

Časně a pozdní komplikace cytoreduktivní chirurgie a hypertermické intraperitoneální chemoterapie

Radmila Lemstrová

Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Cytoreduktivní chirurgie a intraperitoneální chemoterapie nabývá v posledních letech stále větší popularity. Jedná se o poměrně složitou metodu, prováděnou s kurativním záměrem, která je ovšem doprovázena značnou morbiditou. Dosud neexistuje jednotné schéma hodnocení toxicity této léčby. Nicméně ve studiích větších souborů pacientů lze sledovat výskyt častějšího typu komplikací oproti standardní digestivní chirurgii. Včasné rozpoznání těchto komplikací vede ke zlepšení účinnosti této metody, ale především ke zlepšení kvality života pacientů, kteří cytoreduktivní chirurgii a intraperitoneální chemoterapii podstoupili. Morbidita a mortalita této metody je rovněž značně ovlivněna správnou indikací pacientů a zkušeností daného centra, proto by cytoreduktivní chemoterapie a intraperitoneální chemoterapie měla být záležitostí pouze terciárních high-volume center.

Klíčová slova: cytoreduktivní chemoterapie a intraperitoneální chemoterapie, časná toxicita, dlouhodobá toxicita.

Early and late complications of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy

Cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy have been gaining more popularity in the recent years. Its curative intent is accompanied by relatively high morbidity rate. There is no unified classification system evaluating toxicity of this treatment modality. Nevertheless there is more frequent occurrence of certain types of toxicities which differ from the toxicity of the standard digestive surgery. Early recognition of these complications results in better efficacy of the treatment but most importantly in better quality of life of the patients undergoing this modality of treatment. The morbidity and mortality rate is also influenced by degree of experience with this method. Therefore cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy should be performed only in high-volume tertiary centres.

Key words: cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy, early toxicity, long term toxicity.

Úvod

Cytoreduktivní chirurgie (CRS) a hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) získává v posledních letech stále větší popularitu. Metoda, o jejíž rozvoj se zasloužil prof. Sugarbaker již v 80. letech minulého století, nabývá stále většího uplatnění v léčbě peritoneální karcinomatózy. Z původní indikace léčby pseudomyxoma peritonei je CRS + HIPEC využívána v léčbě karcinomatózy dalších zhoubných nádorů. I když je pseudomyxom peritonei jednou z méně agresivních chorob, při konvenční

léčbě cytoreduktivní chirurgií a paliativní chemoterapií dosahovalo dlouhodobé přežití pacientů pouze 20–30 %. Cytoreduktivní chirurgie a HIPEC zvyšuje 5leté přežívání těchto pacientů dle prospektivních studií na 52–96 % (1). Rovněž pacienti s peritoneálním mezoteliomem značně profitují z této metody, která přináší prodloužení mediánu celkového přežití z 12 měsíců na 34–92 měsíců (2). Co se týká léčby jiných zhoubných nádorů, je to především karcinom ovária a kolorektální karcinom, u kterých jsou publikovány povzbudivé výsledky. Léčba CRS + HIPEC

rekurentního platinu senzitivního karcinomu ovária prodloužila medián celkového přežívání pacientů až na 59 měsíců, oproti pacientům léčených pouze systémovou chemoterapií, kdy medián dosahoval 29 měsíců (3). Léčba peritoneální karcinomatózy kolorektálního původu hodnocená studií fáze III prokázala vyšší účinnost léčby CRS + HIPEC oproti standardní léčbě. CRS + HIPEC zvýšila medián přežívání pacientů o 12 měsíců (4). V současné době probíhají prospektivní studie hodnotící účinnost CRS + HIPEC u vysoce rizikových nádorů kolorekta a žaludku.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radmila Lemstrová, radmila.lemstrova@fnol.cz

Onkologická klinika FN OL, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(6): 286–288

Článek přijat redakcí: 3. 11. 2017

Článek přijat k publikaci: 5. 12. 2017

Je tedy zřejmé, že škála indikací CRS + HIPEC se dále rozšiřuje.

CRS + HIPEC je komplexní procedura, která zahrnuje rozsáhlý stripping peritoneálního povrchu, vícečetné viscerální resekce, provedení až 5 střevních anastomóz a aplikaci vysoce-dávkové chemoterapie za působení hypertermie. Doba operačního výkonu se pohybuje kolem 10 hodin. Tato procedura je zatížena značnou morbiditou. K optimalizaci klinických výsledků je nutná nejen správná indikace pacienta, provedení samotné procedury, ale rovněž pečlivé pooperační sledování pacienta a včasné rozpoznání nežádoucích událostí s jejich managementem. Tento článek shrnuje nejčastější typy nežádoucích událostí, které se vyskytují v souvislosti s CRS + HIPEC.

Nekomplikovaný pooperační průběh

Hodnocení morbidity léčby CRS + HIPEC je velmi složité. Nežádoucí příhody jsou způsobeny několika faktory, které se navzájem ovlivňují. Kombinují se nežádoucí účinky chirurgické léčby, chemoterapie a jejího lokálního podání, ale rovněž její účinky systémové a účinky hypertermie. V současné době neexistuje jednotná klasifikace, která by hodnotila toxicitu CRS + HIPEC. Autoři používají různá kritéria, ať už se jedná o Clavien–Dandy klasifikaci nebo NCI-CTCAE v3.0 klasifikaci.

Navíc nekomplikovaný pooperační průběh CRS + HIPEC se liší od standardní digestivní chirurgie a mnoho pooperačních klinických i biologických parametrů nesleduje běžný pooperační průběh.

Nekomplikovaný pooperační průběh popsali ve své práci Elias et al. (5). Hodnotili 32 pacientů, kteří opustili nemocnici do 15. pooperačního dne. Jednalo se o pacienty s diagnózou peritoneální karcinomatózy kolorektálního původu, mezoteliomu a jiných lézí. CRS + HIPEC byla provedena otevřenou metodou za použití různých chemoterapeutických režimů, nejčastěji však cisplatiny a mitomycinu C, dále oxaliplatiny a irinotecanu s intravenózním podáním 5-fluorouracilu a leucovorinu. Průměrná doba operace trvala 6 hodin, průměrná ztráta krve dosahovala 497 ml.

Autoři uvádějí následující pooperační průběh:

V prvních deseti dnech po CRS + HIPEC se rozvíjí zánětlivá odpověď, charakterizovaná tep-

lotou kolem 38 °C, absencí infekce a postupným nárůstem hladiny fibrinogenu. Tato zánětlivá odpověď je spojena s digestivní hypersekrecí.

Bolest hodnocená dle VAS (visual analogue scale) na stupnici 1–10 dosahuje stupně 4 v prvních čtyřech pooperačních dnech, následně bolest ustupuje.

Sekrece z drénů progresivně klesá v prvních 7 dnech ze 450 ml na 50 ml a většinou je možné do devíti dnů drény odstranit. Naopak výdej nasogastrické sondy dosahuje 1000 ml/24 hodin během prvních šesti pooperačních dnů. Obnovení digestivního transitu nastává u 63 % pacientů (20/32) mezi 4.–6. pooperačním dnem. U 63 % pacientů (20/32) se vyskytuje tranzitní průjem, začínající kolem čtvrtého pooperačního dne a trvající deset dní. Počet stolic se pohybuje kolem 6/den a kultivace stolice je negativní.

Vlivem hypertermie dochází k tubulární nefropatii s rozvojem tranzitní hypofosfatemie, kterou je nutno substituovat. Hypofosfatemie může indukovat sníženou motilitu bránice, která způsobuje atelektázu plic a zvyšuje denní potřebu inzulinu. Hypofosfatemie se rozvíjí kolem druhého pooperačního dne.

Dochází rovněž ke změnám v krevním obraze. Hemoglobin zůstává stabilní nad 100 mg/ml. Počet leukocytů postupně klesá na hodnoty 5 000/mm³. Během třetího pooperačního dne se snižuje počet trombocytů na 120 000–150 000/mm³, následně však dochází k značnému nárůstu.

Jaterní testy ukazují na mírnou cytolýzu bez přítomnosti cholestázy. Díky elektrokoagulační jaterní kapsuly pravděpodobně dochází ke zvýšení jaterních transamináz až na trojnásobné hodnoty během prvních 4 pooperačních dnů.

Autoři této práce navrhují, že při hodnocení toxicity je nutno považovat tyto parametry za fyziologické.

Nicméně pokud je CRS + HIPEC prováděna s kurativním záměrem, jedná se o velmi náročnou metodu s morbiditou dosahující 40–70 %, avšak s mortalitou 0,9–7 % (6–8). Pooperační komplikace jsou v přímé souvislosti s rozsahem nádorového postižení hodnoceného dle PCI (peritoneal cancer index), s délkou operačního výkonu, s vysokými krevními ztrátami a zvoleným cytostatickým režimem. Jak již bylo zmíněno neexistuje jednotná klasifikace pro hodnocení toxicity CRS + HIPEC. Nicméně z hodnocení větších souborů pacientů lze sledovat výskyt

častějších pooperačních komplikací, které se dělí do čtyř hlavních kategorií. Jedná se o gastrointestinální komplikace, pulmonální komplikace, systémovou toxicitu a různé.

Gastrointestinální komplikace

Nejčastější komplikací uváděnou ve větších souborech pacientů jsou digestivní fistuly, buď formou insuficientní anastomózy, nebo perforace střev mimo oblast anastomózy. Vyskytují se u 3,9 % až 34 % pacientů (9). V preklinických studiích byl demonstrován vliv intraperitoneální hypertermické chemoterapie na kvalitu anastomóz především u mitomycinu C a cisplatiny (10). Zdá se, že hypertermie sama o sobě vliv na kvalitu anastomóz nemá dle preklinických modelů (11). Nabízí se proto otázka, kdy nejlépe anastomózy provádět, zda před aplikací HIPEC či až posléze, na kterou existují zatím kontroverzní odpovědi.

Perforace střev mimo oblast anastomózy může být způsobena mechanickým poškozením povrchu střev, nebo termickým poškozením při ústí inflow katétru, sáním outflow katétru, eventuálně regresí mikrometastatické choroby účinkem HIPEC.

Komplikace se objevují kolem 11. pooperačního dne. Nejčastějším místem komplikací je ileocekální anastomóza (12).

Z dalších gastrointestinálních komplikací se vyskytují intraperitoneální abscesy až v 27 %, pankreatické fistuly v 7 %, ojediněle biliární fistuly, únik žluči, prolongovaný ileus a stáza žaludku (13).

Pulmonální komplikace

Pulmonální komplikace jsou druhým nejčastějším typem komplikací. Objevují se až u 80 % pacientů. Jedná se především o plicní atelektázu a pleurální výpotek přibližně u 60 % pacientů, dále plicní edém u 20 % pacientů a pneumonie u 5 % pacientů. Tyto komplikace se většinou vyskytují do 4 dnů od provedení CRS + HIPEC. Bilaterální atelektáza base plic je častěji uváděna při použití mitomycinu C (9, 14). Nicméně i další faktory přispívají ke vzniku plicní atelektázy. Během strippingu bránice může dojít k mechanickému a termálnímu poškození bránice s okulární komunikací peritoneální a pleurální dutinou s únikem perfuzátu během HIPEC. Navíc pooperační zánětlivá reakce vede k tvorbě většího množství pleurálního exudá-

tu. Chirurgické trauma bránice s prodlouženou anestézií způsobuje vyšší pulmonální toxicitu. Prevence a management těchto komplikací zahrnuje obezřetnou inspekci integrity diafragmy po provedeném strippingu, rychlá oprava poškozených míst, vložení profylaktických hrudních drénů po provedené cytoredukci, pooperační léčba bolesti, pečlivá kontrola respiračních funkcí a vhodně volená respirační rehabilitace a antibiotická léčba.

Systémová toxicita

Mezi nejčastější typy systémové toxicity se řadí nefrotoxicita a hematologická toxicita. Nefrotoxicita se vyskytuje přibližně v 5 % dle výsledků větších sérií pacientů (15). Většinou se jedná o zvýšené hodnoty kreatininu, k jejichž úpravě dochází kolem 16. pooperačního dne a jen ojediněle stav vyžaduje nutnost provedení dialýzy. Z podávaných cytostatik se největší nefrotoxitou vyznačuje cisplatina, před jejímž podáváním je nutné pacienta dostatečně hydratovat a zkontrolovat stav renálních funkcí. Udávaná hematologická toxicita CRS + HIPEC se pohybuje mezi 4 % až 39 % (16). Tato variabilita je způsobena použitím rozdílných cytostatických režimů, době aplikace, teplotě a diluci během HIPEC. Hematologická toxicita ve formě leukopenie, neutropenie a trombocytopenie dosahuje nejvyšší intenzity 12. pooperačního dne. Byly

publikovány výsledky ukazující na nižší systémovou toxicitu kombinace cisplatina + mitomycin C (9,4 %) oproti kombinaci cisplatina + doxorubicin (15,3 %). Toxicita cisplatiny se vyskytuje především při používání vysokých dávek nad 240 mg (9). Tyto výsledky však nebyly potvrzeny dalšími studiemi.

Jiné druhy toxicity

Zánětlivé komplikace ve formě sepse centrálního katétru jsou uváděny v 6 % až 9 %, především při použití subclaviculárního přístupu (17). Sugarbaker et al. doporučují intrajugulární přístup ke snížení infekčních a tromboembolických komplikací (18). Infekce močových cest vzhledem k nutnosti ponechání Foleyho katétru do 10 dnů po rozsáhlé pelvické peritonektomii se podílí 7–9 % celkových komplikací. Vyšší rizikovou skupinou jsou ženy (17, 18).

Venózní tromboembolická nemoc se vyskytuje v 0,5–10 %, proto je doporučována profylaktická léčba za použití nízkomolekulárního heparinu (17, 18).

Závěr

CRS + HIPEC jsou novým konceptem léčby pro pacienty s karcinomatózou peritonea. Jedná se o komplexní metodu prováděnou s kurativním záměrem, doprovázenou značnou morbiditou. Morbidita je ovlivněna několika faktory. Jedná se především o faktory spojené s rozsa-

hem operačního výkonu, jeho délkou, krevními ztrátami, ale rovněž s podávanými cytostatickými režimy a účinky hypertermie. Z pooperačních komplikací se nejčastěji vyskytují gastrointestinální komplikace typu insuficience anastomóz a pulmonální komplikace ve formě plicní atelektázy a fluidothoraxu. Nicméně důležitým faktorem ovlivňujícím morbiditu CRS + HIPEC je rovněž správná indikace pacienta. Pacienti by měli být indikováni pouze za předpokladu dosažení kompletní cytoredukce, tedy CCRO–1. Dalšími důležitými faktory jsou rovněž stav pacienta, věk pacienta a stav výživy. Vyšší morbidita je uváděna u pacientů s celkovým stavem PS (performance status) vyšším než 0, věkem nad 60 let a při hypoalbuminemii. Vyšší počet komplikací se vyskytuje u obézních pacientů (19). Nezanedbatelným faktorem je zkušenost centra s CRS + HIPEC. Některé práce uvádějí snížení závažné morbidit až o 20 % po 140–180 provedených procedurách. S tím souvisí nejen technická stránka provedení výkonu, ale rovněž lepší selekce pacienta cestou multidisciplinárního týmu (19). Je evidentní, že k maximalizaci efektu CRS + HIPEC a zvýšení kvality života pacientů je nutností nejen správné provedení CRS + HIPEC, ale rovněž správná indikace pacientů, rozpoznání časných i pozdních komplikací léčby a jejich management. CRS + HIPEC je proto záležitostí terciárních high-volume center.

LITERATURA

1. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006; 7: 69–76.
2. Yan TD, Welch L, Black D, et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 827–834.
3. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 1943–1950.
4. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737–3743.
5. Elias D, Di Pietrantonio D, Boulet T, et al. "Natural history" of complete cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 434–438.
6. Elias D, Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1818–1824.
7. Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion:

- analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006; 106: 1144–1153.
8. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 754–763.
9. Baratti D, Kusamura S, Laterza B, et al. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World journal of gastrointestinal oncology* 2010; 2: 36.
10. Makrin V, Lev-Chelouche D, Even Sapir E, et al. Intraperitoneal heated chemotherapy affects healing of experimental colonic anastomosis: an animal study. *Journal of surgical oncology*, 2005; 89(1): 18–22.
11. Shimizu T, Maeta M, Koga S. Influence of local hyperthermia on the healing of small intestinal anastomoses in the rat. *Br J Surg* 1991; 78: 57–59.
12. Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al. Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 910–918.
13. Saxena A, Yan, TD, Morris DL. A critical evaluation of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis. *World journal of Surgery* 2010;

- 34: 70–78.
14. Chen MY, Chiles C, Loggie BW, et al. Thoracic complications in patients undergoing intraperitoneal heated chemotherapy with mitomycin following cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 1997; 66: 19–23.
15. Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, et al. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004; 85: 61–67.
16. Votanopoulos K, Ihemelandu C, Shen P, et al. A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C. *Journal of surgical research* 2013; 179: e133–e139.
17. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 635–644.
18. Yan TD, Edwards G, Alderman R, Marquardt CE, et al. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma—a prospective study of 70 consecutive cases. *Annals of Surgical Oncology* 2006; 14(2): 515–525.
19. Newton AD, Bartlett EK, Karakousis, GC. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a review of factors contributing to morbidity and mortality. *Journal of gastrointestinal oncology* 2016; 7: 99.