavlja dokončne potrditve randomiziranih raziskav. Zato je treba zdravljenje omejiti na skrbno izbrane bolnike v izkušenih centrih (30).

Pri raku želodca je zato CRK + HIPEC utemeljen predvsem pri bolnikih z zelo omejeno peritonealno boleznijo, pričakovano CC-0 citoredukcijo, dobrim splošnim stanjem in ustreznim odgovorom na sistemsko zdravljenje. Pri obsežnem PCI, neodzivu na sistemsko zdravljenje ali agresivni biologiji tumorja je tveganje, da poseg povzroči veliko morbiditeto brez realne onkološke koristi, visoko (30–32).

Manj pogoste indikacije

Pri GIST je ključna sistemska tarčna terapija z imatinibom. Operacija ima lahko vlogo pri bolnikih z odgovorom ali stabilno boleznijo po TKI (45–47). V španski retrospektivni primerjavi je bilo mediano

OS 87,6 meseca pri kombinaciji imatiniba in CRK proti 59,9 meseca pri imatinibu brez operacije. HIPEC pri GIST nima jasno dokazane vloge (34).

Pri gastroenteropankreatičnih nevroendokrinih tumorjih (GEP-NET) so peritonealne metastaze prisotne pri približno 20 % bolnikov. Kirurška resekcija je smiselna, kadar je popolna resekcija izvedljiva; kadar ni, lahko nepopolna citoredukcija koristi, če je mogoče odstraniti vsaj 70 % tumorske mase. Vloga HIPEC ostaja pod vprašajem (35–36, 38–41).

Zapleti, tveganja in organizacijske zahteve

CRK + HIPEC je obsežen kirurško-onkološki poseg, zato so zapleti pričakovani in klinično pomembni. Najpogostejši zapleti vključujejo krvavitve, anastomotsko puščanje, intraabdominalne abscese, okužbe, ileus, respiratorne zaplete ter hemato-, hepato- in nefrotoksičnost, odvisno od uporabljenega citostatika. Posebej pri cisplatinških protokolih je opisana akutna ledvična okvara, tveganje pa narašča z obsegom operacije (4, 21, 37).

S povečanjem izkušenj in razvojem specializiranih centrov sta se morbiditeta in smrtnost zmanjšali ter postali primerljivi z drugimi velikimi gastrointestinalnimi onkološkimi operacijami. Kljub temu je francoska analiza 5562 bolnikov pokazala, da bi bilo več kot polovico pooperativnih smrti po CRK in HIPEC mogoče preprečiti. Ta podatek je pomemben, ker kaže, da uspeh metode ni odvisen samo od indikacije, temveč tudi od organizacije in izkušenj centra (21, 22).

V PRODIGE 7 je bila 30-dnevna stopnja zapletov stopnje 3 ali več 42 % pri CRK + HIPEC in 32 % pri sami CRK, brez statistično značilne razlike. Do 60. dne pa je bila razlika značilna: 26 % pri CRK + HIPEC proti 15 % pri CRK ($p = 0,035$). To potrjuje, da se pri HIPEC zapleti lahko pojavijo tudi kasneje in lahko odložijo nadaljevanje sistemskega zdravljenja (8, 10).

RAZPRAVA

CRK + HIPEC je ena najbolj intenzivnih oblik zdravljenja peritonealnih malignomov. Njena prednost je logična: peritonealna bolezen je lahko lokalno-regionalno omejena, sistemska terapija pa ima v peritoneju omejeno učinkovitost. Kljub temu se je treba izogniti nekritičnemu razumevanju HIPEC kot univerzalnega dodatka k kirurgiji. Dokazi kažejo, da je pri večini tumorjev najpomembnejši dejavnik popolna citoredukcija, medtem ko je dodatna vrednost HIPEC odvisna od histologije, protokola, trajanja perfuzije, izbranega citostatika in predhodnega sistemskega zdravljenja (10, 23–25).

Najboljši dokaz za to je kolorektalni rak. PRODIGE 7 je dokazal, da lahko popolna CRK doseže mediano OS nad 40 mesecev, kar je bistveno bolje od paliativnih rezultatov. Hkrati pa dodatek 30-minutnega oksaliplatinskega HIPEC ni izboljšal OS. Zato bi bilo napačno trditi, da je raziskava ovrgla CRK; dejansko je potrdila njen pomen. Prav tako bi bilo preveč poenostavljeno trditi, da je dokončno ovrgla vse oblike HIPEC; bolj pravilna interpretacija je, da ni dokazala koristi konkretnega oksaliplatinskega protokola v izbranem kliničnem kontekstu (10, 23).

Pri raku želodca so podatki bolj obetavni, vendar manj trdni. Razlike v preživetju pri PCI ≤ 6 in CC-0 so velike, vendar večinoma izhajajo iz retrospektivnih ali opazovalnih raziskav. Zato je treba CRK + HIPEC pri raku želodca razumeti kot možnost za zelo ozko skupino bolnikov, ne pa kot rutinski standard. Pri obsežnem PCI, neugodnem biološkem poteku, neodzivu na sistemsko zdravljenje ali nezmožnosti CC-0 je tveganje, da poseg povzroči veliko morbiditeto brez realne onkološke koristi (30, 32).

Pri PMP je položaj drugačen, ker je biologija bolezni pogosto bolj omejena in počasnejša. Zato je CRK + HIPEC najmočnejše utemeljena prav pri PMP, kjer so 10-letna preživetja 70–80 % bistveno boljša kot pri večini drugih peritonealnih malignomov (7).

Pri manj pogostih prebavnih tumorjih je treba biti še posebej previden. Pri GIST in GEP-NET je vloga sistemskega oziroma biološkega zdravljenja pogosto pomembnejša od HIPEC, operacija pa mora biti strogo individualizirana (34–36).

CRK z ali brez HIPEC naj se izvaja izključno v visoko specializiranih centrih za peritonealne malignome, kjer so na voljo izkušen abdominalni onkološki kirurg, anesteziološka ekipa, internistični onkolog, radiolog, patolog, intenzivna terapija, perioperativna prehranska podpora in strukturirano spremljanje zapletov. Obseg posega in možnost zapletov zahtevata center z zadostnim letnim obsegom primerov in jasno oblikovanim multidisciplinarnim konzilijem (21, 22).

Zdravljenje je smiselno pri bolnikih z omejeno peritonealno boleznijo, dobrim splošnim stanjem, brez nenadzorovane ekstraperitonealne bolezni in z realno možnostjo doseganja CC-0 oziroma pri PMP vsaj CC-1. Pri kolorektalnem raku je CRK temelj pri nizkem PCI; dodatek HIPEC naj bo selektiven. Pri raku želodca naj se o CRK + HIPEC razmišlja predvsem pri $PCI \leq 6$ in pričakovani CC-0. Pri PMP je CRK + HIPEC zlati standard, če je bolnik operabilen in je popolna ali skoraj popolna citoredukcija izvedljiva (7, 10, 14, 30–32).

Odločitev moramo sprejeti na multidisciplinarnem konziliju po natančni radiološki oceni, oceni PCI, presoji biologije tumorja, odgovora na sistemsko zdravljenje in operabilnosti. Bolnika je treba pred posegom jasno sezniniti, da je korist odvisna predvsem od možnosti popolne citoredukcije in da HIPEC ni zagotovilo za ozdravitev. Po posegu je potrebno strukturirano pooperativno spremljanje, zgodnje prepoznavanje zapletov in pravočasno nadaljevanje indiciranega sistemskega zdravljenja.

ZAKLJUČEK

CRK in HIPEC sta pomembno spremenila zdravljenje izbranih bolnikov s peritonealnimi malignomi, vendar nista primerni za vse bolnike s peritonealnimi metastazami. Najmočnejša indikacija ostaja psevdomiksom peritoneja, kjer CRK + HIPEC dosega 10-letno celokupno preživetje približno 70–80 %. Pri kolorektalnem raku je popolna CRK ključna, dodatek oksaliplatinskega HIPEC po PRODIGE 7 pa ni izboljšal preživetja. Pri raku želodca je metoda smiselna samo pri zelo izbranih bolnikih, zlasti pri $PCI \leq 6$ in izvedljivi CC-0 citoredukciji.

Zdravljenje mora potekati v specializiranih centrih, po multidisciplinarni presoji in z jasno opredeljenim ciljem, in sicer popolna odstranitev makroskopske bolezni. Kadar popolna citoredukcija ni realno dosegljiva, je korist agresivnega pristopa vprašljiva, tveganje zapletov pa visoko. Kritična uporaba metode pomeni, da CRK z ali brez HIPEC uporabimo takrat, ko ima bolnik zaradi biologije tumorja, omejenega PCI in operabilnosti realno možnost dolgoročnega preživetja, ne pa zgolj zato, ker so peritonealne metastaze prisotne.

Reference

1. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(1):18-28.
2. Sánchez-Hidalgo JM, Rodríguez-Ortiz L, Arjona-Sánchez Á, et al. Colorectal peritoneal metastases: optimal management review. *World J Gastroenterol* 2019;25(27):3484-3502.
3. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221(1):29-42.
4. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol* 2008;98(4):242-246.
5. Elias D, Antoun S, Goharin A, et al. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig* 2000;1(5):431-439.
6. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-374.
7. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2449-2456.
8. 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(20):3737-3743.
9. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28(1):63-68.
10. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):256-266.
11. Glehen O, Kwiakowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3284-3292.
12. Goéré D, Malka D, Tzanis D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013;257(6):1065-1071.
13. Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the ARCAD database. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1709-1719.
14. Turaga K, Levine E, Barone R, et al. Consensus guidelines from the American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of HIPEC in colorectal cancer patients in the United States. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1501-1505.
15. Yan TD, Chu F, Links M, et al. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1119-1124.
16. da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006;203(6):878-886.
17. Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with HIPEC: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(2):148-154.
18. Van Sweringen HL, Hanseman DJ, Ahmad SA, et al. Predictors of survival in patients with high-grade peritoneal metastases undergoing cytoreductive surgery and HIPEC. *Surgery* 2012;152(4):617-625.
19. Benizri EL, Bernard JL, Rahili A, et al. Small bowel involvement is a prognostic factor in colorectal carcinomatosis treated with complete cytoreductive surgery plus HIPEC. *World J Surg Oncol* 2012;10:56.
20. Elias D, Mariani A, Cloutier AS, et al. Modified selection criteria for complete cytoreductive surgery plus HIPEC based on PCI and small bowel involvement for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(11):1467-1473.
21. Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC still be regarded as a highly morbid procedure? *Ann Surg* 2009;249(6):900-907.
22. Houzé-Laroye C, Glehen O, Sgarbura O, et al. Half of postoperative deaths after cytoreductive surgery and HIPEC could be preventable: a French root cause analysis on 5562 patients. *Ann Surg* 2021;274(5):797-804.
23. Cashin P, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal and appendiceal peritoneal metastases: lessons learned from PRODIGE 7. *J Gastrointest Oncol* 2021;12(Suppl 1):S120-S128.
24. Kirstein MN, Root SA, Moore MM, et al. Exposure-response relationships for oxaliplatin-treated colon cancer cells. *Anticancer Drugs* 2008;19(1):37-44.
25. Lemoine L, Thijssen E, Carleer R, et al. Body surface area-based vs concentration-based perioperative intraperitoneal chemotherapy after optimal cytoreductive surgery in colorectal peritoneal surface malignancy treatment: COBOX trial. *J Surg Oncol* 2019;119(8):999-10010.
26. Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus HIPEC versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1147-1154.
27. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al. Adjuvant HIPEC in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(10):761-770.
28. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2(2):85-97.
29. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2370-2377.
30. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive surgery with or without HIPEC for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2019;37(23):2028-2040.
31. Coccolini F, Catena F, Glehen O, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off: systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(7):911-919.
32. Marano L, Marrelli D, Sammartino P, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC for gastric cancer with synchronous peritoneal metastases: multicenter study of Italian Peritoneal Surface Malignancies Oncoteam-S.I.C.O. *Ann Surg Oncol* 2021;28(13):9060-9070.

33. Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, et al. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and HIPEC in a single specialized center in Japan. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1147-1152.
34. Rubió-Casadevall J, Martínez-Trufero J, García-Albeniz X, et al. Role of surgery in patients with recurrent, metastatic, or unresectable locally advanced gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: retrospective analysis of GEIS. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9):2948-2957.
35. Kianmanesh R, Ruzsniwski P, Rindi G, et al. ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010;91(4):333-340.
36. Benhaim L, Faron M, Hadoux J, et al. Long-term results after surgical resection of peritoneal metastasis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2021;111(6):599-608.
37. Liesenfeld LF, Quiring E, AlSaeedi M, et al. Extensive peritonectomy is an independent risk factor for cisplatin HIPEC-induced acute kidney injury. *Ann Surg Oncol* 2023;30(5):2646-2656.
38. Chicago Consensus Working Group. The Chicago consensus on peritoneal surface malignancies: management of neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2020;27(6):1788-1792.
39. Chicago Consensus Working Group. The Chicago consensus on peritoneal surface malignancies: management of neuroendocrine tumors. *Cancer* 2020;126(11):2561-2565.
40. Wonn SM, Limbach KE, Pommier SJ, et al. Outcomes of cytoreductive operations for peritoneal carcinomatosis with or without liver cytoreduction in patients with small bowel neuroendocrine tumors. *Surgery* 2021;169(1):168-174.
41. Woltering EA, Voros BA, Beyer DT, et al. Aggressive surgical approach to the management of neuroendocrine tumors: a report of 1,000 surgical cytoreductions by a single institution. *J Am Coll Surg* 2017;224(4):434-447.
42. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: what is the optimal strategy? *Surgery* 2016;159(1):320-333.
43. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, et al. Endocrine tumors of the ileum: factors correlated with survival. *Neuroendocrinology* 2006;83(5-6):380-386.
44. Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F, et al. Surgery after treatment with imatinib and/or sunitinib in patients with metastasized gastrointestinal stromal tumors: is it worthwhile? *World J Surg Oncol* 2012;10:111.
45. Bonvalot S, Eldweny H, Péchoux CL, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1596-1603.
46. Mussi C, Ronellenfitch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients?. *Ann Oncol* 2010;21(2):403-408.
47. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol* 2008;98(1):27-33.
48. Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(1):11-35.
49. Moran BJ, Tzivanakis A. The concept of "obstruction-free survival" as an outcome measure in advanced colorectal cancer management. *Pleura Peritoneum* 2018;3(1):20180101.
50. Alexandrescu ST, Anastase DT, Grigorie RT, et al. Influence of the primary tumor location on the pattern of synchronous metastatic spread in patients with stage IV colorectal carcinoma, according to the 8th edition of the AJCC Staging System. *J Gastrointest Liver Dis* 2020;29(4):561-568.
51. Rosa F, Galiandro F, Ricci R, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal metastases: analysis of short- and long-term outcomes. *Langenbecks Arch Surg* 2021;406(8):2797-2805.
52. Gretscher S, Siegel R, Estévez-Schwarz L, et al. Surgical strategies for gastric cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2006;93(12):1530-1535.
53. Roviello F, Caruso S, Neri A, et al. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(12):1309-1316.