

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

<<ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ>>

**Η Κυτταρομειωτική Χειρουργική και η Υπέρθερμη  
Ενδοπεριτοναϊκή Χημειοθεραπεία στην αντιμετώπιση της  
περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης. Η εμπειρία ενός Ευρωπαϊκά  
αναγνωρισμένου κέντρου.**

**ΚΟΠΑΝΑΚΗ ΝΙΚΟΛΑΟΥ**

ΓΕΝΙΚΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ, PhD

Επιβλέπων Καθηγητής κ. Βώρος Διονύσιος

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ

Νοέμβριος 2018

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον τ.Διευθυντή  
της Α' Χειρουργικής Κλινικής του ΕΑΝΠ 'Μεταξά',  
κ.Ιωάννη Σπηλιώτη,  
χωρίς το όραμα και την επιμονή του οποίου  
δεν θα ήταν εφικτή η Διπλωματική Εργασία αυτή.

## **Πίνακας περιεχομένων**

|                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.Εισαγωγή.....</b>                                    | <b>1</b>  |
| 1.1 Γενικά.....                                           | 1         |
| 1.2 Φυσιοπαθολογία της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης.....   | 2         |
| 1.3 Ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία.....                   | 3         |
| 1.4 Κυτταρομειωτική χειρουργική.....                      | 4         |
| 1.5 Υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC)..... | 6         |
| 1.5.1 Ανοιχτή μέθοδος.....                                | 6         |
| 1.5.2 Κλειστή μέθοδος.....                                | 7         |
| 1.5.3 Επιλογή των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.....        | 7         |
| 1.5.4 Επιλογή ασθενών.....                                | 8         |
| 1.6 HIPEC και ψευδομύξωμα του περιτοναίου.....            | 9         |
| 1.7 HIPEC και μεσοθηλίωμα του περιτοναίου.....            | 9         |
| 1.8 HIPEC και κολο-ορθικός καρκίνος.....                  | 10        |
| 1.9 HIPEC και νεοπλάσματα ωοθηκών.....                    | 10        |
| 1.10 HIPEC και νεοπλάσματα στομάχου.....                  | 11        |
| <br>                                                      |           |
| <b>2. Σκοπός.....</b>                                     | <b>11</b> |
| <b>3. Υλικό και Μέθοδοι.....</b>                          | <b>11</b> |
| <b>4. Αποτελέσματα.....</b>                               | <b>13</b> |
| <b>5. Συζήτηση.....</b>                                   | <b>18</b> |

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.1 Ασθενείς με ψευδομύξωμα και μεσοθηλίωμα του περιτοναίου..... | 19        |
| 5.2 Ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο.....                         | 19        |
| 5.3 Ασθενείς με νεοπλάσματα ωοθηκών.....                         | 20        |
| 5.4 Ασθενείς με νεοπλάσματα στομάχου.....                        | 20        |
| 5.5 Νοσηρότητα-Θνητότητα.....                                    | 20        |
| 5.5.1 Επιπλοκές του γαστρεντερικού συστήματος.....               | 21        |
| 5.5.2 Επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος.....                | 22        |
| 5.5.3 Αιματολογικές-Νεφρολογικές επιπλοκές.....                  | 22        |
| 5.5.4 HIPECστα εξειδικευμένα κέντρα.....                         | 23        |
| 5.5.5 Ανάγκη για νοσηλεία στην ΜΕΘ.....                          | 23        |
| 5.5.6 HIPEC και συνθήκες ασφαλείας.....                          | 24        |
| 5.5.7 Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και HIPEC. Υπάρχει ελίδα;.....   | 27        |
| <b>6. Περίληψη.....</b>                                          | <b>28</b> |
| <b>7. Abstract.....</b>                                          | <b>31</b> |
| <b>8.Βιβλιογραφία.....</b>                                       | <b>33</b> |

## **1.Εισαγωγή**

### **1.1Γενικά**

Αρκετά νεοπλάσματα του γαστρεντερικού καθώς και του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος έχουν τη δυνατότητα διασποράς και ανάπτυξης στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η εξέλιξη αυτή στη φυσική πορεία της νεοπλασματικής νόσου συνδέεται με κακή πρόγνωση και σηματοδοτεί την εξάπλωση της ασθένειας, πέραν πάσχοντος αρχικά οργάνου. Οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται τελικού σταδίου, αφού η συστηματική χημειοθεραπεία δεν προσφέρει παρά ελάχιστα στη συνολική επιβίωση αυτών.

Σε ποσοστό 10-35% των ασθενών με υποτροπιάζοντα κόλο-ορθικό καρκίνο και στο 50% των ασθενών με υποτροπιάζοντα γαστρικό καρκίνο, η υποτροπή περιορίζεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι ασθενείς αυτοί καταλήγουν από επιπλοκές λόγω τοπικο-περιοχικής εξάπλωσης της νόσου. Παρόμοια φυσική εξέλιξη παρουσιάζουν και οι γυναίκες που πάσχουν από επιθηλιακό καρκίνωμα των ωοθηκών και σχεδόν πάντα καταλήγουν με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση (ΠΚ) η οποία αποτελεί και την τελική αιτία θανάτου.

Περίπου το 15% των ασθενών με κόλο-ορθικό καρκίνο και το 40% των ασθενών με καρκίνο στομάχου σταδίου II-III, εμφανίζουν σύγχρονη περιτοναϊκή καρκινωμάτωση με τη διάγνωση της νόσου. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών είναι ιδιαίτερη, αφού τις περισσότερες φορές μόνο παρακαμπτήριες επεμβάσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν. Δυστυχώς η προεγχειρητική διάγνωση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης είναι πολύ δύσκολη. Βασίζεται κυρίως στην αξονική και μαγνητική τομογραφία, εξετάσεις που παρουσιάζουν όμως χαμηλή ευαισθησία για μικρού μεγέθους περιτοναϊκές βλάβες. Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της ΠΚ είναι η διαγνωστική λαπαροτομία ή λαπαροσκόπηση<sup>4</sup>.

## 1.2 Φυσιοπαθολογία της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης

Έχουν περιγραφεί 4 τρόποι διασποράς της καρκινικής νόσου στο περιτόναιο<sup>5,6</sup>.

α) Κατά συνέχεια ιστού είναι ο ένας από αυτούς. Τα καρκινικά κύτταρα μεταναστεύουν σε γειτονικούς ιστούς που βρίσκονται σε άμεση επαφή ή μέσω συνδέσμων και μέσων. Τα νεοπλάσματα του στομάχου, του παχέος εντέρου και του παγκρέατος δίνουν περιτοναϊκές μεταστάσεις με τον τρόπο αυτό<sup>7</sup>.

β) Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αποκολληθούν από τον αρχικό όγκο και να εμφυτευθούν σε οποιοδήποτε σημείο του περιτοναίου. Οι συνήθεις θέσεις όπου γίνεται η εμφύτευση επηρεάζονται από τη βαρύτητα και από την αρνητική πίεση στους υποδιαφραγματικούς χώρους, λόγω των αναπνευστικών κινήσεων<sup>5</sup>. Η κυκλοφορία του ενδοπεριτοναϊκού υγρού και του ασκίτη, παίζει επιπλέον σημαντικό ρόλο στην εναπόθεση των ελεύθερων καρκινικών κυττάρων. Οι εναποθέσεις αυτές έχουν την εικόνα οζιδίων ή πλακών, που μπορεί να ανιχνευθούν στην αξονική τομογραφία σαν παχύνσεις του περιτοναίου.

γ) Μέσω των λεμφαγγείων που ανευρίσκονται στο μεσεντέριο και στους συνδέσμους, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να εξαπλωθούν στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Είναι μία πιο σπάνια οδός διασποράς και συναντάται κυρίως στα non-Hodgkin λεμφώματα. Εμφανίζονται σαν στρογγυλές μάζες στο μεσεντέριο και παρεκτοπίζουν τις εντερικές έλικες<sup>8</sup>.

δ) Τέλος, μέσω της αιματογενούς διασποράς, μπορούν να δώσουν περιτοναϊκές μεταστάσεις, νεοπλάσματα μαστού, πνεύμονα και μελανώματα.

Οι ασθενείς με περιτοναϊκές μεταστάσεις χαρακτηρίζονται ως ασθενείς τελικού σταδίου, αφού δεν υπήρχε μέχρι πριν λίγα χρόνια κάποιος αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης της νόσου. Η μόνη θεραπευτική επιλογή ήταν η συστηματική χημειοθεραπεία η οποία όμως παρουσιάζει φτωχά αποτελέσματα. Κύρια αιτία είναι η μεγάλη επιφάνεια του περιτοναίου σε συνδυασμό με την πτωχή αιμάτωση που το χαρακτηρίζει<sup>9</sup>. Η αδυναμία εκρίζωσης της περιτοναϊκής νόσου συνδυάζεται και με τις παρενέργειες της

συστηματικής χημειοθεραπείας όπως ναυτία, υπερέμεση, αλωπεκία, κόπωση και αλλαγές στη γεύση<sup>10</sup>.

### 1.3 Ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία

Ο J.Spratt, πρώτος το 1979, χρησιμοποίησε την υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία για να θεραπεύσει έναν ασθενή που έπασχε από ψευδομύζωμα του περιτοναίου. Από τότε έχουν γίνει σημαντικά βήματα για την εξέλιξη της χρήσης της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας (HIPEC), κυρίως χάρη στον P.Sugarbaker, ο οποίος ακόμα εργάζεται στο Washington Cancer Institute<sup>11</sup>.

Με την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων μπορούμε να επιτύχουμε υψηλή συγκέντρωση αυτών στην περιτοναϊκή κοιλότητα, διατηρώντας χαμηλή την συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο αυτό παίζει ο φραγμός περιτοναίου-πλάσματος ο οποίος διατηρεί ένα διαρκώς χαμηλό ρυθμό μετακίνησης των ουσιών από το περιτόναιο στο πλάσμα<sup>12</sup>. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης της χημειοθεραπείας αποτελεί το γεγονός ότι η φλεβική αποχέτευση του αίματος από το περιτόναιο γίνεται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, γεγονός που συμβάλει στην έκθεση του ηπατικού παρεγχύματος που συχνά προβάλλεται από δευτεροπαθείς εναποθέσεις καρκινικής νόσου σε υψηλές θεραπευτικές δόσεις φαρμακοθεραπείας. Τέλος, μέσω της λεμφικής αποχέτευσης στο λεμφαδενικό σύστημα αναπτύσσονται υψηλότερες συγκεντρώσεις χημειοθεραπείας<sup>13</sup>.

Ένα από τα μειονεκτήματα της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης της χημειοθεραπείας είναι η μειωμένη διείσδυση του φαρμάκου στους ιστούς. Η διείσδυση αυτή υπολογίζεται στα 3-5 χιλ, αν και πιθανά πρόκειται για υπερεκτιμημένη μέτρηση. Αυτός είναι και ο λόγος που η HIPEC συνδυάζεται πάντα με εκτεταμένες κυτταρομειωτικές επεμβάσεις με σκοπό την ελαχιστοποίηση της υπολειπόμενης νόσου<sup>14</sup>.

Η προσθήκη της υπερθερμίας έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με διαφορετικούς μηχανισμούς. Αρχικά

υπάρχουν πολλές πειραματικές μελέτες που αποδεικνύουν την κυτταροτοξική δράση της υπερθερμίας στα νεοπλασματικά κύτταρα<sup>15</sup>. Φαίνεται ότι η αυξημένη θερμοκρασία επιδρά στη σύνθεση του RNA και προκαλεί αναστολή των μιτώσεων σε καρκινικά και μη κύτταρα. Επιπλέον επιδρά στα λυσοσώματα και στα ένζυμα τους, αποκλειστικά στα νεοπλασματικά κύτταρα, καθιστώντας τα τελευταία πολύ ευαίσθητα στη δράση της. Επίσης έχει βρεθεί ότι η μικροκυκλοφορία στα κύτταρα αυτά μειώνεται αισθητά ή και σταματάει εντελώς στις αυξημένες θερμοκρασίες, αντίθετα απ'ότι συμβαίνει στους φυσιολογικούς ιστούς<sup>16</sup>.

Επιπλέον, η υπερθερμία ενισχύει την κυτταροτοξική δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, αυξάνοντας τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των νεοπλασματικών κυττάρων και διευκολύνοντας την διείσδυση τους στο εσωτερικό αυτών. Υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να υποστηρίξουν ότι δημιουργείται μια μεταβολή στον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων, πράγμα που προκαλεί αλλαγή στην φαρμακοκινητική των φαρμάκων αυτών με αποτέλεσμα την αυξημένη κυτταροτοξική τους δράση. Τέλος, φαίνεται ότι η αυξημένη θερμοκρασία προκαλεί μεγαλύτερο βαθμό διείσδυσης της χημειοθεραπείας στους ιστούς<sup>17</sup>.

#### 1.4 Κυτταρομειωτική χειρουργική

Η εκτεταμένη κυτταρομειωτική χειρουργική (CRS), αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχή εφαρμογή της HIPEC. Σκοπός της είναι η εξάλειψη του ορατού καρκινικού φορτίου ή τουλάχιστον η εναπομείνασα νόσος να έχει μέγεθος μικρότερο των 2,5χιλιοστών. Πρόκειται για μια πολυσύνθετη επέμβαση που μπορεί να περιλαμβάνει εκτομές πολλαπλών οργάνων, όπως το τοιχωματικό περιτόναιο, τη χοληδόχο κύστη, το επίπλουν, το σπλήνα, το λεπτό ή παχύ έντερο, το στομάχι, τις ωοθήκες, την ουροδόχο κύστη καθώς και την επιφάνεια του ήπατος.

Η έκταση της περιτοναϊκής νεοπλασματικής νόσου υπολογίζεται με το δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (ΔΠΚ ή PCI-Peritoneal Cancer Index), που είναι ένας συνδυασμός βαθμολογίας που αφορά το μέγεθος των βλαβών



και την ανατομική περιοχή της κοιλίας που έχει προσβληθεί (σχ.1). Σκοπός της κυτταρομείωσης και απαραίτητη προϋπόθεση για την HIPEC είναι η εξάλειψη της μακροσκοπικά ορατής νόσου (CC-0/1, Completeness of cytoreduction score ή Δείκτης κυτταρομείωσης ΔΚ-0/1) (σχ.2)



**Σχ 1.** Δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης

| <b>Δείκτης κυτταρομείωσης (ΔΚ)</b> |                    |                |             |
|------------------------------------|--------------------|----------------|-------------|
| <b>ΔΚ-0</b>                        | <b>ΔΚ-1</b>        | <b>ΔΚ-2</b>    | <b>ΔΚ-3</b> |
| Απουσία νόσου                      | Νόσος μέχρι 0,25εκ | 0,25 έως 2,5εκ | >2,5εκ      |

**Σχ 2.** Δείκτης κυτταρομείωσης (ΔΚ)

### 1.5 Υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC)

Αν επιτευχθεί ο στόχος για κυτταρομείωση ΔΚ-0/1 ή CC-0/1, η μέθοδος HIPEC μπορεί να ακολουθήσει. Σκοπός της είναι:

1. Η χρονικά επαρκής επαφή των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με το περιτόναιο
2. Η πλήρης διαβροχή της περιτοναϊκής κοιλότητας με το φαρμακευτικό διάλυμα
3. Η επαρκής διείσδυση των φαρμάκων στους ιστούς<sup>18</sup>.

Συνήθως οι αναστομώσεις του γαστρεντερικού συστήματος εκτελούνται μετά την HIPEC, υπάρχουν όμως και πολλοί χειρουργοί που τις ολοκληρώνουν μετά το πέρας της κυτταρομείωσης, αφού δεν έχει αποδειχθεί ότι η διαβροχή αυτών με το υπέρθερμο διάλυμα χημειοθεραπείας, αυξάνει τον αριθμό των διαφυγών<sup>19</sup>.

Το διάλυμα με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ετοιμάζεται στο φαρμακείο του νοσοκομείου και μεταφέρεται στο χειρουργείο σε ειδική συσκευασία. Πριν τη χορήγηση των φαρμάκων διασταυρώνεται ξανά το όνομα του ασθενή, το είδος του φαρμάκου και η απαιτούμενη δοσολογία. Η χορήγηση μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: την ανοιχτή ή την κλειστή μέθοδο.

#### 1.5.1 Ανοιχτή μέθοδος

Η ανοιχτή μέθοδος ονομάζεται αλλιώς και τεχνική Coliseum, όπως την περιέγραψε για πρώτη φορά ο Paul Sugarbaker<sup>20</sup>. Όταν ολοκληρωθεί η κυτταρομείωση τοποθετούνται στην ανοιχτή περιτοναϊκή κοιλότητα καθετήρες που συνδέονται με την αντλία που θερμαίνει και κυκλοφορεί το υπέρθερμο διάλυμα. Ένας είναι συνήθως ο καθετήρας που εισάγει το διάλυμα και 3 ή περισσότεροι αναρροφούν το υγρό από την κοιλιά. Το δέρμα περιμετρικά της τομής αναρτάται σε ένα αυτόματο άγκιστρο, τύπου Thompson και μια μεμβράνη από πλαστικό καλύπτει το άνοιγμα αφήνοντας χώρο μόνο για να περνάει το χέρι του χειρουργού. Το μηχάνημα της HIPEC θερμαίνει το χημειοθεραπευτικό διάλυμα στους 43-45°C, έτσι ώστε να φτάνει στην περιτοναϊκή κοιλότητα τους 41-43°C. Ειδικά θερμόμετρα τοποθετημένα στο

χειρουργικό πεδίο καταγράφουν συνεχώς τη θερμοκρασία εισαγωγής και απομάκρυνσης του διαλύματος. Ο χειρουργός με το χέρι του αναδεύει το υγρό με τη χημειοθεραπεία και φροντίζει να διαβραχεί ολόκληρη η περιτοναϊκή κοιλότητα.

Το κυριότερο πλεονέκτημα της ανοιχτής μεθόδου είναι ότι η θερμοκρασία διανέμεται ομοιόμορφα στην περιτοναϊκή κοιλότητα και το διάλυμα έρχεται σε επαφή με κάθε σημείο του περιτοναίου. Από την άλλη πλευρά όμως, είναι πιο δύσκολο να επιτευχθεί αρχικά η επιθυμητή θερμοκρασία, αφού υπάρχουν πολλές απώλειες, αλλά είναι και υπαρκτός ο κίνδυνος έκθεσης του προσωπικού του χειρουργείου στη χημειοθεραπεία<sup>20</sup>.

#### 1.5.2 Κλειστή μέθοδος

Στην κλειστή μέθοδο, το κοιλιακό τραύμα συγκλείεται προσωρινά ή μόνιμα ( ανάλογα με το αν οι αναστομώσεις πραγματοποιούνται πριν ή μετά την HIPEC). Οι καθετήρες εισέρχονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα είτε διαμέσου του χειρουργικού τραύματος είτε μέσω τομών που δημιουργούνται στο κοιλιακό τοίχωμα. Συνήθως δύο καθετήρες μεταφέρουν το διάλυμα προς την κοιλιά και άλλοι δύο το απομακρύνουν. Θερμόμετρα μετρούν συνεχώς τη θερμοκρασία εισαγωγής και εξόδου του υγρού και το μηχάνημα φροντίζει τη διατήρηση του στους 41-43°C .Μεγαλύτερη ποσότητα χημειοθεραπευτικού διαλύματος απαιτείται στη μέθοδο αυτή και μεγαλύτερες πιέσεις αναπτύσσονται ενδοπεριτοναϊκά<sup>20</sup>. Το πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η άμεση επίτευξη της επιθυμητής θερμοκρασίας και η εύκολη διατήρηση της σε σταθερό επίπεδο, λόγω των ελάχιστων απωλειών στο περιβάλλον. Ο κίνδυνος έκθεσης του προσωπικού στη χημειοθεραπεία , είναι δε, ελάχιστος. Το μειονέκτημα είναι ότι δεν επιτυγχάνεται ομοιογενής κατανομή του θεραπευτικού διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα

#### 1.5.3 Επιλογή των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων

Η επιλογή των φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην HIPEC. Πρέπει αρχικώς να μην παρουσιάζουν σοβαρή τοπική τοξικότητα στους ιστούς με τους οποίους έρχονται σε επαφή.

Επιπλέον, πρέπει να έχουν τεκμηριωμένη κυτταροστατική δράση εναντίον των νεοπλασματικών κυττάρων της κακοήθειας η οποία αντιμετωπίζεται. Φάρμακα τα οποία πρέπει να μεταβολισθούν στην ενεργή τους μορφή στην συστηματική κυκλοφορία, δεν είναι κατάλληλα για ενδοπεριτοναϊκή χρήση<sup>17</sup>. Επειδή ένα μέρος της χημειοθεραπείας θα περάσει στη συστηματική κυκλοφορία και θα προκαλέσει παρενέργειες, ακριβώς όπως και στη συστηματική χημειοθεραπεία, έχει γίνει προσπάθεια να τιτλοποιηθούν οι δοσολογίες των φαρμάκων ανάλογα με την επιφάνεια σώματος και το είδος της θεραπείας. Το ίδιο συμβαίνει και για το διάλυμα που θα χρησιμοποιηθεί ως 'φορέας' της χημειοθεραπείας και το οποίο υπολογίζεται συνήθως από 1,5 έως 2L/m<sup>2</sup>(<sup>21,22</sup>). Οι περισσότεροι συγγραφείς προτιμούν διαλύματα dextrose 1,5-5% αλλά και φυσιολογικός ορός χρησιμοποιείται από αρκετούς<sup>23</sup>. Η δοσολογία προσαρμόζεται σε ειδικές καταστάσεις, όπως σε ασθενείς άνω των 60 ετών ή ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε πολλαπλές σειρές συστηματικής χημειοθεραπείας ή που έχουν υποβληθεί σε ακτινοβολίες και έχει επηρεαστεί ο μυελός των οστών<sup>19</sup>.

#### 1.5.4 Επιλογή ασθενών

Σημαντικό ρόλο παίζει η επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε κυτταρομείωση και HIPEC (CRS+HIPEC), τόσο για το κλινικό όσο και για το ογκολογικό αποτέλεσμα. Για το λόγο αυτό, ο προεγχειρητικός έλεγχος περιλαμβάνει την κλινική εξέταση, τον πλήρη αιματολογικό έλεγχο, τη μέτρηση καρκινικών δεικτών (CA19-9, CEA, CA125, CA72-4), τις αξονικές τομογραφίες θώρακα, κοιλίας και λεκάνης με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό και την ενδοσκόπηση του πεπτικού. Σε κάποιες περιπτώσεις ο έλεγχος συμπληρώνεται με τη διενέργεια υπερήχων, μαγνητικής τομογραφίας και PET Scan<sup>24</sup>. Συγγραφείς αναφέρουν ότι ο προεγχειρητικός υπολογισμός του δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (ΔΠΚ) δεν συμπίπτει με τον διεγχειρητικό<sup>25</sup>. Για το λόγο αυτό προτείνεται σαν συμπληρωματική εξέταση η διαγνωστική λαπαροσκόπηση σε ειδικές περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα η καρκινωμάτωση από γαστρικό καρκίνο<sup>26</sup>.

Σε κάθε περίπτωση όμως, το είδος του πρωτοπαθούς όγκου σε συνδυασμό με τον προεγχειρητικό ΔΠΚ, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην τελική απόφαση για τη διενέργεια CRS+HIPEC. Οι ασθενείς με καρκινωμάτωση από κολο-ορθικό καρκίνο και ΔΠΚ<20, είναι υποψήφιοι για CRS+HIPEC, ενώ αν ο πρωτοπαθής όγκος είναι γαστρικός το PCI πρέπει να είναι <10 ή <15<sup>27,28</sup>. Το Peritoneal Surface Malignancy Group δημοσίευσε απεικονιστικά και κλινικά κριτήρια, σύμφωνα με τα οποία αυξάνεται η πιθανότητα μακροσκοπικής εξάλειψης της περιτοναϊκής νόσου. Τα κριτήρια αυτά είναι: 1) η φυσική κατάσταση ECOG  $\leq$  2, 2) απουσία έξω-περιτοναϊκής νόσου, 3) μέχρι τρεις μικρές ηπατικές μεταστάσεις οι οποίες μπορούν να εξαιρεθούν, 4) απουσία απόφραξης χοληφόρων, 5) η απουσία απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος, 6) η απουσία απόφραξης του γαστρεντερικού συστήματος σε πάνω από ένα σημείο, 7) χωρίς υποψία νόσου στο μεσεντέριο του λεπτού εντέρου και χωρίς σημεία απόφραξης, 8) η απουσία σημαντικού ογκολογικού φορτίου στον ηπατο-δωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο<sup>29</sup>. Όσον αφορά το γαστρικό καρκίνο, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν στο ότι αποκλείονται από την CRS+HIPEC οι ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις<sup>28</sup>.

#### 1.6 HIPEC και ψευδομύξωμα του περιτοναίου

Το ψευδομύξωμα του περιτοναίου αποτελεί μία από τις πιο κλασσικές ενδείξεις τις HIPEC. Πρόκειται για μια κλινική κατάσταση και όχι για παθολογία, αφού περιγράφει την πλήρωση του περιτοναίου από ένα ζελατινώδες υλικό, που παράγεται από βλεννοπαραγωγά νεοπλάσματα κυρίως του γαστρεντερικού συστήματος. Έχουν περιγραφεί από αρκετούς συγγραφείς καλά αποτελέσματα όσον αφορά στην περίοδο ελεύθερης νόσου και συνολική επιβίωση<sup>30-32</sup>.

#### 1.7 HIPEC και μεσοθηλίωμα του περιτοναίου

Το μεσοθηλίωμα του περιτοναίου ή diffuse malignant peritoneal mesothelioma (DMPM) είναι ένα πρωτοπαθές νεόπλασμα της περιτοναϊκής μεμβράνης και οφείλεται στην έκθεση στον άσβεστο. Πρόκειται για έναν

επιθετικό όγκο με πολύ κακή πρόγνωση. Ο χαμηλός ΔΠΚ , τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου και η δυνατότητα για πλήρη κυτταρομείωση (ΔΚ-0) παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των ασθενών αυτών<sup>33,34</sup>.

### 1.8 HIPEC και κολο-ορθικός καρκίνος

Ο κολο-ορθικός καρκίνος δίνει σε αρκετά μεγάλο ποσοστό περιτοναϊκές μεταστάσεις. Πολλές πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει το όφελος της CRS+HIPEC στην επιβίωση των ασθενών αυτών<sup>35,36</sup>. Οι Eliasetal υπέβαλαν σε second look λαπαροτομία τους ασθενείς υψηλού κινδύνου με κολο-ορθικό καρκίνο. Επρόκειτο για ασθενείς με βλεννώδες καρκίνωμα σταδίου T3, αδενοκαρκίνωμα σταδίου T4, με θετική κυτταρολογική εξέταση περιτοναϊκής πλύσης, με θετικούς λεμφαδένες N2 , με θετικά χειρουργικά όρια ή ασθενείς που παρουσίασαν διεγχειρητική ρήξη του όγκου κατά την εκτομή. Οι συγγραφείς υπέβαλαν τους ασθενείς αυτούς σε ερευνητική λαπαροτομία, ένα χρόνο μετά την αρχική επέμβαση. Αποδείχθηκε ότι το 56% των ασθενών αυτών είχαν περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και τους αντιμετώπισαν με CRS+HIPEC. Η 5ετής επιβίωση αυτών των ασθενών έφτασε το 90%<sup>37</sup>.

### 1.9 HIPEC και νεοπλάσματα ωοθηκών

Οι ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών καταλήγουν συχνά λόγω περιτοναϊκής εξάπλωσης της νόσου. Η εφαρμογή της HIPEC έδωσε ελπίδα στους αρρώστους αυτούς και αποδεκτή ποιότητα ζωής. Η επιλογή των ασθενών καθώς και του κατάλληλου χρόνου εφαρμογής της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας είναι θέματα που απασχολούν τους χειρουργούς που εφαρμόζουν τη μέθοδο αυτή. Μέχρι πρόσφατα η ηλικία των 65 ετών θεωρούνταν όριο ασφαλείας για την CRS+HIPEC. Δυο μελέτες αναθεώρησαν το ηλικιακό αυτό όριο, δίνοντας ελπίδα και σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας<sup>38,39</sup>. Οι προγνωστικοί παράγοντες για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων της HIPEC σε αυτούς τους ασθενείς είναι: η ηλικία <65 έτη, Karnofski performance status> 80, το χρονικό διάστημα από την αρχική διάγνωση της νόσου μέχρι την υποτροπή >12 μήνες, ΔΠΚ < 20, ΔΚ-0 ή ΔΚ-1,

η απουσία οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων και η πλατίνο-ευαίσθητη νόσος<sup>40</sup>. Η πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη φάσης III που δημοσιεύθηκε, επιβεβαίωσε την αξία της προσθήκης της HIPEC στην κυτταρομείωση μετά από την νέο-επικουρική χημειοθεραπεία για ασθενείς με νόσο σταδίου III κατά τη διάγνωση<sup>41</sup>.

#### 1.10 HIPEC και νεοπλάσματα στομάχου

Για τα νεοπλάσματα του στομάχου, αν και υπάρχουν ενδείξεις για το όφελος της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, βρίσκεται σε εξέλιξη μια προοπτική μελέτη φάσης III (GASTRICHIP) για να συγκρίνει τις D2 εκτομές με ή χωρίς την προσθήκη της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας<sup>42</sup>.

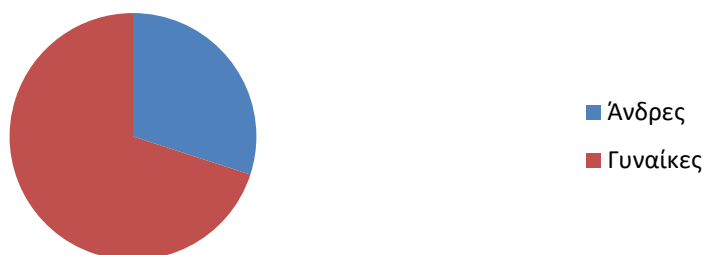
### **2. Σκοπός**

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η αξιολόγηση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής σε συνδυασμό με την HIPEC για την αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης. Θα μελετηθούν η νοσηρότητα και η θνητότητα της μεθόδου, καθώς και η επιβίωση των ασθενών. Επιπλέον θα γίνει αναφορά σε ειδικά θέματα που αφορούν την ασφάλεια του προσωπικού καθώς και ιδιαίτερα προβλήματα που προκύπτουν από την εφαρμογή της μεθόδου σε ένα δημόσιο νοσοκομείο.

### **3. Υλικό και Μέθοδοι**

Μελετήθηκε αναδρομικά υλικό 10ετίας ( 2008-2017), ασθενών που χειρουργήθηκαν για περιτοναϊκή καρκινωμάτωση στα Γενικά Νοσοκομεία Μεσολογγίου και ΕΑΝΠ 'Μεταξά', από τον ίδιο χειρουργό Διευθυντή κ.Σπηλιώτη Ιωάννη. Επρόκειτο για 348 ασθενείς εκ των οποίων 242 ήταν γυναίκες και 106 άνδρες με μέση ηλικία τα 54 έτη ( 17-76 έτη). (Σχ.3)

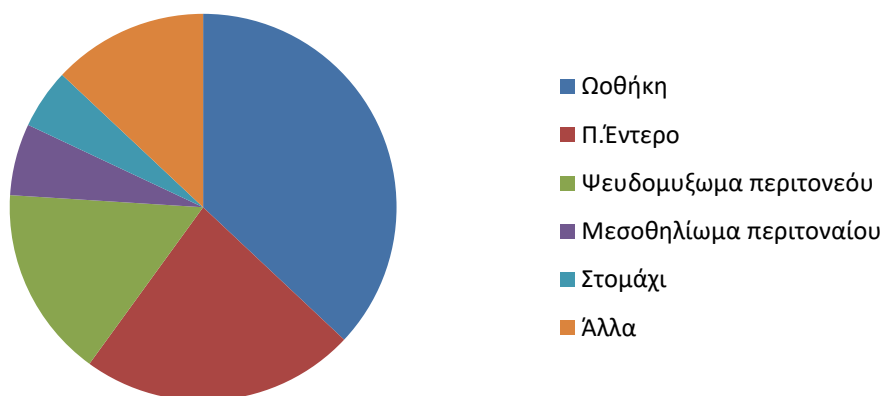
### Κατανομή φύλων



Σχ.3

Ο πρωτοπαθής όγκος εντοπιζόταν στις ωοθήκες σε 130 ασθενείς, στο παχύ έντερο σε 80 ασθενείς και στο στομάχι σε 17 ασθενείς. Ψευδομύξωμα παρουσίαζαν 54 ασθενείς, ενώ μεσοθηλίωμα του περιτοναίου 22 από αυτούς. Αντιμετωπίστηκαν επιπλέον και 45 ασθενείς με διαφορετικές εστίες πρωτοπαθών νεοπλασμάτων , όπως το πάγκρεας, το μαστό κτλ. (Σχ.4)

### Πρωτοπαθές νεόπλασμα



Σχ.4

Ο δείκτης ικανότητας των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν (Performance Status κατά ECOG) ήταν '0' στο 37% των ασθενών, '1' στο 42%, '2' στο 15% και '3,4' στο 6% αυτών. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών δεν



είχε λάβει προεγχειρητική νέο-επικουρική χημειοθεραπεία πριν το χειρουργείο για την αντιμετώπιση της αρχικής νόσου( 68%).

Ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, υπολογίσθηκε με τιμή μικρότερη από 15, στο 49% των ασθενών με διάμεση τιμή το 16. Η επάρκεια της κυτταρομείωσης (ΔΚ) ήταν σχεδόν πλήρης (ΔΚ 0-1) στο 83% των ασθενών της σειράς μας, ενώ μακροσκοπικά ορατή νόσος παρέμεινε μετά το χειρουργείο στο 17% των ασθενών. Η διάμεση τιμή της διάρκειας του χειρουργείου ήταν 330 λεπτά (90-510 λεπτά). Το 22% των ασθενών χρειάστηκε νοσηλεία στην ΜΕΘ μετά το χειρουργείο, από 1 μέχρι 26 μέρες (διάμεση τιμή 1 ημέρα). Η διάμεση νοσηλεία στο νοσοκομείο ήταν για τους ασθενείς αυτούς οι 11 μέρες.

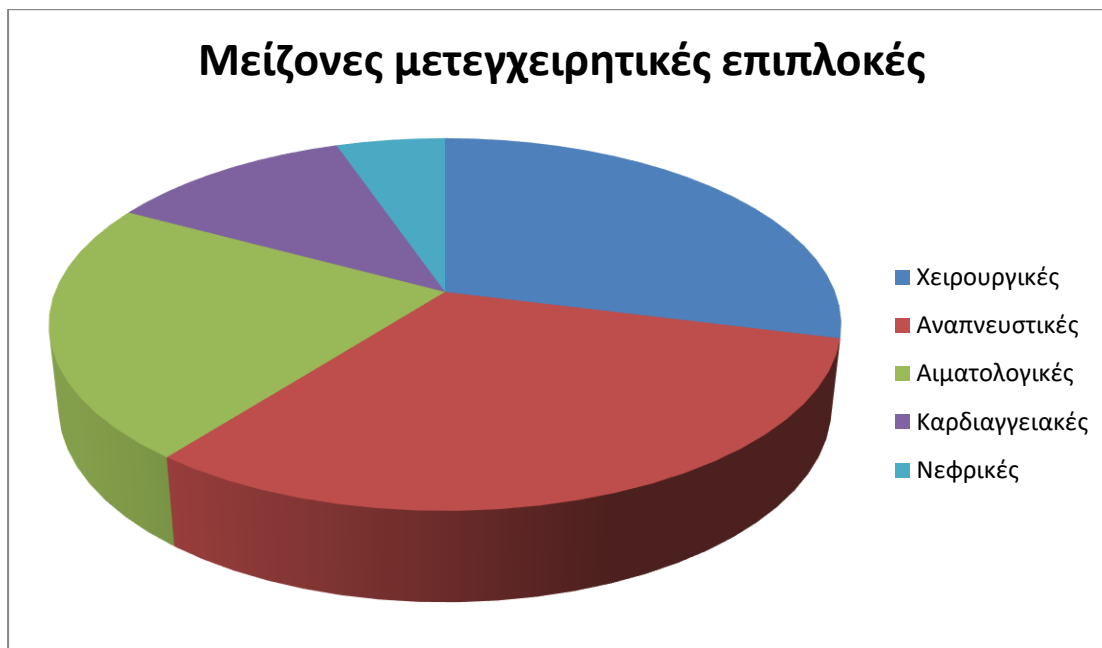
#### 4. Αποτελέσματα

Στη μετεγχειρητική νοσηρότητα, μελετήθηκαν οι επιπλοκές κατά Clavien-Dindo III-IV, μέχρι και 90 ημέρες μετά το χειρουργείο.

|     | Ταξινόμηση επιπλοκών κατά Clavien-Dindo                                                                                                                                                            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Οποιαδήποτε απόκλιση από την φυσιολογική ΜΤΧ πορεία, που δεν χρειάζεται όμως φαρμακευτική θεραπεία ή χειρουργική αντιμετώπιση.                                                                     |
| II  | Χρήζουν φαρμακευτικής θεραπείας. Περιλαμβάνονται η μετάγγιση αίματος και η ολική παρεντερική διατροφή                                                                                              |
| III | Χρήζουν φαρμακευτικής θεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης ή παρέμβασης επεμβατικής ακτινολογίας                                                                                                     |
| IV  | Επιπλοκές απειλητικές για την ζωή του ασθενούς που χρειάζονται νοσηλεία σε ΜΕΘ. Επιπλοκές από το ΚΝ σύστημα όπως εγκεφαλική αιμορραγία, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και υπαραχνοειδή αιμορραγία |
| V   | Θάνατος ασθενούς                                                                                                                                                                                   |

Σχ.5 Επιπλοκές κατά Clavien-Dindo

Το 39% των ασθενών παρουσίασε μείζονες μετεγχειρητικές επιπλοκές( σχ.6)



Σχ 6. Μείζονες μετεγχειρητικές επιπλοκές

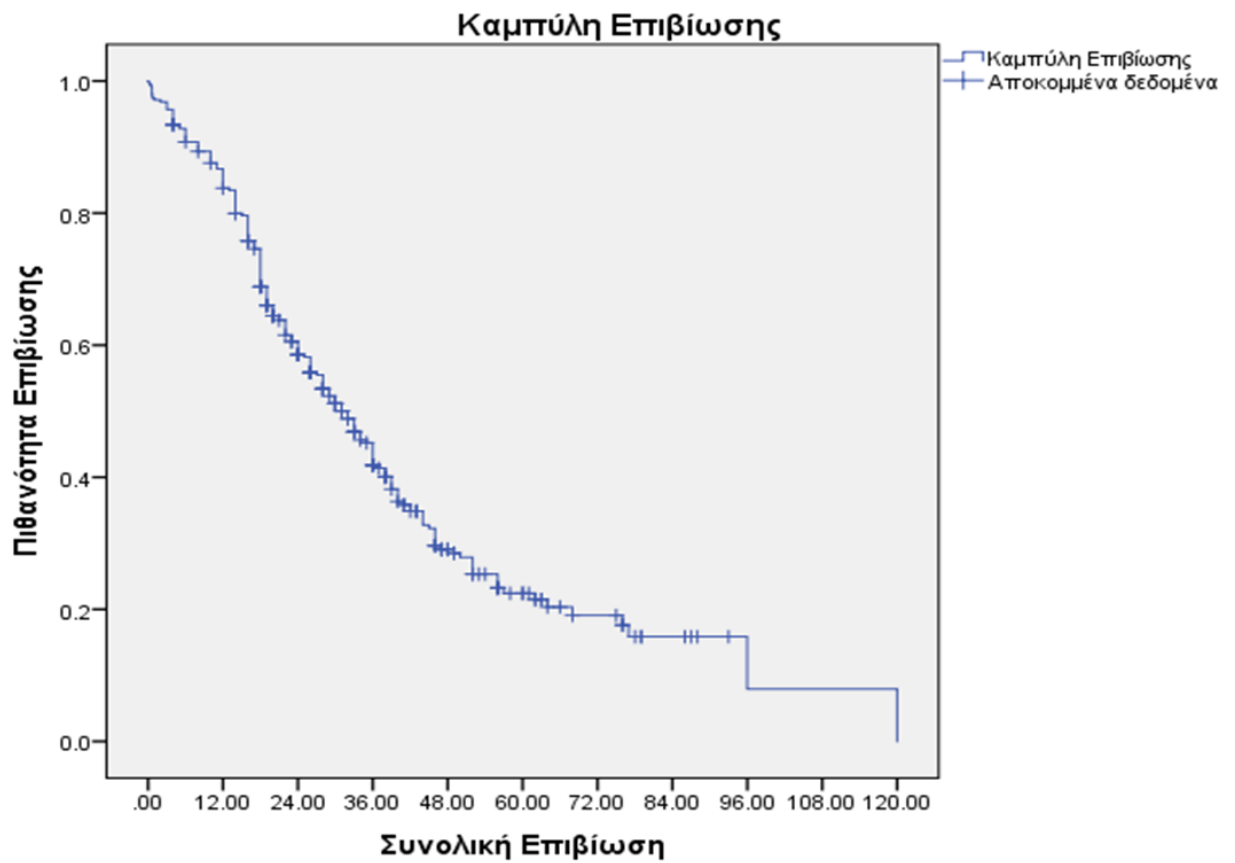
Χειρουργικές επιπλοκές καταγράφηκαν σε 76 ασθενείς (22%) και επρόκειτο κυρίως για μετεγχειρητικά συρίγγια (13%) και αιμορραγίες (6%). Οι αναπνευστικές επιπλοκές έφτασαν το 24%, ενώ οι αιματολογικές το 17%. Το 9% των ασθενών παρουσίασε καρδιαγγειακές επιπλοκές ενώ το 4%, νεφρικές επιπλοκές.

Από τους ασθενείς με τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, οι 36 χρειάστηκαν επανεπέμβαση ( 10%). Η θνητότητα στις 90 μέρες καταγράφηκε στην σειρά μας στο 5%.

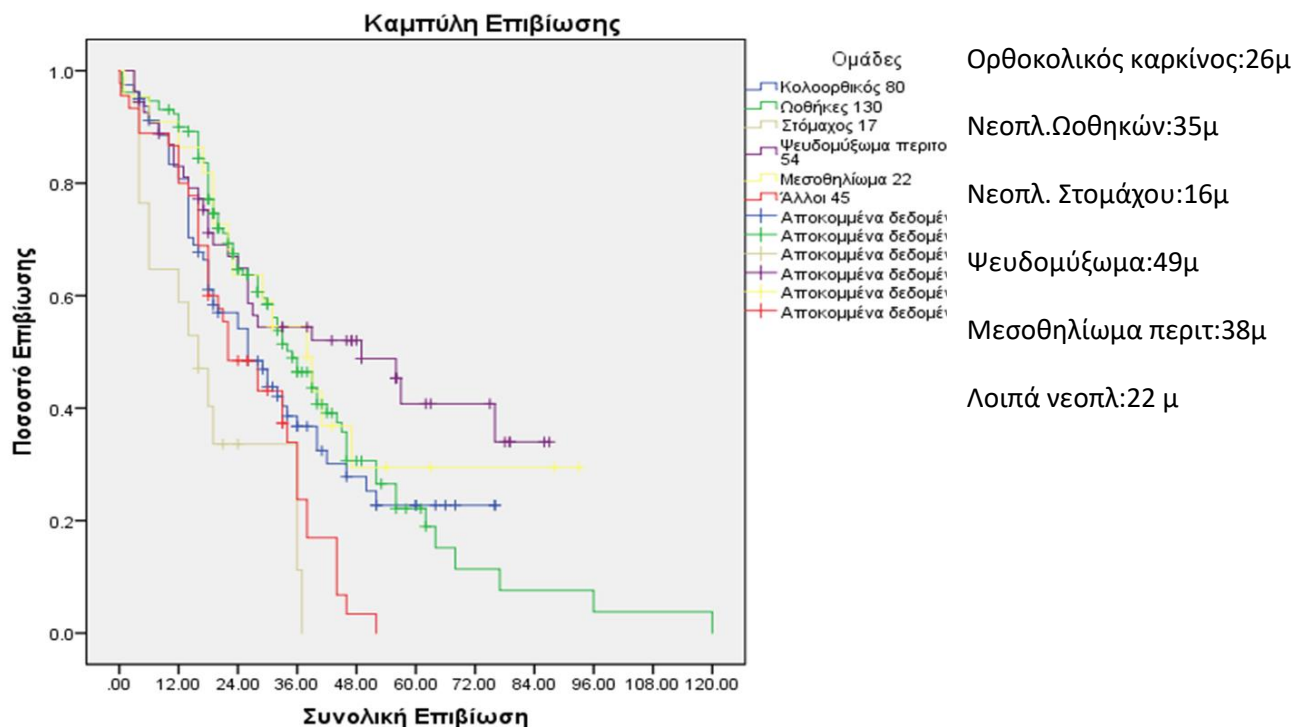
Το 22% των ασθενών χρειάστηκε εισαγωγή στη ΜΕΘ την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

Η διάμεση ολική επιβίωση για όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτου πρωτοπαθούς νόσου, ήταν οι 34 μήνες. Η επιβίωση τον πρώτο χρόνο έφτασε το 87%, στα τρία χρόνια ήταν 45% και στην πενταετία έπεσε στο 22% (Σχ.7)

Η ασθενείς με ψευδομύξωμα του περιτοναίου είχαν τη μεγαλύτερη διάμεση επιβίωση, τους 49 μήνες, ενώ τη χειρότερη επιβίωση παρουσίασαν οι ασθενείς με γαστρικό καρκίνο (Σχ.8)

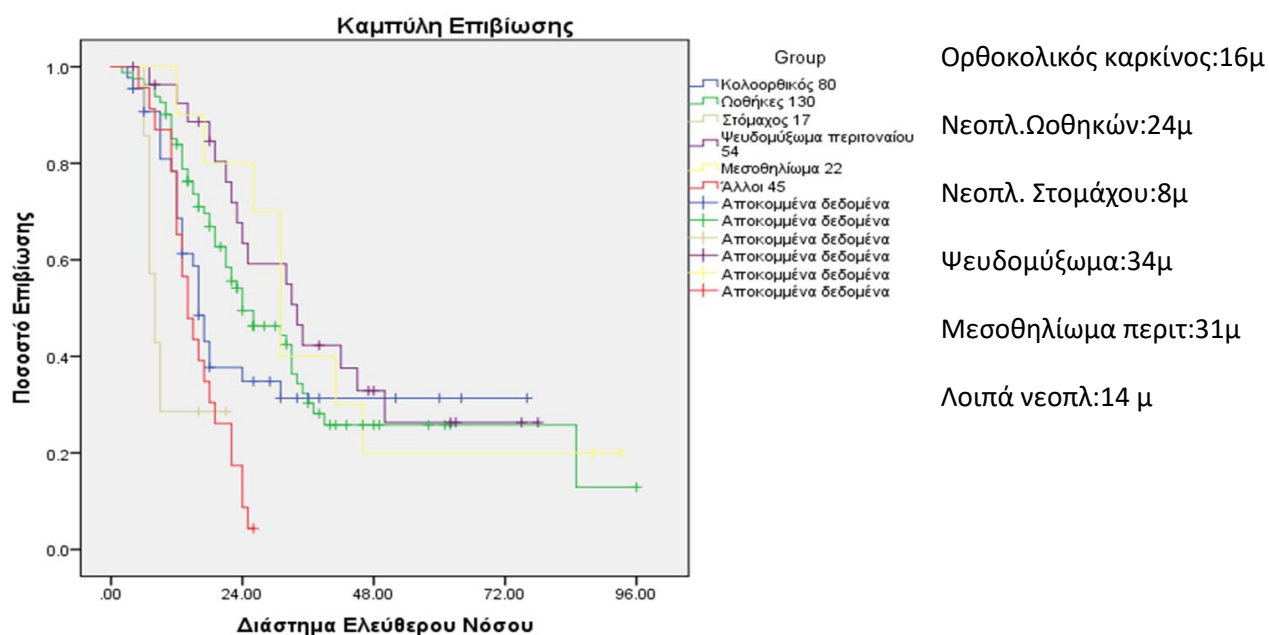


Σχ.7 Διάμεση ολική επιβίωση



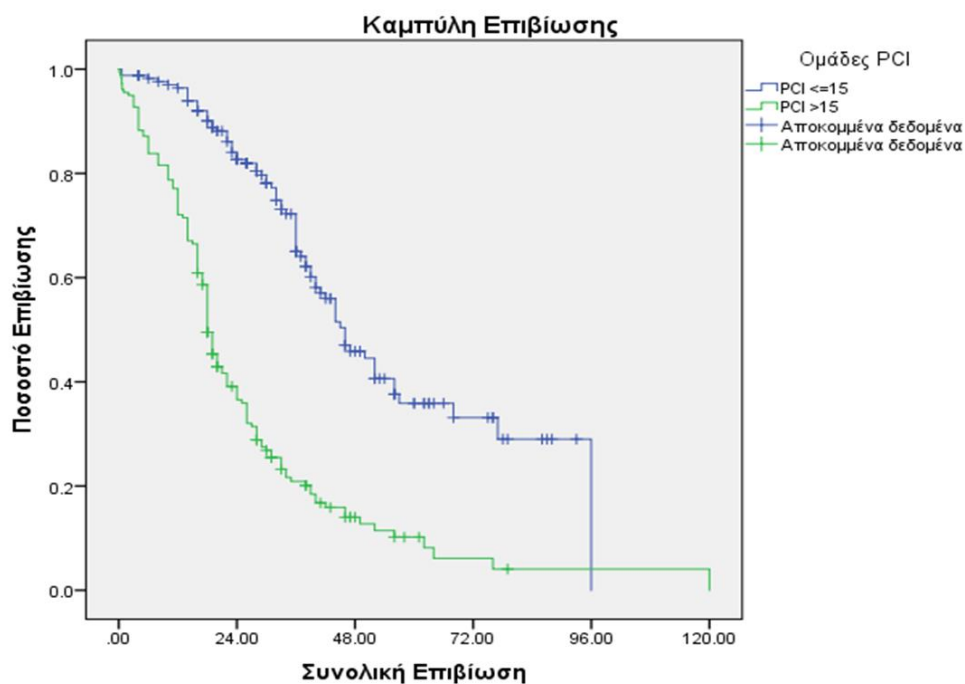
Σχ.8 Διάμεση επιβίωση σε σχέση με το πρωτοπαθές νεόπλασμα

Το διάμεσο διάστημα ελεύθερο νόσου ήταν οι 22 μήνες. Το μεγαλύτερο διάστημα το παρουσίασαν οι ασθενείς με ψευδομύζωμα περιτοναίου (34 μήνες) ενώ το μικρότερο οι ασθενείς με γαστρικό καρκίνο (8 μήνες) (Σχ. 9)



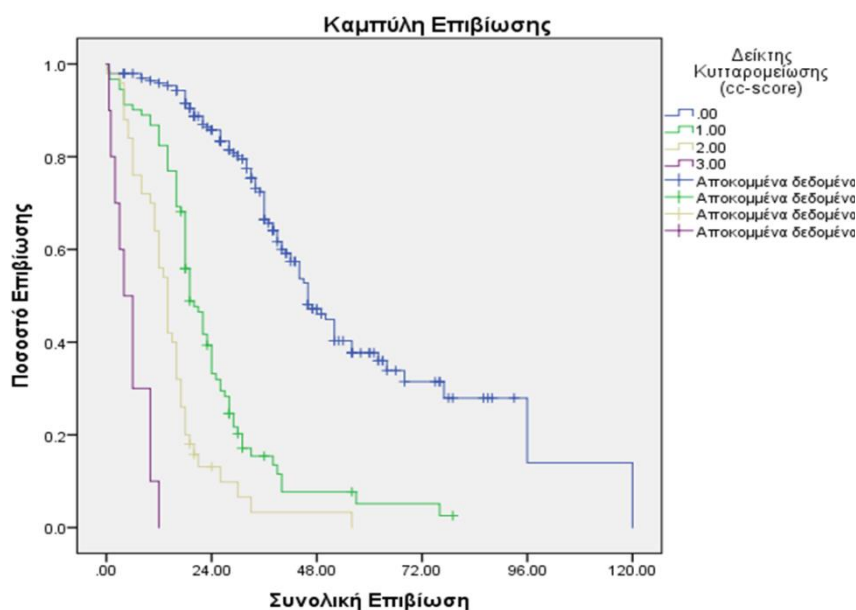
Σχ.9 Διάστημα ελεύθερο νόσου

Ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (ΔΠΚ ή PCI) αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εξέλιξη της περιτοναϊκής νόσου. Μελετήθηκε η επιβίωση των ασθενών σε σχέση με τον PCI και επιβεβαιώθηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά η θετική προγνωστική αξία του χαμηλού δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με  $PCI < 15$  ήταν οι 46 μήνες, έναντι των 18 μηνών των ασθενών με  $PCI > 15$  (Σχ.10)



Σχ.10. Διάμεση επιβίωση των ασθενών με  $PCI < 15$  ή  $PCI > 15$

Ο σημαντικότερος όμως προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, που υποβάλλονται σε κυτταρομειωτική επέμβαση και HIPEC, είναι η εξάλειψη της μακροσκοπικά ορατής νόσου (ΔΚ-0/1, Δείκτης κυτταρομείωσης). Στη σειρά μας, οι ασθενείς στους οποίους ήταν εφικτό να εξαλειφθεί πλήρως η περιτοναϊκή νόσος (ΔΚ 0), η διάμεση επιβίωση ήταν οι 46 μήνες. Αντιθέτως, σε εκείνους τους ασθενείς, όπου παρέμεινε υπολειπόμενη νόσος πάνω από 2,5 εκ, η διάμεση επιβίωση ήταν οι 4 μήνες (Σχ 11).



ΣΧ.11 Δείκτης κυτταρομείωσης και διάμεση επιβίωση

(ΔΚήCC cytoreductionscore)

ΔΚ 0: 46 μήνες

ΔΚ 1: 19 μήνες

ΔΚ 2: 14 μήνες

ΔΚ 3: 4 μήνες

## 5. Συζήτηση

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, αποτέλεσμα πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού ή του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του περιτοναίου, θεωρείται νόσος τελικού σταδίου και μέχρι πρόσφατα, αντιμετωπιζόταν μόνο με παρηγορητικές επεμβάσεις. Από την δεκαετία του 1980 όμως η εξέλιξη νέων χειρουργικών τεχνικών (εκτεταμένες κυτταρομειωτικές επεμβάσεις) σε συνδυασμό με την χρήση ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας, έδωσε ελπίδα στους ασθενείς αυτούς και ένα «όπλο» ακόμα στην φαρέτρα του χειρουργού που αντιμετωπίζει την δραματική αυτή νόσο.

Πολλές μελέτες φάσης 2 και 3 έχουν δημοσιευθεί από εξειδικευμένα κέντρα<sup>43-48</sup>, και παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσων αφορά στην επιβίωση των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση. Αυτό έχει οδηγήσει στην δημιουργία εξειδικευμένων κέντρων τα οποία συνεχώς αυξάνουν τον αριθμό ασθενών που αντιμετωπίζουν και αποκτούν σημαντική εμπειρία.

Στην διπλωματική αυτή εργασία παρουσιάζουμε την εμπειρία στην χώρα μας, ενός μεγάλου τριτοβάθμιου νοσοκομείου, το οποίο είναι αναγνωρισμένο ίδρυμα, για την αντιμετώπιση της περιτοναϊκής κακοήθειας.

Επιπλέον, μέχρι πρόσφατα, αποτέλεσε επίσημο κέντρο εκπαίδευσης χειρουργών, που θέλουν να αποκτήσουν Ευρωπαϊκή πιστοποίηση στην χειρουργική της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, μέσω της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Χειρουργικής Ογκολογίας (ESSO-European Society of Surgical Oncology). Εμπνευστής χειρουργός του κέντρου αυτού στο ΕΑΝΠ ‘Μεταξά’, είναι ο Ι.Σπηλιώτης, ο οποίος προσφάτως αφυπηρέτησε από το ΕΣΥ. Η προσπάθεια του αυτή ξεκίνησε δε, πριν αρκετά χρόνια στο Γενικό Νοσοκομείο Μεσολογγίου.

Μελετήθηκαν 348 ασθενείς, που αντιμετωπίστηκαν στην χρονική περίοδο μεταξύ 2008-2017. Η διάμεση ολική επιβίωση για όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτου πρωτοπαθούς νόσου, ήταν οι 34 μήνες ενώ το διάμεσο διάστημα ελεύθερο νόσου, ήταν οι 22 μήνες. Το 45% των ασθενών δε, ήταν ζωντανό κατά τον τρίτο χρόνο της μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

#### 5.1 Ασθενείς με ψευδομύξωμα και μεσοθηλίωμα του περιτοναίου,

Για σπάνιες παθήσεις όπως το ψευδομύξωμα και το μεσοθηλίωμα του περιτοναίου, ο συνδυασμός της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της HIPEC θεωρείται ήδη η θεραπεία εκλογής<sup>26,34,49,50</sup>. Στην μελέτη μας επιβεβαιώσαμε τα πολύ καλά ποσοστά επιβίωσης των ασθενών που πάσχουν από αυτές τις κακοήθειες του περιτοναίου, με διάμεση επιβίωση των ασθενών με ψευδομύξωμα περιτοναίου τους 49 μήνες, ενώ αντίστοιχα οι ασθενείς με μεσοθηλίωμα έφτασαν τους 38 μήνες. Οι ίδιοι ασθενείς παρουσίασαν διάμεση περίοδο ελεύθερης νόσου, 34 και 31 μήνες αντίστοιχα. Και οι δύο αυτές παθήσεις έχουν απ ότι φαίνεται διαφορετική βιολογική συμπεριφορά από τις υπόλοιπες κακοήθειες του περιτοναίου και αυτό τις καθιστά απόλυτες ενδείξεις εφαρμογής της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της HIPEC<sup>51</sup>.

#### 5.2 Ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο

Οι ασθενείς που μελετήσαμε με περιτοναϊκή νόσο από πρωτοπαθή εστία τον κολο-ορθικό καρκίνο, παρουσίασαν διάμεση ολική επιβίωση και περίοδο ελεύθερης νόσου τους 26 και 16 μήνες αντίστοιχα. Η συστηματική παρηγορητική χημειοθεραπεία επιτυγχάνει αντίστοιχα διάμεση ολική επιβίωση

μεταξύ 7 και 22 μήνες σύμφωνα με τις δημοσιευμένες μελέτες<sup>44,52,53</sup>. Τα αποτελέσματα μας συμπίπτουν με αυτά μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης που δημοσιεύθηκε το 2004<sup>54</sup>.

### 5.3 Ασθενείς με νεοπλάσματα ωοθηκών

Η περιτοναϊκή διασπορά των νεοπλασμάτων της ωοθήκης, αποτελεί τελικό στάδιο της νόσου και αρκετά συχνά συμβαδίζει χρονικά με την πρώτη διάγνωση της νόσου. Η συστηματική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με κυτταρομειωτικές επεμβάσεις αποτελούσαν μέχρι πρόσφατα την μόνη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς αυτούς, χωρίς όμως καλά αποτελέσματα. Η προσθήκη της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας φαίνεται να προσφέρει μεγαλύτερη ολική επιβίωση και διάστημα ελεύθερης νόσου. Έχουν ήδη δημοσιευτεί, εκτός από αναδρομικές<sup>74</sup> και προοπτικές μελέτες, οι οποίες ταυτίζονται στα αποτελέσματα και επιβεβαιώνουν μια από τις πρώτες προοπτικές μελέτες που προήλθε από την κλινική μας<sup>47, 48</sup>. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από νεοπλάσματα ωοθηκών, ήταν 35 μήνες στην σειρά μας, ενώ η διάμεση ελεύθερης νόσου περίοδος ήταν 24 μήνες.

### 5.4 Ασθενείς με νεοπλάσματα στομάχου

Οι ασθενείς με γαστρικό καρκίνο, είχαν την χειρότερη επιβίωση. Αυτό πιθανά αντικατοπτρίζει την επιθετική βιολογική συμπεριφορά αυτής της νεοπλασίας και θέτει ερωτηματικά για την κατάλληλη χρονική στιγμή που θα πρέπει να εφαρμόζεται η HIPEC στα περιστατικά αυτά.

### 5.5 Νοσηρότητα-Θνητότητα

Οι επιπλοκές κατηγορίας III και IV κατά Clavien-Dindo που καταγράφηκαν στις πρώτες 90 μετεγχειρητικές μέρες, ήταν 39%, όσων αφορά



στους ασθενείς που μελετήθηκαν και η θνητότητα ήταν 5%. Τα ποσοστά αυτά συμβαδίζουν απόλυτα με αυτά μεγάλων κέντρων του εξωτερικού, όπως φαίνεται και από μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που δημοσιεύσαμε πριν λίγα χρόνια<sup>55</sup>.

Οι επιπλοκές αυτές οφείλονται στον συνδυασμό της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της τοξικότητας του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου που χρησιμοποιείται κατά την HIPEC<sup>56</sup>.

Η νοσηρότητα και η θνητότητα της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της HIPEC είναι αποτέλεσμα των εκτεταμένων οργανεκτομών σε συνδυασμό με τις επιπλοκές της υπέρθερμης ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας. Η εκτομή του περιτοναίου που συνοδεύει την εκτομή πολλών σπλαχνικών οργάνων προκαλεί μαζική απώλεια υγρών. Επιπλέον, η υπερθερμία που εφαρμόζεται ενδοπεριτοναϊκά, προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή που επιτείνει τις αιμοδυναμικές αλλαγές και αυξάνει τις διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές<sup>57</sup>.

Πολλοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί με την αύξηση της νοσηρότητας. Η έκταση της περιτοναϊκής νόσου, ο αριθμός των οργάνων που εκτέμνονται, η έκταση του περιτοναίου που αφαιρείται, η εκτομή του διαφραγματικού περιτοναίου, η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, η υπολειπόμενη νόσος, η ανάγκη για μετάγγιση αίματος, ο αριθμός των γαστρεντερικών αναστομώσεων, η δόση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου που χρησιμοποιείται, η ηλικία και το φύλο, είναι οι πιο σημαντικοί από αυτούς<sup>58</sup>.

#### 5.5.1 Επιπλοκές του γαστρεντερικού συστήματος

Επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα αποτελούν κυρίως οι αναστομωτικές διαφυγές, τα γαστρεντερικά και παγκρεατικά συρίγγια, η παγκρεατίτιδα, οι μετεγχειρητικές αιμορραγίες, ο παρατεταμένος μετεγχειρητικός ειλεός και η χολόρροια<sup>59</sup>. Οι Casado-Adam et al, αναφέρουν, ότι ο δείκτης περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης (ΔΠΚ) αποτελεί ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση γαστρεντερικών επιπλοκών<sup>59</sup>. Οι αναστομώσεις που δημιουργούνται προκειμένου να διατηρηθεί η συνέχεια του

γαστρεντερικού συστήματος, μετά από εκτομές λεπτού ή παχέος εντέρου, αποτελούν ασφαλώς ένα σημαντικό παράγοντα που αυξάνει την νοσηρότητα από το σύστημα αυτό. Αν και δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν, ότι τα υπέρθερμα διαλύματα που έρχονται σε επαφή με τις αναστομώσεις, προκαλούν μεταβολές στην διαδικασία της επούλωσης, έχουν περιγραφεί αλλοιώσεις στην πυκνότητα του κολαγόνου του επουλωτικού ιστού, κατά την διάρκεια της HIPEC με μιτομυκίνη C και σισπλατίνη<sup>58</sup>. Δεν υπάρχουν όμως επαρκή στοιχεία να υποστηρίξουν την αναγκαιότητα της δημιουργίας προστατευτικών στομιών προκειμένου να προφυλαχθούν οι γαστρεντερικές αναστομώσεις.

#### 5.5.2 Επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος

Οι επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνουν το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, τις πλευριτικές συλλογές και την πνευμονία. Η εκτομή του περιτοναίου προκαλεί μηχανικό τραύμα στο διάφραγμα το οποίο ενισχύεται και από την θερμική βλάβη που προκαλείται από την χρήση του υπέρθερμου χημειοθεραπευτικού διαλύματος και είναι υπεύθυνο για την δημιουργία πλευριτικών συλλογών, που είναι η συχνότερη επιπλοκή από το αναπνευστικό σύστημα<sup>60</sup>. Η παροχέτευση των συλλογών αυτών αποτελεί ρουτίνα στην αντιμετώπιση των αναπνευστικών επιπλοκών. Όσον αφορά στις λοιμώξεις, η πνευμονία αποτελεί την συχνότερη επιπλοκή με ποσοστά εμφάνισης μεταξύ 3,5% και 6,6% στην διεθνή βιβλιογραφία<sup>61</sup>. Η κύρια αιτία θανάτου μετά την HIPEC είναι η σήψη και αμέσως μετά ακολουθούν οι αναπνευστικές επιπλοκές<sup>51</sup>.

#### 5.5.3 Αιματολογικές-Νεφρολογικές επιπλοκές

Επιπλοκές που οφείλονται αποκλειστικά στην χρήση του υπέρθερμου χημειοθεραπευτικού διαλύματος, είναι κυρίως αιματολογικές ή αφορούν στην νεφρική λειτουργία, κυρίως μετά την χρήση σισπλατίνης. Η μικρή ποσότητα του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου που περνάει στην συστηματική κυκλοφορία, είναι υπεύθυνη για τις αιματολογικές επιπλοκές. Η χρήση οξαλιπλάτνης είναι υπεύθυνη για αιμορραγικές επιπλοκές ενώ η χρήση σισπλατίνης προϋποθέτει πολύ καλή ενυδάτωση του ασθενούς για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας<sup>62</sup>.

#### 5.5.4 HIPECστα εξειδικευμένα κέντρα

Οι Elias<sup>63</sup>και Glehen<sup>51</sup>αναφέρουν ότι τα ποσοστά της θνητότητας και θνησιμότητας σχετίζονται άμεσα με το ίδρυμα όπου πραγματοποιείται η κυτταρομειωτική χειρουργική και η HIPEC, και καταλήγουν ότι είναι απαραίτητη η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών σε εξειδικευμένα μόνο κέντρα. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η καμπύλη εκμάθησης, απαιτεί 130-140 περιστατικά, προκειμένου να μειωθούν σε αποδεκτά ποσοστά οι επιπλοκές της μεθόδου<sup>63</sup>.

#### 5.5.5 Ανάγκη για νοσηλεία στην ΜΕΘ

Το 22% των ασθενών της σειράς που μελετήθηκε, χρειάστηκε εισαγωγή στην ΜΕΘ, με διάμεση διάρκεια νοσηλείας την μία ημέρα. Τα κριτήρια αποσωλήνωσης που ακολουθήθηκαν φαίνονται στον πίνακα 1.

|                                 |             |     |
|---------------------------------|-------------|-----|
| Διάρκεια χειρουργικής επέμβασης | <6 ώρες     | Ναι |
|                                 | >6ώρες      | Όχι |
| Διάρκεια HIPEC                  | <60 λεπτά   | Ναι |
|                                 | >60 λεπτά   | Όχι |
| Συστολική Αρτηριακή Πίεση       | >110mmHg    | Ναι |
|                                 | <110mmHg    | Όχι |
| Pco2                            | <40mmHg     | Ναι |
|                                 | >40mmHg     | Όχι |
| Po2                             | >70mmHg     | Ναι |
|                                 | <70mmHg     | Όχι |
| Έλλειμμα διττανθρακικών         | <4meq/L     | Ναι |
|                                 | >meq/L      | Όχι |
| Διούρηση                        | >80ml/h     | Ναι |
|                                 | <80ml/h     | Όχι |
| Καρδιακή συχνότητα              | <100σφύξεις | Ναι |
|                                 | >100σφύξεις | Όχι |

Πίνακας 1. Κριτήρια αποσωλήνωσης ασθενών μετά από κυτταρομείωση και HIPEC

Οι περισσότεροι ασθενείς που οδηγήθηκαν στην μονάδα εντατικής θεραπείας αποσωληνώθηκαν την επόμενη μέρα και οδηγήθηκαν στην χειρουργική κλινική. Το 7,8% των ασθενών χρειάστηκε νοσηλεία στην ΜΕΘ, έπειτα από την εμφάνιση όψιμων επιπλοκών. Ως όψιμες επιπλοκές ορίστηκαν εκείνες οι επιπλοκές που παρουσιάστηκαν μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, μέχρι την 90<sup>η</sup> μετεγχειρητική μέρα. Η θνητότητα σε αυτή την υπο-ομάδα ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με το σύνολο των ασθενών και οι αιτίες θανάτου αφορούσαν κυρίως αναπνευστικές επιπλοκές<sup>64</sup>.

Οι ασθενείς που χρειάστηκαν άμεση μετεγχειρητική νοσηλεία στην ΜΕΘ, λόγω της μη εκπλήρωσης των κριτηρίων για αποσωλήνωση, δεν παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας ή θνητότητας<sup>65,66</sup>.

Η ανάγκη για κάλυψη από την Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, κάνει επιτακτικό τον σχολαστικό προγραμματισμό αυτών των χειρουργείων, προκειμένου να υπάρχει πάντα διαθέσιμη κλίνη, έτοιμη να φιλοξενήσει την άμεση μετεγχειρητική πορεία και ανάνηψη των ασθενών αυτών.

#### 5.5.6 HIPEC και συνθήκες ασφαλείας

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση των περιστατικών στα οποία εφαρμόζεται η κυτταρομειωτική χειρουργική και η HIPEC με αποτέλεσμα , να γίνεται ολοένα και συχνότερα αναφορά στην διεθνή βιβλιογραφία αλλά και στα νοσοκομεία που την εφαρμόζουν ,στην ανάγκη λήψης μέτρων προστασίας του προσωπικού του χειρουργείου, από την συχνή επαφή με τα κυτταροστατικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται. Έχουν περιγραφεί στην διεθνή βιβλιογραφία, οξείες παρενέργειες από την επαφή με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, που αφορούν κυρίως σε γιατρούς και νοσηλευτές και περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, κεφαλαλγία, ζάλη, απώλεια όρεξης, γαστρεντερικές διαταραχές, βήχα, αναπνευστική δυσχέρεια, αρρυθμίες και απώλεια μαλλιών<sup>67,68</sup>. Επιπλέον, η χρόνια έκθεση των εργαζομένων στο χειρουργείο όπου εφαρμόζεται η HIPEC αλλά και στο φαρμακείο όπου ετοιμάζονται τα διαλύματα, έχει κατηγορηθεί για ηπατική και

νεφρική δυσλειτουργία, καρδιακή τοξικότητα, κώφωση, διαταραχές εμμήνου ρύσεως, στειρότητα, μειωμένο βάρος νεογνών και πρόωρους τοκετούς<sup>68,69</sup>.

Τα μέτρα προστασίας είναι είτε ατομικά είτε αφορούν τεχνικά χαρακτηριστικά και τρόπο λειτουργίας της χειρουργικής αίθουσας στην οποία εφαρμόζεται η HIPEC. Ρουχισμός μίας χρήσης, αδιάβροχα γάντια χωρίς ταλκ, μάσκα με ενσωματωμένο φίλτρο, προστατευτικά γυαλιά και ειδικά καλύμματα των παπουτσιών είναι μερικά από τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνει το προσωπικό του χειρουργείου που παίρνει μέρος σε μια τέτοιου είδους επέμβαση.

Η χειρουργική αίθουσα στην οποία εφαρμόζεται η μέθοδος είναι απαραίτητο να έχει στρωματική ροή αέρα, προκειμένου να αποφεύγεται η εισπνοή ή η επαφή με τους ατμούς του χημειοθεραπευτικού διαλύματος, ιδιαίτερα στην ανοιχτή τεχνική. Πρέπει να χρησιμοποιείται προστατευτικός ιματισμός μίας χρήσης, που θα απορρίπτεται σε ειδικούς κάδους με ένδειξη «κυτταροστατικά φάρμακα», μαζί με τους σωλήνες που χρησιμοποιούνται για την ανακύκλωση του υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα, τα γάντια αλλά και τα βιολογικά υγρά του ασθενούς, που θεωρούνται μολυσματικά λόγω χημειοθεραπείας, μέχρι 48 ώρες μετά το χειρουργείο. Απαραίτητη είναι επίσης η ύπαρξη «σετ εκτάκτου ανάγκης» που θα χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση διαφυγής κυτταροστατικού υγρού και περιέχει ιματισμό και υλικά μίας χρήσης για την απομάκρυνση του διαφυγόντος υγρού από τον χώρο<sup>70,71</sup>. Ο χειριστής του μηχανήματος που αναλαμβάνει την κυκλοφορία του χημειοθεραπευτικού διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα πρέπει να είναι συνεχώς παρών κατά την διαδικασία και να είναι ειδικά εκπαιδευμένος στην χρήση του μηχανήματος.

Αν εφαρμόζεται η ανοιχτή τεχνική, χρειάζεται ειδική μέθοδος αναρρόφησης των ατμών που αναδύονται από την ανοιχτή περιτοναϊκή κοιλότητα και ειδικά γάντια στα χέρια του χειρουργού που συνεχώς αναδεύει το διάλυμα. Το υπόλοιπο δέρμα του ασθενούς, πέριξ της τομής, πρέπει να καλύπτεται από αδιάβροχο αυτοκόλλητο υλικό, προκειμένου να μην έρχεται σε επαφή με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

Σε περίπτωση διαφυγής κυτταροστατικών φαρμάκων στον χώρο, ενδείκνυται η χρήση απορροφητικών υλικών μίας χρήσης και ακολουθεί πλήυση του χώρου με νερό αλλά και ισοπροπυλική αλκοόλη σε διάλυμα 70%. Αν έρθουν σε επαφή με το δέρμα, συνιστάται καλό ξέπλυμα με νερό, χωρίς τρίψιμο για τουλάχιστον 15 λεπτά. Το ίδιο ισχύει και για την επαφή με τα μάτια. Στην περίπτωση αυτή δε, αντενδείκνυται η χρήση οφθαλμικών σταγόνων. Ο ρουχισμός πρέπει να αφαιρείται αμέσως, να τοποθετείται σε ειδικό σάκο με την ένδειξη « κυτταροστατικά φάρμακα» και να πλένονται χωριστά με σαπούνι και νερό<sup>72</sup>.

Τα τελευταία 20 χρόνια, πολλές χειρουργικές ομάδες ασχολούνται με την αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης με την χρήση της HIPEC. Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν κοινά πρωτόκολλα και οδηγίες για την ασφαλή διεξαγωγή της μεθόδου. Μια πολυκεντρική μελέτη που έγινε στην Γαλλία προσφάτως, με την συμμετοχή 33 χειρουργικών ομάδων που ασχολούνται με την HIPEC για τουλάχιστον μια δεκαετία, ανέδειξε ότι όλοι χρησιμοποιούν μηχανήματα για την HIPEC που έχουν την έγκριση της ΕΕ (100%), το 81,8% χρησιμοποιεί σύστημα αναρρόφησης-απομάκρυνσης των ατμών στην χειρουργική αίθουσα, το 75,8% χρησιμοποιεί ειδικό κάλυμμα κατά την διάρκεια της ανοιχτής μεθόδου και το 69,7% υποστηρίζει την παρουσία του ίδιου χειρουργού καθ'όλη την διάρκεια της μεθόδου. Οι μισοί μόνο χρησιμοποιούν την στρωματική ροή αέρα στο χειρουργείο ή έχουν πρόβλεψη για το «σετ έκτακτης ανάγκης» σε περίπτωση διαφυγής κυτταροστατικών.

Η εξάπλωση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και της HIPEC τα τελευταία χρόνια, κάνει επιτακτική την ανάγκη δημιουργίας πρωτοκόλλων ασφαλείας για το προσωπικό των χειρουργείων αλλά και για τους ίδιους τους ασθενείς που υποβάλλονται στην θεραπεία αυτή<sup>73</sup>.

Στην χώρα μας, η HIPEC έχει σαφώς οριοθετηθεί νομικά, έπειτα από την δημοσίευση στην εφημερίδα της κυβερνήσεως (Τεύχος Β' 3540/03.11.2016) των «Καθορισμός όρων, προϋποθέσεων και ενδείξεων για την εφαρμογή της μεθόδου της Κυτταρομειωτικής Χειρουργικής και Ενδοπεριτοναϊκής Υπερ-θερμικής Χημειοθεραπείας (HIPEC), αξιολόγηση Νοσοκομείων και Ιδιωτικών Κλινικών ως κατάλληλα για τη διενέργειά

της.»(Αριθμ. Α3(γ)/οικ.70972). Στο παραπάνω δημοσιευμένο ΦΕΚ, περιγράφονται αναλυτικά οι ενδείξεις της HIPEC , τα χαρακτηριστικά που πρέπει να διαθέτει ένα νοσοκομείο, προκειμένου να πιστοποιηθεί ως κατάλληλο για την διενέργεια της μεθόδου αλλά και τα οι απαραίτητες προϋποθέσεις που πρέπει να διαθέτει ο χειρουργός, προκειμένου να έχει το δικαίωμα να ασχολείται με την απαιτητική αυτή χειρουργική τεχνική.

#### 5.5.7 Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και HIPEC. Υπάρχει ελπίδα;

Η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση αποτελούσε για πολλά χρόνια το τελικό στάδιο της καρκινικής νόσου στο οποίο η χειρουργική είχε μόνο παρηγορητικό χαρακτήρα με σκοπό να ανακουφίσει από τα συμπτώματα και να αντιμετωπίσει τις επιπλοκές. Η επιβίωση των ασθενών αυτών σπανίως ξεπερνούσε τους 3 μήνες.

Η αντίληψη ότι η περιτοναϊκή καρκινωμάτωση αποτελεί τοπική εξάπλωση των νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού ή του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος παρά γενικευμένη νόσος έδωσε την ιδέα πριν 30 χρόνια περίπου σε κάποιους χειρουργούς να την αντιμετωπίσουν με εκτεταμένες χειρουργικές εκτομές και τοπική εφαρμογή χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του περιτοναίου έδωσε την δυνατότητα της πλήρους αξιοποίησης των ιδιοτήτων των κυτταροτοξικών σκευασμάτων σε συνδυασμό με τα οφέλη της υπερθερμίας. Από τότε έχουν γίνει σημαντικά βήματα στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής νόσου και τα αποτελέσματα που αφορούν την επιβίωση των ασθενών αυτών είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Αρκετές δημοσιεύσεις αναδρομικού ή και προοπτικού σχεδιασμού έχουν επιβεβαιώσει την αξία της κυτταρομειωτικής χειρουργικής σε συνδυασμό με την υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC).

Η ανάγκη για συγκεντρωμένη γνώση και εμπειρία, όπως και σε κάθε εξειδικευμένο τομέα της χειρουργικής, έχει οδηγήσει στη δημιουργία ειδικευμένων κέντρων, στα οποία η μέθοδος εφαρμόζεται με εξαιρετικά αποτελέσματα, ασφάλεια αλλά και νοσηρότητα και θνητότητα που συμβαδίζουν με την παγκόσμια βιβλιογραφία.

## Περίληψη:

### **Εισαγωγή**

Τα νεοπλάσματα του γαστρεντερικού και γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, έχουν τη δυνατότητα διασποράς και ανάπτυξης στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Το στάδιο αυτό της νεοπλασματικής νόσου θεωρείται τελικό και συνοδεύεται με κακή πρόγνωση. Η συστηματική χημειοθεραπεία δεν έχει αποτέλεσμα στην περιτοναϊκή νόσο και οι θεραπευτικές επιλογές για αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ περιορισμένες.

Τα τελευταία 30 χρόνια, έχουν γίνει μεγάλα βήματα στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, λόγω της κατανόησης της λειτουργίας του περιτοναϊκού επιθηλίου καθώς και της παθοφυσιολογίας της διασποράς των καρκινικών κυττάρων μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η αντίληψη ότι πρόκειται για μια εξαπλωμένη τοπική νόσο, οδήγησε σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Ο συνδυασμός της εκτεταμένης κυτταρομειωτικής χειρουργικής για την εξάλειψη της μακροσκοπικής νόσου, με την υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) που έχει στόχο την μικροσκοπική υπολειπόμενη νόσο, έχει δώσει καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης.

### **Σκοπός**

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η αξιολόγηση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής σε συνδυασμό με την HIPEC για την αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης. Θα μελετηθούν η νοσηρότητα και η θνητότητα της μεθόδου, καθώς και η επιβίωση των ασθενών. Επιπλέον θα γίνει αναφορά σε ειδικά θέματα που αφορούν την ασφάλεια του προσωπικού καθώς και ιδιαίτερα προβλήματα που προκύπτουν από την εφαρμογή της μεθόδου σε ένα δημόσιο νοσοκομείο.

### **Υλικό και Μέθοδοι**

Μελετήθηκαν αναδρομικά 348 ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, που αντιμετωπίστηκαν από τον ίδιο χειρουργό μεταξύ 2008 και 2017, σε δύο



διαφορετικά νοσοκομειακά ιδρύματα. Επρόκειτο για το Γενικό Νοσοκομείο Μεσολογγίου 'Χατζηκώστα' και το ΕΑΝΠ 'Μεταξά'.

Στο 37% αυτών, η αρχική νόσος εντοπιζόταν στις ωοθήκες, το 23% έπασχε από όρθο-κολικό καρκίνο, το 16% παρουσιάστηκε με ψευδομύζωμα περιτοναίου, ενώ σπανιότερα ήταν τα περιστατικά περιτοναϊκής νόσου από γαστρικό καρκίνο, μεσοθηλίωμα περιτοναίου και καρκίνο ενδομητρίου. Το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών ήταν γυναίκες (70%) με μέσο όρο ηλικίας τα 54 χρόνια. Οι μισοί από τους ασθενείς παρουσίαζαν δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης πάνω από το 15.

### **Αποτελέσματα**

Η διάμεση επιβίωση όλων των ασθενών αναδρομικής μελέτης ήταν 32 μήνες ανεξαρτήτως πρωτοπαθούς εστίας του νεοπλασματος. Τη μεγαλύτερη επιβίωση παρουσίαζαν οι ασθενείς με ψευδομύζωμα του περιτοναίου και με μεσοθηλίωμα περιτοναίου. Μικρότερη επιβίωση παρουσίαζαν οι ασθενείς με καρκίνο ωοθήκης. Η διάμεση επιβίωση ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης μικρότερο από 15.

Το 87% των ασθενών ήταν εν ζωή τον πρώτο χρόνο μετά την κυτταρομειωτική χειρουργική και HIPEC, ενώ η 3ετής και 5ετής επιβίωση ήταν αντίστοιχα 45% και 22%.

Οι μείζονες επιπλοκές, βαθμού III και IV κατά Clavien-Dindo, αποτέλεσαν το 39% , ενώ η θνητότητα περιορίστηκε στο 5%.

### **Συμπέρασμα**

Ο συνδυασμός της εκτεταμένης κυτταρομειωτικής χειρουργικής, με την υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (HIPEC) για την αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στην αντιμετώπιση της περιτοναϊκής κακοήθειας.

Η πολυετής εμπειρία της κλινικής μας στη διαχείριση των ασθενών με περιτοναϊκή νόσο , έχει φέρει αποτελέσματα ανάλογα με αυτά που περιγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία<sup>1,2</sup>. Η μέθοδος συνοδεύεται από αποδεκτά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας<sup>3</sup>.

## Abstract

### **Background**

Several gastrointestinal and gynecological malignancies have the potential to disseminate and grow in the peritoneal cavity. This condition is often associated with disease progression and poor prognosis. Moreover, overall survival in patients with peritoneal carcinomatosis is generally only slightly influenced by systemic chemotherapy. Therapeutic choices are very limited for these patients.

During the last three decades, the understanding of the biology and pathways of dissemination of tumors with intraperitoneal spread, and the understanding of the protective function of the peritoneal barrier against tumoral seeding, has prompted the concept that PC is a loco-regional disease and new promising methods have been proposed to improve loco-regional control of the disease and ultimately to increase survival.

The combination of aggressive cytoreductive surgery (CRS) to remove macroscopic disease, with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC) to eliminate microscopic residual disease has brought promising results in the treatment of peritoneal carcinomatosis.

### **Material and Methods**

This is a retrospective study of 348 patients with peritoneal carcinomatosis that were treated with cytoreductive surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) by the same surgeon in two different hospitals.

Ovarian cancer was the most frequent cause of peritoneal carcinomatosis in our patients (37%) followed by colorectal cancer (23%) and pseudomixoma peritonei (16%). Other causes were gastric cancer,

endometrial cancer, peritoneal mesothelioma. Most of the patients were women (70%) with a median age of 54 years.

We studied morbidity and mortality of our patient group and overall survival. Furthermore, we focused our attention on HIPEC safety features and on the necessity of ICU for these patients.

## **Results**

Median survival of our patient group was 32 months, regardless the primary cancer site. Patients with peritoneal mesothelioma and pseudomixoma had the better median survival rates in comparison with the rest of the group. The lowest survival rates were recorded in patients with gastric cancer. Median survival rates were higher in patients with peritoneal cancer index (PCI) lower than 15.

First year survival was 87% and 45%, 22% for the second and third year respectively. Major complications, grade III and IV Clavien Dindo classification, were recorded in 39% of our patients and mortality was limited to 5%.

## **Conclusion**

Cytoreductive surgery (CRS) and HIPEC have proven to be a safe and valid method in the treatment of peritoneal carcinomatosis (PC), in specialized centers all over the world. Our center experience, place our hospital in the list of the specialized centers worldwide. We have reported excellent survival results with acceptable morbidity and mortality percentages.

## Βιβλιογραφία

1. Ahmed S, Stewart JH, Shen P, Votanopoulos KI, Levine EA. Outcomes with cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastasis. *J Surg Oncol*. 2014 Oct;110(5):575-84. doi: 10.1002/jso.23749. Epub 2014 Aug 28.
2. Spiliotis J1, Argiriou EO, Kopanakis N, Vaos N, Rogdakis A, Kastrinaki K, Vaxevanidou A, Zakka M, Kalaidopoulou U, Efstathiou E. Intensive care unit hospitalization after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J BUON*. 2016 May-Jun;21(3):726-31
3. Alyami M, Kim BJ, Villeneuve L, Vaudoyer D, Képénékian V, Bakrin N, Gilly FN, Cotte E, Glehen O, Passot G. Ninety-day post-operative morbidity and mortality using the National Cancer Institute's common terminology criteria for adverse events better describe post-operative outcome after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Hyperthermia*. 2017 Aug 24:1-6. doi: 10.1080/02656736.2017.1367846
4. Federico Coccolini, Federico Gheza, Marco Lotti,et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 7; 19(41): 6979–6994. Published online 2013 Nov 7
5. Meyers MA, Oliphant M, Berne AS, Feldberg MA. The peritoneal ligaments and mesenteries: pathways of intraabdominal spread of disease. *Radiology* 1987; 163: 593-604 [PMID: 3575702]
6. Silverman PM. The subperitoneal space: mechanisms of tumour spread in the peritoneal cavity, mesentery, and omentum. *Cancer Imaging* 2004; 4: 25-29 [PMID: 18211858 DOI:10.1102/1470-7330.2003.0027]
7. Oliphant M, Berne AS. Computed tomography of the subperitoneal space: demonstration of direct spread of intraabdominal disease. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 1127-1137

8. Karaosmanoglu D, Karcaaltincaba M, Oguz B, Akata D, Ozmen M, Akhan O. CT findings of lymphoma with peritoneal, omental and mesenteric involvement: peritoneal lymphomatosis. *Eur J Radiol* 2009; 71: 313-317
9. Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent epithelial ovarian cancer:an update on treatment. *Oncology (Williston Park)* 2013;27(4):288–94.
10. Kayl AE, Meyers CA. Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18(1):24–8.
11. Madalyn G. Neuwirth, H. Richard Alexander, Giorgos C. Karakousis. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Feb; 7(1): 18–28.
12. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 53-63
13. Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, Dedrick RL, Klecker RW Jr, Myers CE. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res* 1981; 41: 1916-1922
14. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH, Bartelink H, Begg AC. 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
15. Overgaard J. Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis. *Cancer* 1977; 39: 2637-2646
16. Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res* 1984; 44:605-612

17. de Bree E, Tsiftsis DD. Principles of perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Recent Results Cancer Res* 2007; 169: 39-51
18. Ceelen W (Ed). *Peritoneal Carcinomatosis: A Multidisciplinary Approach*: Springer; 2007.
19. Santiago González-Moreno, Luis A González-Bayón, Gloria Ortega-Pérez. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010 February 15; 2(2): 68-75
20. Sugarbaker PH. *Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy*. 4th edition. Grand Rapids, Michigan: Ludann Company, 2005
21. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreu M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002; 13:267-272
22. Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, Stuart OA, Yoo D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist* 2005; 10: 112-122
23. Mohamed F, Sugarbaker PH. Intraperitoneal taxanes. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 825-833
24. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, Dario B, Marcello D: Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *J Surg Oncol* 2008, 98:224-227.
25. Gabriel Glockzin, Hans J Schlitt, Pompiliu Piso. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and

- quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2009; 7: 5.
26. Deraco M, Bartlett D, Kusamura S, Baratti D: Consensus statement on peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol* 2008,98:268-272.
  27. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M: Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2008,98:263-267.
  28. Bozzetti F, Yu W, Baratti D, Kusamura S, Deraco M: Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008, 98:273-276.
  29. Baratti D, Bartlett D, Barone R, Barrios P, Bieligk S, Bretcha-Boix P, Chang CK, Chu F, Chu Q, Daniel S, de Bree E, Deraco M, Dominguez-Parra L, Elias D, Flynn R, Foster J, Garofalo A, Gilly FN, Glehen O, Gomez-Portilla A, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Goodman M, Gushchin V, Hanna N, Hartmann J, Harrison L, Hoefer R, Kane J, Kecmanovic D, Kelley S, Kuhn J, Lamont J, Lange J, Li B, Loggie B, Mahteme H, Mann G, Martin R, Misih RA, Moran B, Morris D, Onate-Ocana L, Petrelli N, Philippe G, Pingpank J, Pitroff A, Piso P, Quinones M, Riley L, Rutstein L, Saha S, Alrawi S, Sardi A, Schneebaum S, Shen P, Shibata D, Spellman J, Stojadinovic A, Stewart J, Torres-Melero J, Tuttle T, Verwaal V, Villar J, Wilkinson N, Younan R, Zeh H, Zoetmulder F, Sebbag G, Society of Surgical Oncology Annual Meeting: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol* 2007, 14:128-133.
  30. Robella M, Vaira M, Marsanic P, Mellano A et al. Treatment of pseudomyxoma peritonei with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): a single center experience. *Minerva Chir* 2013;68:569-577.



31. Wang H, Wang X, Ju Y et al. Clinicopathological features and prognosis of pseudomyxoma peritonei. *Exper Ther Med* 2014;7:185-190.
32. Fish R, Selvasekar C, Crichton P et al. Risk-reducing laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for low-grade appendiceal mucinous neoplasm: early outcomes and technique. *Surg Endosc* 2014;28:341-345.
33. Wong J, Koch AL, Deneve JL, Fulp W, Tanvetyanon T, Dessureault S. Repeat Cytoreductive Surgery and Heated Intraperitoneal Chemotherapy May Offer Survival Benefit for Intraperitoneal Mesothelioma: A Single Institution Experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1480-1486.
34. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Bertulli R, Hutanu I, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Cancer* 2013;49:3140-3148.
35. Levine EA, Stewart JHt, Shen P, Russell GB, Loggie BL, Votanopoulos KI. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 1,000 patients. *J Am Coll Surg* 2014;218:573-585.
36. Braam HJ, van Oudheusden TR, de Hingh IH et al. Patterns of recurrence following complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2014 (Epub 2014/03/13).
37. Elias D, Honore C, Dumont F et al. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011;254:289-293
38. Votanopoulos KI, Newman NA, Russell G et al. Outcomes of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal

- chemotherapy (HIPEC) in patients older than 70 years; survival benefit at considerable morbidity and mortality. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3497-3503.
39. Spiliotis JD, Halkia EA, Boumis VA, Vassiliadou DT, Pagoulatou A, Efstathiou E. Cytoreductive Surgery and HIPEC for Peritoneal Carcinomatosis in the Elderly. *Int J Surg Oncol* 2014;2014:987475.
  40. Halkia E, Spiliotis J, Sugarbaker P. Diagnosis and management of peritoneal metastases from ovarian cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:541842.
  41. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 18;378(3):230-240
  42. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, Vaudoyer D, Bin-Dorel S, Boschetti G, Piaton E, Garofalo A. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer*. 2014 Mar 14;14:183
  43. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg*. 2004;139:20-26.
  44. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009;27:681-685.
  45. Levine EA, Stewart JH, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg*. 2007;204:943-953.
  46. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. Eight-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in

- patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2426-2432.
47. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, Giassas S.: Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1570-5
  48. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, de Hingh IHJT, van der Velden J, Arts HJ, Massuger LFAG, Aalbers AGJ, Verwaal VJ, Kieffer JM, Van de Vijver KK, van Tinteren H, Aaronson NK, Sonke GS.: Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 18;378(3):230-240.
  49. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol*. 2006;7:69-76.
  50. Deraco M, Nonaka D, Baratti D, et al. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:229-237.
  51. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, Mansvelt B, Lorimier G, Msika S, Elias D; French Surgical Association: Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer*. 2010 Dec 15;116(24):5608-18
  52. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-2342.
  53. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan

- or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2006;24:3347-3353.
54. 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;22:3284-3292.
  55. Halkia E, Kopanakis N, Nikolaou G, Spiliotis J.: Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis. A review on morbidity and mortality. *J BUON*. 2015 May;20 Suppl 1:S80-7.
  56. Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:663–70.
  57. Raue W, Tsilimparis N, Bloch A, Menenakos C, Hartmann J. Volume therapy and cardiocirculatory function during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur Surg Res*. 2009;43(4):365-372.
  58. Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P: Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(8):970-5
  59. Casado-Adam A, Alderman R, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH: Gastrointestinal complications in 147 consecutive patients with peritoneal surface malignancy treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:468698.
  60. Preti V, Chang D, Sugarbaker PH. Pulmonary Complications following Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy in 147 Consecutive Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:635314

61. T. D. Yan, L. Zappa, G. Edwards, R. Alderman, C. E. Marquardt, and P. H. Sugarbaker, "Perioperative outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for non-Appendiceal peritoneal carcinomatosis from a prospective database," *Journal of Surgical Oncology*, vol.96, no. 2, pp. 102–112, 2007.
62. N. Bakrina, J.M. Clasesc, C. Pomeld, S. Gouye, G. Chenea, O. Glehen. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Journal of Visceral Surgery* (2014) 151, 347—353
63. S. Kusamura, D. Baratti, and M. Deraco, "Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies," *Annals of Surgery*, 2012; vol. 255, no. 2, pp. 348–356.
64. Spiliotis J, Argiriou EO, Vafias E, Manou V, Vaos N, Datsis A, Efstathiou E. 'Re-admissions for delayed complications after cytoreductive surgery and HIPEC.' *Acta Chir Belg*. 2016 Apr;116(2):96-100
65. Spiliotis J, Argiriou EO, Kopanakis N, Vaos N, Rogdakis A, Kastrinaki K, Vaxevanidou A, Zakka M, Kalaidopoulou U, Efstathiou E. 'Intensive care unit hospitalization after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.' *J BUON*. 2016 May-Jun;21(3):726-31.
66. Wallet F, Maucort Boulch D, Malfroy S, Ledochowski S, Bernet C, Kepenekian V, Passot G, Vassal O, Piriou V, Glehen O, Friggeri A. 'No impact on long-term survival of prolonged ICU stay and re-admission for patients undergoing cytoreductive surgery with HIPEC.' *Eur J Surg Oncol*. 2016 Jun;42(6):855-60
67. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG 'Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs*. 1993 Aug;16(4):288-95.

68. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. 'Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel.' *Am J Hosp Pharm.* 1993 Mar;50(3):455-62.
69. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D. 'Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes.' *Epidemiology.* 2007 Jan;18(1):112-9.
70. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. 'Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C.' *Ann Surg Oncol.* 2002 Mar;9(2):186-91.
71. Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, Spiliotis J, Mohamed F. 'Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC).' *Surg Oncol.* 2016 Sep;25(3):308-14
72. González-Moreno S, Ortega-Pérez G, Alonso-Casado O, Galipienzo-García J, Linero-Noguera MJ, Salvatierra-Díaz D. 'Techniques and Safety Issues for Intraperitoneal Chemotherapy.' *Surg Oncol Clin N Am.* 2018 Jul;27(3):495-506.
73. Ferron G, Simon L, Guyon F, Glehen O et al. 'Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A French multicentric survey. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Oct;41(10):1361-7
74. Tentes AA, Korakianitis OS, Kakolyris S, Kyziridis D, Veliovits D, Karagiozoglou C, Sgouridou E, Moustakas K. 'Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer.' *Tumori.* 2010 May-Jun;96(3):411-6.