

Cytoredukční chirurgie a hypertermická intraperitoneální chemoterapie u karcinomu žaludku

Martin Stašek¹, Dušan Klos¹, Radmila Lemstrová², Čestmír Neoral²

¹I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

²Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Karcinom žaludku je závažné onemocnění často diagnostikované v pokročilém stadiu. Významná tendence k peritoneální diseminaci se signifikantním negativním efektem pro délku přežití je myšlenkou vedoucí snahy o ovlivnění peritoneální komponenty onemocnění. Radikální multimodální léčba zahrnující chemoterapii, cytoredukční chirurgickou terapii a hypertermickou intraperitoneální chemoterapii (HIPEC) je v současné době posuzována v několika studiích. Nejčastější indikace zahrnují limitované peritoneální postižení, Krukenbergův tumor, T3 a T4 stadium tumoru, difúzní karcinom se scirrhótickým růstem, postižení mizních uzlin, nízkou diferenciaci tumoru, perforovaný karcinom a pozitivní cytologický nález při peritoneální laváži. Mírné zvýšení morbidita a srovnatelná mortalita činí výkon přijatelně bezpečným. Opakovaně bylo potvrzeno prodloužení dlouhodobého přežití, a dokonce možnost kurativního efektu u limitované karcinomatózy. V budoucnu lze očekávat další rozšiřování indikačních kritérií a upřesnění přínosu HIPEC pro manifestní i profylaktické indikace.

Klíčová slova: karcinom žaludku, karcinomatóza břišní, hypertermická intraperitoneální chemoterapie.

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer

Gastric cancer is a serious disease frequently diagnosed at an advanced stage. A significant tendency to peritoneal dissemination with a significant negative effect on survival is the idea leading to the effort to affect the peritoneal component of the disease. Radical multimodal therapy including chemotherapy, cytoreductive surgical therapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is currently under consideration in several studies. The most common indications include limited peritoneal spread, Krukenberg tumor, T3 and T4 tumor stage, diffuse carcinoma with scirrhous growth, lymph node involvement, low tumor differentiation, perforated carcinoma and positive cytology findings in peritoneal lavage. A slight increase in morbidity and comparable mortality make the procedure acceptable in safety. Repeatedly, prolongation of long-term survival and even the possibility of curative effect in limited carcinomatosis have been confirmed. In the future, further widening of the indication criteria and clarifying the benefits of HIPEC for both manifest and prophylactic indications can be expected.

Key words: gastric cancer, carcinomatosis abdominal, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Úvod

Karcinom žaludku je navzdory klesající incidenci na západní polokouli nadále světově 5. nejčastějším maligním onemocněním a 3. nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění (1). Jde o heterogenní skupinu onemocnění, jejíž klinická a molekulární typologie a klinické a terapeutické implikace jsou

dále široce studovány (2). Diagnostika je v našich podmínkách (včetně podmínek euroamerické společnosti) pozdní a stále více než polovina nemocných je diagnostikována v pokročilém stadiu. Rozvoj v zobrazovací diagnostice i v typizaci onemocnění s adekvátním stagingem a systematickou multimodální léčbou přináší částečný efekt v terapii, přesto

nelze očekávat významné ovlivnění peritoneální komponenty onemocnění onkologickou terapií. Cytoredukční chirurgie a hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) nabízí koncept pro ovlivnění peritoneální složky onemocnění, jehož význam je v současné době ověřován několika významnými studiemi.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Stašek, Martin.Stasek@fnol.cz

I. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(6): 281–285

Článek přijat redakcí: 3. 11. 2017

Článek přijat k publikaci: 30. 11. 2017

Tab. 1. *Techniky intraperitoneální laváže*

Technika	Technika	Použitá chemoterapie	Benefit
HIPEC – hypertermická intraperitoneální chemoterapie (21)	Hypertermická (40–45 °C) intraperitoneální laváž po cytoredukčním výkonu	1. IP – MMC 2. IP – MMC + CDDP	Mortalita 0–6,5 % Morbidity 0–52 % 5leté přežití 7–13 % Signifikantní prodloužení 1–3letého přežití
LHIPEC (closed HIPEC) – laparoskopická HIPEC (22)	Laparoskopická aplikace intraperitoneální chemoterapie, 1–2 cykly s měsíčním odstupem	dtto	Regrese ascitu (64,7 %) Sekundární negativita cytologie (70 %) Kompletní remise peritoneálních metastáz (12 %) Redukce PCI Redukce PCI tenkého střeva
EIPL – extenzivní intraoperační peritoneální laváž (23)	Extenzivní výplach břišní dutiny	IP 10 × 1 litr fyziologického roztoku s odsátím	Signifikantní prodloužení přežití
NIPS – neoadjuvantní intraperitoneální/systémová chemoterapie (24–26)	Kombinovaná neoadjuvantní podání IP (IP port) a systémové CHT	IP – docetaxel + cisplatina PO – S–1	Možné zvýšení morbidity a mortality (závislost na rozsahu výkonu) Vyšší procento CC 0 resekci
EPIC – časná pooperační intraperitoneální chemoterapie (27, 28)	Adjuvantní podání IP chemoterapie (zavedení IP portu)	Následuje doporučení u NIPS	
BISIC – bidirekcionální intraperitoneální a systémová indukční chemoterapie (24–26, 29)	Podání kombinované perorální, intravenózní a intraperitoneální CHT po diagnostické laparoskopii (zavedení IP portu)	1. PO – S–1 IP – docetaxel + cisplatina IV – docetaxel + cisplatina 2. IV a IP paclitaxel PO – S–1	Odpověď sledována v 56 % případů Roční přežití 78 % Nižší toxicita ve srovnání se systémovou chemoterapií Signifikantní zlepšení celkového přežití

MMC – mitomycin C; CDDP – cisplatina; IP – intraperitoneální aplikace; IV – intravenózní aplikace; PO – perorální aplikace; CC 0 – kompletní cytoredukce; PCI – index peritoneální karcinomatózy; CHT – chemoterapie

Karcinom žaludku – staging onemocnění s ohledem na peritoneální postižení

Celkové 5leté přežití u karcinomu žaludku dosahuje 30,6 % (3). Onemocnění je diagnostikováno v lokalizovaném stadiu (omezené na žaludek) ve 27 %, ve stadiu regionálního postižení (N 1–3 status) ve 28 % a v generalizovaném stadiu ve 35 %, v 10 % není upřesněn rozsah onemocnění. 5leté přežití specifické pro tato stadia je udáváno v 67,2 %, 30,7 % a 5,2 %, pro neupřesněné stadium ve 22,1 %.

Aktuální informace v koncizní formě vztažené ke stadiím dle TNM jsou obtížněji získatelné, lze však předpokládat následující výsledky: IA stadium vykazuje 5leté přežití 78 % a 10leté přežití 65 %, IB 58 % a 42 %, st. II 34 a 26 %, IIIA 20 % a 14 %, IIIB 8 % a 3 % a IV stadium 7 a 5 %.

Způsoby metastatického šíření cestou lymfatického systému a hematogenní cestou jsou velmi často provázány peritoneálním rozsevem, který je u karcinomu žaludku sledován nejčastěji ze všech gastrointestinálních malignit. Úmrtí spojené s peritoneální diseminací je udáváno v 53–60 % všech zemřelých (4).

Medián přežití bez recidivy (DFS) je pro lokoregionální rekurenci udáván 13,6 měsíců, pro systémovou rekurenci 10,6 měsíců a peritoneální rekurenci 8,5 měsíců (5).

Peritoneální rekurence je sledována až v 50 %. Nález karcinomatózy v průběhu intraoperační explorační bývá udáván u 10–20 % pacientů, pro stadium III bývá udávána až ve 40 %

(6). Faktory, které jsou s peritoneální diseminací spojovány, jsou T3 a T4 stadium tumoru, difúzní karcinom (s buňkami typu pečetiho prstenu), scirrhózní růst (linitis plastica), nízký stupeň diferenciaci, postižení mizních uzlin a pozitivní cytologický nález při peritoneální laváži.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology pro karcinom žaludku podobně jako Modrá kniha České onkologické společnosti v rámci svých konsenzuálních doporučení pro multidisciplinární přístup k řešení karcinomu žaludku doporučuje adekvátní rozsah resekce žaludku (subtotální či totální gastrektomie) s lymfadenektomií spádových mizních uzlin (7). V případě příznivé odpovědi na paliativní (či neoadjuvantní) onkologickou léčbu má být zváženo chirurgické řešení (8). Efekt systémové chemoterapie u peritoneální karcinomatózy je ale zpravidla omezený (9, 10) – pro vzdálené metastázy bývá krátkodobá odpověď udávána ve 43 % a pro peritoneální karcinomatózu dokonce méně než 14 % (11). Špatný průnik systémově podaných chemoterapeutik tedy vede k myšlence lokálního ovlivnění peritoneálního povrchu spojené s odstraněním postižené tkáně.

Indikace

V současné době probíhající významné západní randomizované studie hodnotící HIPEC u karcinomu žaludku mají 2 skupiny indikací – přítomnost manifestní karcinomatózy (GASTRIPEC trial) a profylaktickou a adjuvantní indikaci (GASTRIC trial).

Pro pacienty s manifestní karcinózou je zásadní pečlivá selekce pacientů. V případě vysokého PCI není kompletní cytoredukce (CC 0/1) dosažitelná (12, 13), zpravidla kvůli rozsáhlému postižení tenkého střeva a mezenteria. Za horní hranici pro indikaci gastrektomie s HIPEC je považován PCI 12.

Vstupními kritérii pro zařazení do GASTRIPEC trial (14) jsou přítomnost histologicky potvrzeného karcinomu žaludku či kardioezofageálního junkce se synchronní peritoneální karcinomatózou či Krukenbergovým tumorem bez jiných vzdálených metastáz, provedenou explorativní laparotomií či laparoskopií s verifikací PCI a možností dosažení CCR větší než 80 %, věk mezi 18 a 75 lety a Karnofského index \geq 70 %.

Profylaktická a adjuvantní indikace je druhou důležitou možností pro ovlivnění průběhu onemocnění v případě tumorů vysoce rizikových pro recidivu onemocnění (15, 16, 17). Francouzská randomizovaná multicentrická studie III. fáze GASTRIC srovnává celkové 5leté přežití u pacientů s kurativní gastrektomií s D1 či D2 lymfadenektomií ve větvi s HIPEC s užitím oxaliplatinu a bez HIPEC. Inkluzní kritéria zahrnují karcinom žaludku T3 či T4 stadia (včetně možnosti perforovaného adenokarcinomu a karcinomu s invazí serózy) a/nebo pozitivitu lymfatických uzlin (dle zobrazovacích metod) a/nebo pozitivní peritoneální cytologické vyšetření. Exkluzní kritéria zahrnují v tomto případě přítomnost manifestní karcinomatózy, přítomnost vzdálených metastáz, infiltrace pankreatu a ascites.

Tab. 2. Strategie GASTRICHIP trial – rameno s HIPEC

■ +/- neoadjuvantní terapie (rozhodnutí multidisciplinárního týmu)
■ CT hrudníku a břicha, laparoskopie s peritoneálním výplachem a cytologií
■ Resekční výkon na žaludku (STGE, TGE), D1–D2 disekce
■ HIPEC
■ Adjuvantní chemoterapie/chemoradioterapie

HIPEC – hypertermická intraperitoneální chemoterapie; STGE – subtotální gastrektomie; TGE – totální gastrektomie

Taktika

Pro terapii peritoneálního postižení a častěji i pro lokoregionálně pokročilý tumor lze předpokládat vliv cytotoredukční chirurgie a HIPEC. Index peritoneální karcinomatózy (peritoneal carcinosus index, PCI) (18) je základním ukazatelem pro samotnou indikaci radikálního operačního řešení a intrakavitální chemoterapie a jeho verifikace je nutným prvním krokem k zahájení komplexního algoritmu terapie, přičemž úzce koreluje s rozsahem postižení (19).

Staging je tedy nutno zahájit důkladnou explorací břišní dutiny a peritoneálního povrchu s verifikací peritoneálního postižení dle PCI. Nejčastěji doporučovaná je diagnostická laparoskopie (20), případně následovaná explorativní laparotomií. V případě nutnosti lze při této revizi uvažovat i o technice nutriční podpory, ať už formou gastrostomie či jejunostomie.

Použití hypertermického cytostatika lze časovat již na tuto dobu. S ohledem na následující neoadjuvantní terapii je nezbytný přesný popis peritoneálního postižení – ve všech postižených segmentech je třeba doplnit peritonektomií při HIPEC.

Možné techniky intraperitoneální terapie a jejich zkratky jsou uvedeny v tabulce 1.

Výběr chemoterapeutika musí být veden zejména faktory adekvátní citlivosti nádorových buněk, farmakokinetického profilu, adekvátní penetrace do tkáně, toxicity lokální a systémové (přestup přes peritoneo-plazmatickou bariéru) (30).

Nejčastěji používanými cytostatiky u HIPEC jsou mitomycin (MMC), cisplatina (CDDP) a etoposid (ETP). Užívány jsou režimy na 30–120 minut při teplotách na vstupu 40–45 °C (31).

Terapeutické režimy

Terapeutická strategie respektuje možnosti multimodální terapie karcinomu žaludku. Jednotlivé kroky mohou znamenat modifikaci přístupu ke karcinomu žaludku a zvýšení

Tab. 3. Strategie multimodální terapie – upraveno dle Yonemury

Diagnostická fáze/fáze neoadjuvantní terapie	Laparoskopie s HIPEC ke stanovení PCI a histologie Neoadjuvantní bidirekcionální indukční chemoterapie – BISIC
Perioperační fáze	Extenzivní intraperitoneální laváž (EIPL) Cytoredukční chirurgie včetně peritonektomie Extenzivní intraperitoneální laváž Hypertermická intraperitoneální chemoperfuze (HIPEC) Časná pooperační intraperitoneální chemoterapie (EPIC)
Adjuvantní terapie	Pozdní pooperační systémová chemoterapie (zahájení do 2 měsíců po operačním výkonu)

PCI – index peritoneální karcinomatózy

Tab. 4. Pravděpodobnost 5letého přežití u rozdílných primárních tumorů léčených cytotoredukční chirurgií s hypertermickou intraperitoneální chemoterapií

Typ primárního tumoru	5leté přežití	Medián přežití (M)
Pseudomyxom peritonea	73 %	neudáván
Neoplazie apendixu	56 %	77
Mezoteliom	43 %	41
Kolorektální karcinom	26 %	30
Karcinom žaludku	13 %	9

kooperace s onkologem, patologem a radiologem. Publikována byla řada režimů, z nichž zmiňujeme 2 nejvýznamnější postupy z klinických studií.

Strategie v GASTRICHIP trial (32) je uvedena v tab. 2. Neoadjuvantní chemoterapie jako integrální součást terapie zahrnuje v případě negativního Her-2 statutu podání epirubicinu, oxaliplatinu a capecitabinu (EOX), v případě pozitivního Her-2 statutu cisplatinu, capecitabin a trastuzumab (CCT). Následuje cytotoredukční chirurgie, v případě skupiny B s HIPEC s užitím mitomycinu C a cisplatinu. Následuje adjuvantní chemoradioterapie a minimálně 30měsíční surveillance.

Pravděpodobně nekomplexnější strategie léčby byla publikována Yonemuro (21). Radikalita popsaného postupu vychází z agresivity vlastního onemocnění, která je dána zejména četností peritoneální diseminace jako významné příčiny mortality. Strategie je zmíněna v tabulce 3.

Cytoredukční chirurgie

PCI je nejdůležitějším prognostickým faktorem úplnosti cytotoredukce. Kompletní cytotoredukci (CC 0) lze očekávat až v 91 % u PCI 6, ale pouze 42 % u PCI vyššího než 7. Za rozhodující hodnotu PCI pro prognózu pacienta však lze považovat PCI 12 (33). Dosažení nekompletní makroskopické cytotoredukce není spojeno s prodloužením přežití (34).

Indikován je tedy radikální resekční výkon na žaludku (zpravidla totální či subtotální gastrektomie) s D2 lymfadenektomií jako standardní chirurgická terapie karcinomu žaludku.

Cytoredukční část představuje stripping peritoneálních sektorů postižených metastázami s dosažením CC 0 (35).

Po neoadjuvantní terapii může dojít až ke kompletní makroskopické remisi peritoneální karcinomatózy. Postižené kompartmenty peritonea ale musí být odstraněny pro možnost mikroskopického postižení.

Nejčastější příčinou nekompletní cytotoredukce je difuzní postižení tenkého střeva a mezenteria (36). Důkladná revize tenkých kliček tedy musí dosahovat od Treitzova ligamenta k ileocekální oblasti z obou stran mezenteria. Malé uzlíky lze odstranit elektrokauterizací, v případě invaze na mezenterální straně při cévním zásobení je třeba zvažovat resekci. Limitem pro zachování nutriční funkce a minimalizaci množství anastomóz je v případě provedení totální gastrektomie zachování 200 cm tenkého střeva.

Významně lepší přežití je sledováno u pacientů s postižením tenkého střeva menším než PCI 2. PCI 3 a vyšší je spojeno se 100% mortalitou navzdory kompletní cytotoredukci (36).

Morbidita, mortalita

Cytoredukční chirurgie a HIPEC jako agresivní léčba v rámci multimodálního přístupu je spojena s významnými faktory morbidit a mortality. Z důvodů krátkého předpokládaného dlouhodobého přežití tedy samotná indikační rozvaha musí respektovat přijatelné riziko a srovnatelné výsledky jako u nemocných s pouhou chirurgickou terapií. Výskyt významných komplikací je však v přímé souvislosti s rozsahem resekčního výkonu i peritonekto-

mie, počtem anastomóz, délkou chirurgického výkonu a dávkováním intraperitoneálních cytostatik (37).

Dle metaanalýzy výsledků bezpečnosti a úspěšnosti intraperitoneální chemoterapie hodnotící 10 studií (38) byla sledována perioperační mortalita 2,3 % (15 z 643 pacientů z 8 studií). Incidence anastomotického leaku byla 2,3 % (12 z 516 pacientů v 7 studiích), pooperační ileus v 1,6 %, perforace střeva ve 2,2 %, pankreatická píštěl v 5 %, útlum kostní dřeně v 5 %, horečka v 15,6 % a intraabdominální abscesy ve 13,4 %. Srovnáním se skupinou pouze chirurgicky řešených nemocných bylo sledováno zvýšení incidence deprese kostní dřeně, horečky a intraabdominálních abscesů, nebyly sledovány významné změny pro perioperační mortalitu, anastomotický leak, ileus, perforaci střeva a pankreatickou píštěl (39).

Při hodnocení počtu pooperačních komplikací vztažených k věku je u pacientů starších 61 let incidence komplikací 44,7 % ve srovnání s pacienty pod 61 let věku s 23,4 %, celková perioperační mortalita ale dosahuje 6 % (40). Tato informace podporuje možné další zlepšení indikačního algoritmu a selekce nemocných s možným vyšším procentem dosažení kompletní cytoredukce a snížením množství perioperačních komplikací.

Lze tedy konstatovat, že spojení perioperační systémové a intraperitoneální chemoterapie s radikálním chirurgickým výkonem s sebou nese přijatelné množství komplikací – 20–28 % komplikací 3.–4. stupně dle Clavien-Dindovy klasifikace (41, 42).

LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386.
2. Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513(7517): 202–209.
3. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR, et al. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000; 88(4): 921–932.
4. Okines A, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): v50–54.
5. Spolverat G, Ejaz A, Kim Y, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2014; 219(4): 664–675.
6. Roviello F, Caruso S, Neri A, et al. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal che-

Dlouhodobé přežití

Pravděpodobnost 5letého přežití ve srovnání jednotlivých diagnóz léčených pomocí cytoredukční chirurgie a HIPEC u vybraných pacientů (43) je uvedena v tab. 4.

Dle metaanalýzy 2 145 pacientů (44) zlepšuje chirurgický výkon s intraperitoneální chemoterapií 1, 2 a 3leté přežití, 2 a 3leté přežití u pacientů s pozitivitou mízních uzlin a 1 a 2leté přežití u pacientů s infiltrací serózního povrchu. Nebylo však sledováno zvýšení 5letého přežití. Pro určité limitace studie je však požadován další výzkum.

V Glehenově studii (13) je však sledováno významné zlepšení 5letého přežití u skupiny s PCI menším než 12 (6 % versus 13 %). Při dosažení kompletní cytoredukce lze dosáhnout přežití až 23 %. Hlavními prognostickými faktory jsou PCI, kompletnost cytoredukce, histologický efekt po neoadjuvantní chemoterapii, cytologický status a možnost provedení HIPEC (45).

Yangova studie (37) potvrzuje signifikantní prodloužení celkového přežití (průměrně na dvojnásobek dlouhodobého přežití).

I u peritoneálního postižení u karcinomu žaludku lze tedy podpořit doporučení podmínek pro indikaci terapie s užitím HIPEC (Peritoneal Surface Oncology Group International – Amsterdam 2014) (46):

1. Indikace cytoredukční chirurgie (odstranění makroskopické peritoneální diseminace) v kombinaci s HIPEC u pacientů s PCI pod doporučenou mezní hodnotu (v případě karcinomu žaludku ≤ 12).
2. Kontraindikace CRS a HIPEC u pacientů bez naděje na kompletní resekci a cytoredukci či u nemocných s významnými komorbiditami.

- motherapy: overview and rationale. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(12): 1309–1316.
7. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013; 11(5): 531–546.
8. Modrá kniha České onkologické společnosti, 23. aktualizace. Modrá kniha České onkologické společnosti: platnost od 1.3.2017. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2017. Dostupné také z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>
9. Chang JS, Kim KH, Keum KC, et al. Recursive partition analysis of peritoneal and systemic recurrence in patients with gastric cancer who underwent D2 gastrectomy: Implications for neoadjuvant therapy consideration. *JSurg Oncol* 2016; 114(7): 859–864.
10. Seyfried F, von Rahden BH, Miras AD, et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin – a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. *BMC Cancer* 2015; 19(15): 73.
11. Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, et al. Surgical treatment

3. Neprovádění HIPEC v zařízeních, která nemají dostatečné možnosti pro dosažení CCO resekce, pro bezpečné podání intraoperační chemoterapie a k dosažení akceptabilní mortality a morbidit.

4. Podpora nových center při zavádění metody.

Závěr

V současné době je cytoredukční chirurgie (subtotální či totální gastrektomie, D2 lymfadenektomie, kompletní odstranění peritonea s metastázami) v kombinaci s perioperační intraperitoneální a systémovou chemoterapií jedinou možností, která nabízí signifikantní prodloužení disease-free intervalu u pacientů s limitovaným peritoneálním rozsevem při karcinomu žaludku. Očekáváme výsledky dalších randomizovaných kontrolovaných studií pro evropské podmínky.

Množství komplikací je srovnatelné s chirurgickou léčbou bez HIPEC s mírným zvýšením perioperační morbidit.

Do budoucna lze předpokládat další posun od manifestních k profylaktickým indikacím cytoredukční chirurgie s intraperitoneální chemoterapií a k identifikaci prediktivních faktorů zvýšeného rizika peritoneálního onemocnění.

V neposlední řadě je třeba zvážení zahrnutí tohoto postupu do národních a mezinárodních doporučení pro léčbu pokročilého karcinomu žaludku s rozšířením terapeutické zóny u M1 stadia představovaného limitovaným peritoneálním postižením.

- for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(12): 1131–1138.
12. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *JSurg Oncol* 2011; 104(6): 692–698.
13. 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.
14. Rau B, Löffler M, Rau HG, et al. Perioperative chemotherapy and cytoreductive surgery with versus without HIPEC in gastric cancer with limited peritoneal metastases: A randomized phase III study (GASTRIPEC). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02158988>.
15. Maehara Y, Hasuda S, Koga T, et al. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000; 87(3): 353–357.
16. Ceelen WP, Hesse U, de Hemptinne B, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of

- locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg*. 2000; 87(8): 1006–1015.
17. Honoré C, Goéré D, Messager M, et al. Risk factors of peritoneal recurrence in eso-gastric signet ring cell adenocarcinoma: results of a multicentre retrospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39(3): 235–241.
 18. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996; 82: 359–374.
 19. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005; 92: 370–375.
 20. Valle M, Federici O, Garofalo A. Patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and role of laparoscopy in diagnosis, staging and treatment. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 515–531.
 21. Yonemura Y, Canbay E, Li Y, et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Aug; 42(8): 1123–1131.
 22. Yonemura Y, Canbay E, Sako S, et al. Management of peritoneal metastases developed from gastric cancer: laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in neoadjuvant setting. *Integr Oncol* 2014; 3: 1.
 23. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al. Extensive intraperitoneal peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric cancer. *Ann Surg* 2009; 250: 242–246.
 24. Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2009; 15: 311–316.
 25. Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, et al. A new treatment by neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy and peritonectomy for peritoneal dissemination from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(6): 661–665.
 26. Yonemura Y, Canbay E, Endou Y, et al. A new bidirectional intraperitoneal and systemic induction chemotherapy (BISIC) for the peritoneal metastasis from gastric cancer in neoadjuvant setting. *Integr Cancer Sci Ther Integr Cancer Sci Ther* 2014; 1(2): 26–29.
 27. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. 1998; 14: 254–261.
 28. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol*. 2008; 98: 242–246.
 29. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol* 2010; 21: 67–70.
 30. Van Der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacology of perioperative intraperitoneal and intravenous chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy. *Surg.Oncol.Clin.N.Am.* 2012; 21(4): 577–597.
 31. Braam HJ, Schellens JH, Boot H, et al. Selection of chemotherapy for hyperthermic intraperitoneal use in gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95(3): 282–296.
 32. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer* 2014; 14: 183.
 33. Coccolini F, Catena F, Glehen O, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cutoff. Systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(7): 911–919.
 34. Yonemura Y, Canbay E, Endou Y, et al. Peritoneal cancer treatment. *Expert Opin* 2014; 15: 623–636.
 35. Yonemura Y, Canbay E, Sako S, et al. Phase II study of a comprehensive treatment using perioperative chemotherapy combined with cytoreductive surgery for curatively resected gastric cancer patients with positive peritoneal wash cytology. *Glob J Gastroenterol Hepatol* 2014; 2: 108–113.
 36. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Surgical results of patients with peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery using a new technique named aqua dissection. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 10: 521487.
 37. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann.Surg.Oncol.* 2011; 18(6): 1575–1581.
 38. Huang JY, Xu YY, Sun Z, et al. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac.J Cancer Prev*. 2012;13(9): 4379–4385.
 39. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10): 2702–2713.
 40. Glehen O, Gilly FN, Cotte E. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer: the end of skepticism? *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1524–1526.
 41. Costa WL Jr., Coimbra FJ, Ribeiro HS, et al. Safety and preliminary results of perioperative chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for high-risk gastric cancer patients. *World J.Surg.Oncol.* 2012; 19(10): 195.
 42. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 15(2): 85–97.
 43. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010; 116(24): 5608–5618.
 44. Coccolini F, Catena F, Glehen O, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cutoff. Systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(7): 911–919.
 45. Canbay E, Yonemura Y. Peritoneal metastases of gastric cancer, peritoneal surface malignancy. A curative approach. In: Canbay E, Yonemura Y, editors. Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2015: 69–70.
 46. O'Dwyer S, Verwaal VJ, Sugarbaker PH. Evolution of treatment for peritoneal metastasis from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015: 33.