

# Citoreduktivna kirurgija i hipertermijska intraperitonealna kemoterapija u liječenju malignih bolesti rasprostranjenih na potrbušnicu

---

Trkulja, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:247022>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Ines Trkulja**

**Citoreduktivna kirurgija i hipertermijska  
intraperitonealna kemoterapija u liječenju malignih  
bolesti rasprostranjenih na potrbušnicu**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za onkološku kirurgiju Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr.sc. Petra Matoševića, dr. med. i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

**HIPEC** – hipertermijska intraperitonealna kemoterapija

**CRS** – citoreduktivna kirurgija

**PIPAC** – engl. *Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy*

**EPIC** – engl. *early postoperative intraperitoneal chemotherapy*

**SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija

**PC** – peritonealna karcinomatoza

**PP** – pseudomiksom peritoneuma

**PSOGI** – *Peritoneal Surface Oncology Group International*

**LAMN** – mucinozna neoplazma crvuljka niskog gradusa

**HAMN** – mucinozna neoplazma crvuljka visokog gradusa

**MACA** – mucinozni adenokarcinom crvuljka

**TNM** – *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* i *The International Union Against Cancer (UICC)* sistem klasifikacije tumora

**PALGA** – *The nationwide pathology database of the Netherlands*

**CT** – kompjutorizirana tomografija

**CEA** – karcinoembrijski antigen

**CA125** – karcinomski antigen 125

**CA19.9** - karcinomski antigen 19.9

**MR** – magnetska rezonancija

**CRS-HIPEC** – citoredukcija i hipertermijska intraperitonealna kemoterapija

**DPAM** – diseminirana peritonealna adenomucinoza

**PMCA** – peritonealni mucinozni karcinom

**CRC** – kolorektalni karcinom

**DMPM** – difuzni maligni peritonealni mezoteliom

**FIGO** – *Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrique*

**PAPA test** – test po *Papanicolauu*

**CIN** – cervikalna intraepitelna novotvorina

**HPV** – humani papiloma virus

**OR** – engl. *odds ratio*; omjer šansi

**MRI** – engl. *magnetic resonance imaging*, magnetska rezonancija

**TME** – totalna mezorektalna ekscizija

**LARC** – lokalno uznapredovali karcinom rektuma

**CRT** – kemoradioterapija

**CRM** – obodni resekcijski rubovi (engl. *circumferential resection margins*)

**MRF** – mezorektalna fascija

**EMVI** – ektramuralna vaskularna invazija

**PCE** – ekspander peritonealne šupljine (engl. *peritoneal cavity expander*)

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija i patofiziologija peritoneuma .....	1
1.2. Fiziologija i patofiziologija peritonealne tekućine .....	3
2. TUMORI S TENDENCIJOM ŠIRENJA NA POTRBUŠNICU .....	6
2.1 Karcinom želuca .....	6
2.2. Adenokarcinom tankog crijeva .....	7
2.3. Tumori crvuljka .....	7
2.3.1. Pseudomiksom peritoneuma .....	10
2.4. Karcinom debelog crijeva .....	11
2.5. Peritonealni mezoteliom .....	14
2.6. Tumori ženskog spolnog sustava .....	15
3. DIJAGNOSTIKA I PROCJENA RESEKTABINOSTI .....	18
3.1. Kvantitativni prognostički indikatori peritonealne karcinomatoze .....	18
3.2. Rupturirani i nerupturirani, tumorom zahvaćen crvuljak .....	20
3.3. Uloga magnetske rezonancije (MRI) u dijagnostici i liječenju karcinoma rektuma .....	21
3.4. Probir pacijenata za CRS i HIPEC .....	24
4. CITOREDUKTIVNA KIRURGIJA I HIPERTERMIJSKA INTRAPERITONEALNA KEMOTERAPIJA .....	26
4.1. Citoreduktivna kirurgija i tehnike peritonektomije .....	26
4.2. Hipertermijska intraperitonealna kemoterapija .....	29
4.2.1. Vrste hipertermijske intraperitonealne kemoterapije .....	31
4.2.2. Intraperitonealna kemoterapija u ranom postoperativnom dobu (EPIC) .....	33
4.2.3. Bidirekcijska intraoperativna kemoterapija .....	34
4.3. Uloga hipertermije .....	35
4.4. Kemoterapeutici u intraperitonealnoj kemoterapiji .....	36
4.5. Uloga CRS i HIPEC u liječenju bolesti rasprostranjenih na peritoneum .....	38
5. MORTALITET I MORBIDITET NAKON CRS I HIPEC .....	43
6. ZAKLJUČAK .....	45
7. ZAHVALE .....	47
8. LITERATURA .....	48
9. ŽIVOTOPIS .....	53

## SAŽETAK

### Citoreduktivna kirurgija i hipertermijska intraperitonealna kemoterapija u liječenju malignih bolesti rasprostranjenih na potrbušnicu

Ines Trkulja

Maligni tumori abdomena i zdjelice često metastatski napreduju na potrbušnicu, tj. peritoneum. Sve do kraja dvadesetog stoljeća, pronalazak takvih metastaza značio je teško, i rijetko efikasno, palijativno liječenje. Napretkom molekularne biologije i kliničke onkologije osmišljene su nove mogućnosti u liječenju bolesnika s uznapredovalim zloćudnim tumorima rasprostranjenima na potrbušnicu. Prvi pokušaji liječenja metastaza potrbušnice započeli su 1980-ih kada je Paul H. Sugarbaker razvio i počeo podučavati tehnike peritonektomije i citoreduktivnog liječenja makroskopskih metastaza. Njegova misao vodilja: “Ono što kirurg ne vidi, zapravo je ono što ubija pacijenta.” opisuje ograničenja kirurgije, regionalne i sisteme kemoterapije, no istovremeno ukazuje na potencijalno područje napretka simultanom primjenom kirurških tehnika i onkoloških saznanja <sup>1</sup>. Tumorske stanice u abdomenu i zdjelici odgovorne su za 30% do 50% smrti te za brojne crijevne opstrukcije koje uzrokuju relapsi raka <sup>2</sup>. U liječenju bolesti na mikroskopskoj razini posebice se ističu François N. Gilly i Dominique Elias, osmisivši tehniku otvorene i zatvorene hipertermijske intraperitonealne kemoterapije (HIPEC), koja slijedi nakon citoreduktivne kirurgije <sup>3</sup>. Razvitak ovog područja utjecao je na brojne druge grane medicine – radiologiju, anesteziologiju, kliničku farmakologiju, psihološku medicinu i dr. Unatoč golemoj količini novih saznanja o molekularnom ponašanju metastaza, razvitku novih tehnika i algoritama liječenja te uspješnijem klasificiranju različitih stadija bolesti, a sukladno tome i bolje usmjerenom liječenju, ovo je područje i dalje tema brojnih istraživanja. Razvitak novih tehnika, poput intraperitonealne ciljane terapije, intraperitonealne aerosolne kemoterapije pod tlakom (PIPAC) i laparoskopske HIPEC, predstavlja tendenciju liječnika i znanstvenika za usmjerenijim liječenjem, u svrhu povećanja preživljenja i maksimalnog smanjenja invazivnosti kirurških, ali i onkoloških procedura <sup>3</sup>.

Ključne riječi: citoreduktivna kirurgija, hipertermijska intraperitonealna kemoterapija, medicinska onkologija, palijativna njega, peritonealne neoplazme

## SUMMARY

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal malignancies

Ines Trkulja

Abdominal and pelvic tumors often spread to the peritoneum. Until the end of the twentieth century, discovering these kinds of metastases meant exclusively palliative, and usually not effective treatment. Progress in molecular biology and clinical oncology resulted in new possibilities for treating patients with advanced malignancies. First attempts in the treatment of malignancies spread to the peritoneum started in the 1980s when Paul H. Sugarbaker developed and started teaching techniques of peritonectomy and cytoreductive surgery for the macroscopic disease. His guiding thought "It's what the surgeon doesn't see that kills the patient," presents clearly limitations of surgery, regional and systemic chemotherapy, but at the same time points out the potential area for progress by simultaneously using surgical procedures and oncological findings <sup>1</sup>. Around 30 to 50% of deaths and bowel obstructions happen due to neoplastic cells in abdomen and pelvis that can not be seen by a surgeon during the procedure.<sup>2</sup> In the treatment of microscopic disease François N. Gilly and Dominique Elias stand out in particular by inventing the technique of "open" and "closed" hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) following cytoreductive surgery <sup>3</sup>. The development of this area affected multiple other medical professions – radiology, anesthesiology and resuscitation medicine, clinical pharmacology, psychological medicine etc. Regardless of the enormous amount of new findings in the molecular behavior of the metastases, the development of new techniques and treatment algorithms, and more directed treatment due to better staging of the disease, this area is still a point of interest for research. The invention of new techniques such as intraperitoneal targeted therapy, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC), and laparoscopic HIPEC represents a tendency of the medical and scientific community for targeting the treatment even more in order to increase overall survival and minimize the invasiveness of surgical and oncologic procedures <sup>3</sup>.

Keywords: cytoreduction surgical procedures, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, medical oncology, palliative care, peritoneal neoplasms



# 1. UVOD

## 1.1. Anatomija i patofiziologija peritoneuma

Peritoneum je najveća serozna membrana u tijelu koja se sastoji od parijetalnog lista peritoneuma, koji je u kontaktu s trbušnim zidom, te visceralnog lista peritoneuma koji oblaže i blisko komunicira s trbušnim organima. Između ta dva lista nalazi se peritonealna šupljina.<sup>4</sup> Intraperitonealni organi dobro su pokretni te obavijeni visceralnim peritoneumom, a preko peritonealnog podvostručenja povezani s parijetalnim peritoneumom. Tako su smješteni dio dvanaestnika, crvuljak, tanko crijevo, slezena, cekum, poprečni kolon, sigmoidni kolon, jajnik, jajovod i maternica<sup>5</sup>. Nazivlje peritonealnih struktura ovisi o embrionalnom razvitku abdominalnih struktura.

Embrionalni razvoj probavne cijevi i peritoneuma može se podijeliti u tri faze. U prvoj fazi se oblikuje vretenasta osnova želuca i pupčana petlja na, do tada, nediferenciranoj probavnoj cijevi koja je sagitalno ovješena na peritonealne ploče. Peritonealne ploče, tj. peritonealni dvosloji oblažu primitivnu tjelesnu šupljinu (lat. *coelom*) unutar kojeg se pruža nediferencirana probavna cijev. Drugu fazu obilježava rast i nabiranje probavne cijevi – okretanje želuca vuče dorzalni mezogastrij, vezan na veliki želučani zavoj, naprijed pa se tako formira velika trbušna maramica. Okretanjem se mijenja položaj malog želučanog zavoja iz sagitalnog u frontalni pa se tako formira mala trbušna maramica, a slobodni rub formira *lig. hepatoopenale*. Pupčana petlja s pripadajućim mezenterijem intenzivno raste pa tako započinje stvaranje vijuga tankog crijeva. Osnova cekuma tako je potisnuta kranijalno i za sobom vuče ostatak debelog crijeva. Konačno se spušta u ilijačnu jamu tek u posljednjim fetalnim mjesecima. Treća faza je obilježena prirastanjem listova peritonealnih nabora s parijetalnim peritoneumom. Uz korijen slobodnih podvostručenja peritoneuma nastaju zatoni (lat. *recessus*) te nabori (lat. *plicae*). U ovoj fazi prirasta i korijen mezenterija u jednoj crti kao i korijen transverzalnog mezokolona. Slobodan ostaje samo mezoapendiks. Istovremeno prirasta najprije silazno pa sigmoidno i uzlazno debelo crijevo<sup>5,6</sup>.

Subperitonealni prostor je potencijalni prostor zatvoren između dva lista peritoneuma koji premošćuje peritonealnu šupljinu i retroperitoneum te predstavlja nezanemariv put kojim se bolesti mogu širiti. Peritonealni nabori i prostori služe ograničavanju malignih i infektivnih bolesti, no u isto vrijeme predstavljaju put širenja istih bolesti. Peritonealna šupljina je mezenterijem i transverzalnim kolonom podijeljena u supramezokolični i inframezokolični odjeljak. Mezenterij čine podvostručenja peritoneuma, tj. sastoji se od dvostrukog sloja

peritoneuma koji obuhvaća tanko crijevo ili dijelove debelog crijeva i tako ih pričvršćuje za stražnji zid abdomena. Od Treitzovog ligamenta do početka debelog crijeva, slobodni dio tankog crijeva je ovješeno o mezenterij. U mezenteriju se nalazi masno tkivo u koje su uložena *a. mesenterica superior* i *inferior* s njihovim ograncima i pratećim limfnim žilama i živcima. Mezenterij tankog crijeva izgleda kao cvijet koji drži jejunum i ileum pričvršćen za stražnji zid abdomena te sadrži ogranke *a. mesenterica superior*. Transverzalni mezokolon pridržava ovaj dio debelog crijeva te predstavlja bitan put širenja bolesti u srednjem dijelu abdomena. Crvuljak ima vlastiti mezenterij, mezoappendiks, u kojem leži *a. appendicularis*. Ascendentni kolon je srastao sa stražnjom trbušnom stijenkom pa se tako posteriorno može pristupiti ovom dijelu crijeva bez otvaranja peritonealne šupljine. Još jedan bitan put širenja bolesti predstavlja veliki i mali omentum, tj. trbušna maramica. Veliki omentum polazi od velikog želučanog zavoja te se hvata na anterosuperiorni dio transverzalnog kolona. Mala trbušna maramica se naziva i gastrohepatični ligament koji se pruža od malog želučanog zavoja do *ligamentum venosum* koji je ostatak nekadašnjeg *ductus venosus* koji u intrauterinom životu odvodi arterijaliziranu krv direktno iz posteljice u donju šuplju venu, zaobilazeći jetru. Silazni kolon je poput uzlaznog, a za razliku od poprečnog, presvučen peritoneumom samo s prijeda i sa strane. Sigma ima vlastiti sigmoidni mezokolon promjenjive duljine, a potom i oblika. Parijetalni list peritoneuma spušta se do *linea terminalis* i oblaže poput plahte, kranijalno, zdjelične organe. Kod muškaraca, peritoneum presvlači kranijalnu i stražnju površinu mokraćnog mjehura, sjemenske mjehuriće te debelo crijevo. U ženskoj zdjelici, maternica s adneksima smještena između rektuma i mokraćnog mjehura, obložena je peritoneumom koji je čvrsto srastao s materničnim mišićjem i tako čini perimetrij. Dvosloj peritoneuma pruža se s postraničnih strana maternice do stijenke male zdjelice te tako čini *ligamentum latum uteri*. Kranijalni dio sadrži jajovod i naziva se mezosalpinks. Posteriorno se odvaja manji nabor koji sadržava jajnik i naziva se mezoovarij. Trbušna šupljina je u vezi s vanjskim svijetom preko unutarnjeg otvora jajovoda – *ostium abdominale salpinx*. Između mokraćnog mjehura i maternice nalazi se *excavatio vesicouterina*, dok se posteriorno, između rektuma i maternice nalazi *excavatio rectouterina*, tj. Douglasov prostor koji predstavlja najdublji dio peritonealne šupljine. Douglasov prostor seže sve do stražnjeg svoda rodnice.

Retroperitonealni smještaj označava da je struktura samo s prijeda pokrivena parijetalnim peritoneumom. Primarni retroperitonealni smještaj označava da je organ od početka embrionalnog razvoja smješten retroperitonealno, dok sekundarno ili „lažno“ retroperitonealno smještanje označava da je organ prvobitno bio intraperitonealno, no zbog srastanja listova

peritoneuma postaje retroperitonealno smješten. Dijelovi dvanaestnika, gušterače, uzlaznog i silaznog kolona smješteni su sekundarno retroperitonealno. Retroperitonealni smještaj dopušta dorzalni pristup ovim organima bez otvaranja peritonealne šupljine. Za razliku od mezenterija, rektum i anus smješteni su ekstraperitonealno. Na rektosigmoidnom spoju, gdje se prekida sigmoidni mezenterij, počinje mezorektalna fascija koja se proteže sve do kraja rektuma tj. do *m. levator ani*. Fascija okružuje rektum i pruža se u perirektalno masno tkivo. Anteriorno se nastavlja u rektoprostatičnu fasciju (Denonvillersova fascija) u muškaraca, tj. u rektovaginalnu fasciju u žena. Posteriorno se stapa s presakralnom, tj. Waldeyerovom fascijom. Mezorektalna fascija sadrži limfne čvorove i žile, *a. rectalis superior* s ograncima i *v. rectalis superior* s priljevima. Mezorektalna fascija je postala krucijalna u kirurgiji rektalnog karcinoma s obzirom da tvori obodni resekcijski rub (CRM) za ekstraperitonealni dio rektuma <sup>5,7</sup>.

Imunološkoj ulozi trbušnih maramica tek je nedavno dan pravi značaj. Naime, ukoliko se upala ili maligni proces nalazi na želucu, dvanaestniku ili crvuljku, velika trbušna maramica nastoji inkapsulirati taj sadržaj. Također, u slučaju bolesti organa koje presvlači peritoneum, moguće je širenje u obliku peritonitisa. Tada, eksudat bogat bjelančevinama dovodi do priraslica dijelova peritoneuma za organe, crijevo ili sam peritoneum. Peritonitis može biti uzrokovan bakterijskom ili granulomatoznom upalom, no i kemijskim podražajem. U slučaju zastoja venskog odtoka krvi, inače oskudna peritonealna tekućina počinje se nakupljati kao bjelančevinama siromašan transudat, tj. kao ascites. Širenje primarnih malignih tumora kroz peritonealnu šupljinu moguće je direktnom invazijom tumora, intraperitonealnim rasapom, limfatičnom permeancijom ili hematogenim rasapom. Maligni tumori želuca, kolona, gušterače i jajnika, koji su se proširili izvan granica organa lako zahvaćaju pripadajući visceralni peritoneum i okolne strukture. Rana peritonealna invazija očituje se kao linearne niti u masnom tkivu oko tumora. Tumorska masa neposredno uz primarni tumor označava uznapredovalu diseminaciju. Širenje je moguće i duplikaturama peritoneuma, tj. ligamentima pa se tako želučana neoplazma može proširiti na slezenu preko gastrospleničnog ligamenta, ali i obrnuto <sup>4,5</sup>.

## 1.2. Fiziologija i patofiziologija peritonealne tekućine

Količina peritonealne tekućine ovisi o uravnoteženoj proizvodnji, apsorpciji, integritetu peritonealne membrane i limfnoj drenaži. Postoji stalna izmjena tekućine i proteina između plazme i peritonealne šupljine kontrolirana i potaknuta osmotskim i hidrostatskim tlakom u hepatičnim i mezenteričnim kapilarama. Zbog tih tlakova, svakog se sata izmijeni 40% do 80% intraperitonealne tekućine. Drenažni sustav limfe odgovoran je za uklanjanje međustanične

tekućine. Ascites se razvija kada, zbog povišenog hidrostatskog ili sniženog koloidno osmotskog tlaka, transudacija peritonealne tekućine u peritonealnu šupljinu iz kapilara nadraže kapacitete odvodnje. Peritonealna karcinomatosa i širenje malignih stanica po peritoneumu strogo ovisi o fiziološkom toku peritonealne tekućine i utjecaju statičkih sila. Proces je obuhvaćen nazivom *fenomen redistribucije*. Slobodne tumorske stanice u peritoneumu dolaze, ili spontanom eksfolijacijom primarnog tumora, ili ijtrogeno, kao rezultat kirurške traume, tj. resekcijom metastatski zahvaćenih limfnih čvorova i tkiva. Neoplastične stanice formiraju nakupine na kaudalnom dijelu peritoneuma zbog sile teže te na omentumu i dijafragmatskom peritoneumu jer se tamo odvija najveća resorpcija peritonealne tekućine. Tako su mjesta najčešće zahvaćena peritonealnom karcinomatozom (PC) zdjelica, subfrenično područje, parakolični recesusi i hepatorenalni, tj. Morrisonov prostor. Bez proizvodnje i cirkulacije peritonealne tekućine, širenje primarnog tumora je ograničeno na usko područje susjedno samom tumoru. Udaljene strukture i prostori mogu biti zahvaćeni kada neoplastične stanice iz peritonealne tekućine preko struktura poput gastrospleničnog, hepatoduodenalnog i Treitzovog ligamenta. Pokretni dijelovi tankog crijeva i mezentrične površine najčešće su pošteđene PC u ranijim stadijima bolesti vjerojatno zbog peristaltičkih kretnji koje priječe adheziju neoplastičnih stanica. Učvršćena područja poput ileocekuma, dvanaestnika i rektosigmoida puno su češće zahvaćeni PC. Peritonealna karcinomatosa smatra se lokalnim, prije nego sistemskim širenjem primarnog tumora. Fenomen redistribucije ovisi, osim o statičkim silama i mjestima resorpcije peritonealne tekućine, i o peristaltici, histološkom tipu i biološkim karakteristikama tumora. Peritonealni rasap započinje odvajanjem stanica od primarnog tumora. Takve stanice pokazuju smanjenu adhezivnost, no povećanu pokretljivost u peritoneumu, zbog inaktivacije molekula odgovornih za adheziju (engl. CAM). Nemaligne stanice prolaze kroz proces anoikisa, tj. specifične programirane stanične smrti koja se pokreće odvajanjem stanica od ekstracelularnog matriksa i susjednih stanica. Kod malignih stanica vidljiva je nemogućnost pokretanja anoikisa, zbog čega se uspješno šire po peritoneumu, na organe i u vaskularne strukture. Druga faza peritonealnog rasapa obilježena je migracijom i adhezijom neoplastičnih stanica na peritoneum. Stanice ispoljavaju više integrina i kadherina, zbog čega se lakše adheriraju na površinu ekstracelularnog matriksa peritoneuma te koloniziraju površinu. Iduća faza obilježena je invazijom koju neoplastične stanice vrše sekrecijom proteaza i matriks-metalopeptidaza, kako bi narušile strukturu ekstracelularnog matriksa peritoneuma. U ovoj se fazi stanice prihvaćaju za bazalnu membranu peritoneuma. Peritonealna kolonizacija omogućena je daljnjom proizvodnjom faktora rasta, kako bi se omogućio rast tumorskih stanica, daljnja invazija kroz ekstracelularni matriks i daljnje širenje

po peritoneumu. Proces se u engleskoj literaturi naziva *homing*, što bi se moglo prevesti kao udomaćivanje<sup>8-11</sup>.

## 2. TUMORI S TENDENCIJOM ŠIRENJA NA POTRBUŠNICU

### 2.1 Karcinom želuca

Najčešće novotvorine želuca su epitelnog, neuroendokrinog i mezenhimnog porijekla te limfomi. Karcinom želuca, maligni epitelni tumor sluznice, čini oko 85% svih malignih novotvorina želuca te stoga predstavlja klinički najznačajniji entitet ovog sijela <sup>12</sup>. Prema učestalosti ovaj se karcinom nalazi na šestom mjestu među zloćudnim tumorima te je 2021. činio 5,6% svih novootkrivenih karcinoma. Zbog karcinoma želuca 2021. godine u svijetu je umrlo 768 793 osoba, što čini 7,7% smrti od svih karcinoma te godine <sup>13</sup>. Karcinom želuca predstavljao je 2021. šesto najčešće sijelo raka kod muškaraca, a osmo kod žena <sup>14</sup>. Utvrđena je najviša incidencija ove bolesti u Japanu, Kini i nekim dijelovima Azije. U Europi i Sjedinjenim Američkim Državama incidencija je nešto niža <sup>12</sup>. U SAD-u i većini zapadnih zemalja postoji povećana incidencija proksimalnog karcinoma želuca i karcinoma želuca gastroezofagealnog spoja, u odnosu na distalni dio te je ovakva raspodjela posebice izražena u bijelaca i ljudi višeg socioekonomskog statusa <sup>9</sup>. Nastanak karcinoma želuca stupnjevit je i multifaktorijalan – nastaje na dva načina: *de novo* iz nepromijenjene želučane sluznice ili iz prekanceroznih lezija. Među rizičnim čimbenicima navodi se infekcija s *Helicobacter pylori*, prehrambeni čimbenici, socioekonomske prilike, pušenje, genetski čimbenici te prekanceroze. Potonje koje potencijalno dovode do karcinoma želuca su: područja intestinalne metaplazije, displazije metaplastičnog epitela ili adenomatoznih polipa te kronični gastritis <sup>12</sup>. Rani karcinomi želuca najčešće se nalaze na maloj krivini ili oko angulusa želuca te su ograničeni na sluznicu i podsluznicu sa ili bez metastaza u limfne čvorove. Uznapredovalim karcinomom želuca smatra se svaki karcinom koji je započeo infiltraciju mišićnog sloja te kao takav ima značajno lošije petogodišnje preživljenje – manje od 20% <sup>12</sup>. S obzirom na neuočljivu kliničku sliku i simptome poput boli u epigastriju, mučnine, gubitka teka, krvarenja, anemije i gubitka tjelesne mase, karcinom želuca se najčešće otkriva u kasnoj fazi. Ovaj se karcinom širi najprije u limfne čvorove male krivine želuca, oko gušterače, hilusa slezene i u aortokavalne limfne čvorove. Hematogenim rasapom širi se ponajprije u pluća, kosti i mozak. Karcinom daje dvije neobične presadnice – kod žena u jajnike (Krunkenbergov tumor) te u limfne čvorove supraklavikularne jame (Virchowljevi limfni čvorevi) <sup>12</sup>. Intracelomska diseminacija i rasap tumora tijekom operacije uzrokuje peritonealnu diseminaciju - najčešći oblik metastaziranja ovog karcinoma. Peritonealna karcinomatosa (PC) je prisutna u 5-20% pacijenata prilikom dijagnosticiranja karcinoma želuca te se razvija u 20-50% oboljelih tijekom perioda praćenja unatoč radikalnom kirurškom zahvatu i limfadenektomiji.

Zahvaćanje seroze, difuzni tip karcinoma prema Laurenovoj klasifikaciji i pozitivan peritonealni ispirak najveći su faktori rizika za razvijanje PC u postoperativnom razdoblju. (REF) Drugi autori navode kako se peritonealna karcinomatoza sinkrono pojavljuje s primarnim karcinomom želuca u 14% do 43% pacijenata <sup>11</sup>.

## 2.2. Adenokarcinom tankog crijeva

Općenito: i benigni i maligni tumori tankog crijeva izrazito su rijetki. Osnovna podjela temelji se na histološkom tipu tkiva koje čini tumor (mezenhimalni ili epitelni) te druga, s obzirom na primarno sijelo (primarni ili sekundarni). Tumori ovog dijela crijeva čine 3% do 6% tumora gastrointestinalnog sustava, a maligni tek 1%. Među malignim tumorima najčešći je adenokarcinom te neuroendokrini tumori <sup>12</sup>. Iako se zahvaćanje seroze smatra stadijem T4, za razliku od tumora debelog crijeva, nisu rađene velike studije koje bi ustvrdile njezin prediktivni značaj. Ipak, Ludeman L. i Shepard N.A. iskustveno tvrde kako je serozno zahvaćanje manjih adenokarcinoma i karcinoida tankog crijeva manifestacija kasne prezentacije i uznapredovale bolesti <sup>15</sup>.

## 2.3. Tumori crvuljka

Tumori crvuljka mogu biti benigni i maligni te epitelni i mezenhimalni, od kojih su mezenhimalni rijetkost. Maligni tumori većinom su adenokarcinomi i neuroendokrine novotvorine <sup>12</sup>.

Neuroendokrine novotvorine crvuljka (karcinoidi) najčešći su tumori ovog sijela, no rijetko pokazuju širenje na seroznu ovojnicu, tj. peritoneum <sup>15</sup>. Adenokarcinomi crvuljka (apendiksa) se pojavljuju s incidencijom 0,2 na 100 000, s vrhuncem pojavljivanja u šestom i sedmom desetljeću života. Češće nastaju u osoba s dijagnosticiranim drugim karcinomom ili u oboljelih od ulceroznog kolitisa <sup>12</sup>. S obzirom na neunificiranost u terminologiji i klasifikaciji tumora crvuljka te svih problema koji posljedično iz toga proizlaze, 2012. god. u Berlinu je održan kongres *Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) World Congress*, stručnjaka različitih specijalizacija koji su raspravljali o ovoj temi te je postignut cilj u vidu terminologije i klasifikacije, radi lakše dijagnostike i liječenja. PSOGI razlikuje neneoplastične mucinozne lezije crvuljka (jednostavne mukokele, tj. retencijske ciste bez znakova mukozne hiperplazije ili neoplazije) i neoplastične mukozne lezije crvuljka. Neoplastične mucinozne lezije crvuljka klasificiraju se u mucinozne neoplazme crvuljka niskog gradusa (LAMN), visokog gradusa (HAMN), nazubljenog polipa sa ili bez displazije, adenom niskog ili visokog gradusa displazije, mucinozni adenokarcinom (dobro, srednje ili loše diferenciran) (MACA), adenokarcinom (dobro, srednje ili loše diferenciran), loše diferenciran adenokarcinom stanica

prstena pečatnjaka i mucinozni karcinom stanica prstena pečatnjaka <sup>16</sup>. LAMN, HAMN i nazubljeni polip ne pokazuju infiltrativnu invaziju kroz stijenk crvuljka, no mogu uzrokovati intraperitonealnu diseminaciju. S druge strane, adenokarcinom apendiksa pokazuje infiltrativnu invaziju definiranu karakteristikama koje se pronalaze i u kolorektalnom karcinomu – dezmozplazija, pupanje tumora i male, nepravilne žlijezde <sup>17</sup>. TNM klasifikacija tumora crvuljka primjenjiva je na adenokarcinome te se naglašava razlikovanje mucinoznih od nemucinoznih adenokarcinoma. Neuroendokrini tumori klasificiraju se kao zasebna skupina od ostalih neoplazmi crvuljka. LAMN, prije spomenut u PSOGI klasifikaciji, smatra se prema TNM klasifikaciji *tumor in situ* (Tis), odnosno, intraepitelna ili intramukozna lezija bez invazije preko *muscularis mucosae* u submukozu. Tablica 1 predstavlja TNM klasifikaciju adenokarcinoma, LAMN i *goblet cell* karcinoida crvuljka, koji se klasificiraju preko sheme za karcinome. Upravo zbog toga se u posljednje vrijeme izbjegava naziv *goblet cell* karcinoid i zamjenjuje ga se s *goblet cell* karcinom <sup>18</sup>. Specifičan način širenja ovih karcinoma karakteriziran je rastom neoplastičnih stanica po peritoneumu te se tada naziva pseudomiksom peritoneuma <sup>12</sup>. Dodatno, Ludeman L. i Shepard A. navode kako zbog moguće bliske patogenetske veze s mucinoznim adenokarcinomom, *goblet cell* karcinoid i adenokarcinoid pokazuju veću tendenciju širenja na serozne ovojnice i transperitonealnog širenja. Mucinozni tumori crvuljka predstavljaju izazov pri dijagnosticiranju, ali također i pri kirurškom i onkološkom liječenju, zbog nedosljedne terminologije i manjka velikih studija koje bi točno ustvrdile prediktivne čimbenike te vjerojatnost razvitka intraperitonealne bolesti <sup>15</sup>.

Klinička slika tumora crvuljka često je nespecifična i kasno se otkrije. LAMN se često prezentira kao akutni apendicitis, a radiološki se može naći cistična dilatacija apendiksa. Klinički pregled ponekad dokaže postojanje abdominalne ili zdjelične mase, posebice ako je bolest proširena na jajnik. Ponekad se neinfiltrativne lezije, tj. LAMN, HAMN i nazubljeni polip prezentiraju kao pseudomiksom peritoneuma, ukoliko je prethodno došlo do peritonealne diseminacije. Ipak, pseudomiksom peritoneuma karakterističniji je za adenokarcinom apendiksa <sup>17</sup>.



Tablica 1. TNM klasifikacija adenokarcinoma, mucinoznih neoplazmi crvuljka niskog gradusa (LAMN) i *goblet cell* karcinoida <sup>18</sup>

T – Primarni tumor	LAMN (acelularni mucin ili mucinozni epitel se može prostirati u <i>muscularis propria</i> )	Tis (tumor in situ)
	Tumor invadira submukozu	T1
	Tumor invadira <i>muscularis propria</i>	T2
	Tumor invadira subserozu ili mezoappendiks	T3
	Tumor perforira visceralni peritoneum, uključujući mucinozni peritonealni tumor ili acelularni mucin na serozi crvuljka ili mezoappendiksa	T4a
	Tumor direktno invadira ostale organe	T4b
N – Regionalni limfni čvorovi	Bez regionalnih metastaza	N0
	Metastaze u jednom regionalnom limfnom čvoru	N1a
	Metastaze u dva do tri regionalna limfna čvora	N1b
	Sateliti* bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima	N1c
	Metastaze u četiri ili više regionalnih limfnih čvorova	N2
Udaljene metastaze	Bez udaljenih metastaza	M0
	Intraperitonealni acelularni mucin	M1a
	Isključivo intraperitonealne metastaze s mucinoznim epitelom	M1b
	Ostale, ne-peritonealne metastaze	M1c

\*Sateliti (tumorski depoziti) diskretni su makroskopski ili mikroskopski tumorski čvorići u drenažnom području limfnih čvorova perikolorektalnog masnog tkiva bez dokaza rezidualnog limfnog čvora, vaskularnih ili neuralnih struktura <sup>18</sup>.

### 2.3.1. Pseudomiksom peritoneuma

Pseudomiksom peritoneuma (PP) je kliničko-patološki entitet obilježen mucinoznim ascitesom i mucinoznim tumorskim presadnicama na peritoneum ili omentum, sa ili bez prisustva epitelnih stanica <sup>15,19</sup>. Postoji veliko nesuglasje u klasifikaciji, definiciji i razlikovanju mucinoznih neoplazmi crvuljka, tj. tvorbi koje dovode do PP. Carr. i sur. navode kako je PP klinički sindrom obilježen sporim, ali neumoljivim nakupljanjem mucina u peritonealnoj šupljini, koji uzrokuje mucinozni ascites i peritonealne presadnice. Konačno, PSOGI daje definiciju PP kao intraperitonealnog nakupljanja mukusa radi mucinozne neoplazije, zbog fenomena redistribucije. PP može uključivati mucinozni ascites, peritonealne presadnice, „omenatni kolač“ i zahvaćanje jajnika <sup>16</sup>. PSOGI, također, predlaže klasifikaciju PP prikazanu u Tablici 2. Upravo zbog svojih patofizioloških karakteristika, PP se ne uklapa u klasično razaznavanje benigne od maligne neoplazme. Naime, obilježava ga nezaustavljiv rast mucinoznog sadržaja izvan primarnog sijela tumora, koji nezbrinut rezultira smrću. S druge strane, ne metastazira u limfne čvorove i ne širi se izvan zdjelice i trbušne šupljine, posebno ako se radi o adenokarcinomu niskog gradusa <sup>17</sup>. Desetogodišnja populacijska studija provedena je u periodu između 1995. i 2005. na uzorku od 167 744 apendektomija. Autori su se koristili podacima iz patološke baze podataka Nizozemske (PALGA). Pronađeno je 0,9% lezija, tj. 1484, te se trećina klasificirala kao mucinozna epitelna neoplazma. Čak 20% tih pacijenata razvilo je PP <sup>20</sup>. Smatra se kako se PP pojavljuje godišnje s incidencijom od 0,2 na 100 000 <sup>17</sup>. PP se pojavljuje s incidencijom od otprilike 2 na 10 000 laparotomija, te 75% čine žene s prosječnom dobi od 53 godine <sup>9</sup>. Većina pacijenata se prezentira abdominalnim bolovima i distenzijom trbušnog zida. Manje su česti slučajevi poput hernije, palpabilne mase, crijevne opstrukcije ili slučajnog nalaza prilikom CT snimanja zbog nejasnih bolova u abdomenu. Često dolazi do stvaranja „omenatnog kolača“, tj. čvrstog zadebljanja velike trbušne maramice. Općenito govoreći, pacijenti s bolešću u nižem gradu prezentiraju se kasnije distenzijom i bolovima, zbog duljeg nakupljanja mucinoznog sadržaja. Bolest u višem gradu prezentira se ranije zbog invazivnog i agresivnog ponašanja tumora, koji može uzorkovati opstrukciju crijevne pasaže, opstrukciju mokraćovoda ili crijevne fistule <sup>17,19</sup>. Postoji nekoliko patogenetskih teorija nastanka PP. Većina podupire teoriju da je PP uzrokovan rupturom mucinoznog tumora crvuljka prilikom koje dođe do razlijevanja mucinoznog sadržaja i

neoplastičnih mucinoznih stanica po peritonealnoj šupljini. Vrlo je malo pobornika teorije prema kojoj dolazi do metaplastične promjene mezotelnih stanica u mucinozne. Smatra se kako je najvjerojatniji izvor mucinoznog sadržaja u PP tumor crvuljka, čak i uz postojanje sinkronog mucinoznog tumora jajnika <sup>15</sup>. Ipak, ukoliko je izvor primarni tumor jajnika, najčešće se radi o zrelom teratomu unutar kojeg se razvio mucinozni tumor. Takvi tumori dijele slične morfološke, imunohistokemijske i genetske karakteristike s tumorima crvuljka. I druga sijela mogu biti izvor PP – mucinozne neoplazme kolona, urahusa, žučnjaka, pluća, dojke, žučovoda, želuca i gušterače <sup>9,17</sup>.

Tablica 2. Klasifikacija pseudomiksoma peritoneuma prema PSOGI <sup>16</sup>

Terminologija	Opis lezije
1. Acelularni mucin	Mucin bez epitelnih stanica
2. Mucinozni karcinom peritoneuma niskog gradusa ili diseminirana peritonealna adenomucinoza (DPAM)	Pseudomiksom peritoneuma s histološkim obilježjima niskog gradusa
3. Mucinozni karcinom peritoneuma visokog gradusa ili peritonealna mucinozna karcinomatosa (PMCA)	Pseudomiksom peritoneuma s histološkim obilježjima visokog gradusa
4. Mucinozni karcinom peritoneuma stanica prstena pečatnjaka visokog gradusa ili peritonealna karcinomatosa stanica prstena pečatnjaka (PMCA-S)	Pseudomiksom peritoneuma s pronalaskom stanica nalik na prsten pečatnjak

#### 2.4. Karcinom debelog crijeva

Karcinom debelog crijeva, češće nazivan kolorektalni karcinom (CRC), maligna je neoplazma epitela s lokalizacijom u debelom crijevu, tj. kolonu ili u rektumu. U debelom crijevu cekum i ascendentni kolon čine 15%, transverzalni 8%, descendentni 8% te sigma 20% svih karcinoma ovog sijela. Kolorektalni karcinom lokaliziran u rektumu čini 15% <sup>21</sup>. Prema podacima iz 2019. čak 15% svih sijela raka u muškaraca u Republici Hrvatskoj je činio rak rektuma i kolona. U žena ta je brojka nešto niža i iznosi 13%. Egzaktno govoreći, 2111 muškaraca te 1549 žena je u 2019. godini oboljelo od ovog karcinoma. U Hrvatskoj tako stopa incidencije za karcinom rektuma iznosi 25,6 na 100 000 stanovnika, a za karcinom kolona 55,4

na 100 000 stanovnika <sup>22</sup>. Gledajući ukupnu svjetsku populaciju, kolorektalni karcinom i karcinom anusa uzrokuje svaku desetu smrt, kao posljedicu raka te je tako treći po incidenciji, a drugi po mortalitetu od svih sijela malignih tumora. Zanimljivo je kako se ovaj karcinom može smatrati pokazateljem socioekonomskog razvitka. Stoga je vidljiv porast incidencije u brojnim državama istočne Europe, južne i istočne Azije te Južne Amerike. Ključ porasta vjerojatno leži u promjeni životnog stila i prehrambenim navikama – sjedilačkom životu, smanjenoj fizičkoj aktivnosti i unosu namirnica većinom životinjskog porijekla. Ostali čimbenici rizika za razvoj CRC su unos alkohola, pušenje cigareta i unos prerađenog i crvenog mesa. Kalcijski suplementi, unos cjelovitih žitarica i mliječnih proizvoda možebitno smanjuju rizik razvitka CRC <sup>13</sup>. U nastanku karcinoma kolona sudjeluju dva različita genetska puta – APC/beta-kateninski put odgovoran za stupnjevito nastajanje karcinoma iz adenoma te put mikrosatelitske nestabilnosti, koji je uključen u nastanak oko 20% karcinoma kolona <sup>12</sup>. Prilikom stupnjevanja proširenosti i stadija bolesti liječnici se najčešće, prema preporukama, koriste TNM klasifikacijom AJCC i UICC. Pritom je bitno naglasiti da tumorski depoziti, tj. sateliti, ne mijenjaju kategoriju primarnog tumora (T), no mijenjaju status limfnih čvorova u N1c, čak i ako su svi regionalni čvorovi negativni. Tumorski depoziti su diskretni mikroskopski ili makroskopski čvorići tumorskog tkiva u području limfne drenaže perikolorektalnog masnog tkiva koje okružuje primarni tumor. Nedavne metaanalize pokazale su da je pronalazak satelita povezan sa slabijom prognozom <sup>18</sup>. Drugi klasifikacijski sustav je Dukesov koji, nakon modifikacije, dijeli kolorektalni karcinom u A, B1, B2, C1, C2 i D stadij ovisno o anatomske dubini širenja primarnog tumora. Unatoč manama poput nezahvaćanja histološkog gradusa tumora i mogućnosti slučajnog propuštanja uzorka u kojem je vidljiva najdublja invazija tumora, Dukesova klasifikacija ostaje iznimno jak prognostički alat <sup>23</sup>. U modernim studijama, predviđeno petogodišnje preživljenje je ostalo otprilike jednako kao i u prvim studijama – 93,2 za Dukes A, 77,0% za Dukes B, 47,7% za Dukes C i 6,6% za Dukes D.

Prekursori većine kolorektalnih karcinoma su polipi koji nastaju kao rezultat poremećene ravnoteže diobe stanica u dubljim dijelovima kripti debelog crijeva i ljuštenja stanica s luminalne površine. Polipi su egzofitične tvorbe koje strše u lumen crijeva; mogu biti neoplastične tvorbe, upalne promjene ili hamartomi. Klinička prezentacija polipa najčešće je asimptomatska ili uzrokuje kronično krvarenje s posljedičnom sideropeničnom anemijom. Svi polipi koji se odstrane tijekom kolonoskopije šalju se na patohistološku analizu jer jedino ona može postaviti konačnu dijagnozu, tj. uspostaviti distinkciju između benigne i maligne, neoplastične promjene polipa. Polipi nastaju sporadično, kao hamartomi ili u sklopu sindroma

porodične adenomatozne polipoze – obiteljska adenomatozna polipoza kolona, Gardnerov sindrom, Turcotov sindrom. U oboljelih od obiteljske adenomatozne polipoze u 100% slučajeva razvije se kolorektalni karcinom prije četrdesete godine života. Adenomi su benigni tumori nastali neoplastičnom proliferacijom epitelnih stanica sluznice pokazuju znakove, višeg ili nižeg stupnja displazije te se smatraju prekursorima većine adenokarcinoma kolona. S obzirom na resičast (vilozan) i žljezdani (tubularan) udio, adenomi dijele se na tubularne, tubulovilozne i vilozne. Maligni potencijal za razvitak CRC korelira s veličinom polipa, odnosno adenoma, histološkim tipom adenoma i stupnjem displazije epitela. Rizik CRC je veći, što je veći udio vilozne sastavnice. Nazubljene lezije su još jedna grupa lezija s malignim potencijalom kojima pripadaju hiperplastični polipi, sesilni nazubljeni adenomi te tradicionalni nazubljeni adenomi. Hiperplastični polipi čine čak 90% svih polipa kolona, najčešće se nalaze u rektosigmoidu te im se incidencija povećava s dobi. Moguće ih je pronaći u 50% osoba starijih od šezdeset godina. Za razliku od sesilnih nazubljenih adenoma i tradicionalnih nazubljenih adenoma, pokazuju skoro nikakav maligni potencijal <sup>12</sup>.

Bitno je spomenuti i Lynchov sindrom, autosomno dominantni poremećaj karakteriziran mutacijom gena za popravak pogrešno sparenih baza DNA. Najčešće se radi o genima MSH2 i MLH1 te PMS pa se dokazom tih mutacija dijagnosticira ovaj sindrom. Karcinomi se razvijaju u kolonu, endometriju, bubrežnoj nakapnici, ureteru, tankom crijevu i jajnicima, najčešće u mlađoj životnoj dobi <sup>12</sup>.

Klinička slika CRC najčešće je dugo vremena asimptomatska te se simptomi postupno razvijaju. Desnostrani karcinomi češće se očituju zamorom, slabošću i sideropeničnom anemijom, dok kod lijevostranih, uz anemiju, postoje i simptomi opstrukcije. Sistemne manifestacije poput zamora, gubitka tjelesne težine i povišene tjelesne temperature označavaju uznapredovalu bolest koja se otkriva u oko 25% do 30% bolesnika u razdoblju postavljanja primarne dijagnoze <sup>12</sup>. Kolorektalni karcinom najčešće metastazira na jetru, pluća i u limfne čvorove. Peritonealna karcinomatoza CRC je izolirana u 42% do 77% slučajeva te je češće primijećena kod karcinoma kolona, nego kod karcinoma rektuma. Omjer je otprilike 1:5 <sup>9</sup>.

Kolorektalna peritonealna karcinomatoza se može podijeliti u dva klinička entiteta – sinkrona, ukoliko je prisutna u vrijeme dijagnoze primarnog tumora te metakrona, ako se prezentira nakon primarnog liječenja tumora. CRC daje peritonealne presadnice ili prije operacije, transmuralnom invazijom, ili poslije potencijalno kurativne operacije, rasapom tumorskih stanica u abdominalnu šupljinu iz crijeva, diseciranih limfnih čvorova ili krvnih žila <sup>9</sup>. Lošiju prognozu pokazuju tumori sa slabijom diferencijacijom, infiltrativnim načinom rasta te

pronalazak tumora unutar krvnih i limfnih žila. Postoperativno praćenje oboljelih od CRC uključuje određivanje razine CEA i CA19.9 u serumu, čiji porast znači mogući relaps bolesti ili pojavu udaljenih metastaza <sup>12</sup>.

Kolorektalni karcinom čini ogroman javnozdravstveni problem zbog dugog asimptomatskog perioda te posljedično prekasnog dijagnosticiranja u već uznapredovalim i teže lječivim stadijima. Prognoza za CRC otkriven u ranoj fazi je iznimno povoljna uz petogodišnje preživljenje od čak 97%. Zbog pozitivnih rezultata velikih europskih studija, koje pokazuju kako uvođenje testa probira za kolorektalni karcinom dovodi do smanjene smrtnosti od ove bolesti za 15% do 18% - 2007. u Hrvatskoj je započet Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva za muškarce i žene u dobi od 50 do 74 godine <sup>24</sup>.

## 2.5. Peritonealni mezoteliom

Difuzni maligni peritonealni mezoteliom (DMPM) iznimno je rijedak tumor mezotelnih stanica. Smatrao se u potpunosti neizlječivim sve uvođenja citoreduktivne kirurgije i HIPEC devedesetih godina prošlog stoljeća <sup>9</sup>. Histološki postoje tri tipa ovog tumora prema većinskom udjelu stanica koje ga sačinjavaju – epitelni, miješani epitelni i sarkomatoidni te sarkomatoidni. Epitelni DMPM se smatra najčešćim. DMPM je odgovoran za 20% svih difuznih malignih mezotelioma. S obzirom na zajedničko embrionalno porijeklo, DMPM je zapravo podtip difuznog malignog mezotelioma koji se može razviti na pleuri, perikardu, peritoneumu i *tunica vaginalis testis* <sup>15</sup>. Peritonealno sjelo čini trećinu svih mezotelioma <sup>25</sup>. Mezoteliom je otprilike tri puta češći u muškaraca te se češće pojavljuje nakon šezdesete godine <sup>15</sup>. Prema Hrvatskom registru za rak, 2019. godine u Republici Hrvatskoj bila su 63 dijagnosticirana mezotelioma u muškaraca te 15 u žena <sup>22</sup>. Mezoteliom je najčešće povezan s izloženosti azbestu, što je pokazano brojnim studijama šezdesetih i sedamdesetih godina 20. stoljeća, a utvrđen je dug period latencije od čak 40 godina. Najčešće se radi o radnicima u rudnicima, onima izloženim azbestu u procesu proizvodnje te onima koji rade s materijalima koji sadržavaju azbest – vodoinstalateri, tesari, instalateri izolacije na građevinskim objektima. Ipak, 20% do 40% oboljelih anamnestički nije bilo izloženo azbestu pa se predlažu drugi etiološki čimbenici poput Simian 40 virusa iz roda *Polyomaviridae* <sup>9</sup>.

DMPM se klinički oskudno prezentira te se stoga najčešće dijagnosticira u već uznapredovalom stadiju <sup>9</sup>. Prema jednoj studiji, većina pacijenata je imala ascites, bol u abdomenu i asteniju. Gubitak težine, anoreksija, palpabilna masa u abdomenu, vrućica, proljev i povraćanje bili su rjeđi simptomi. U istoj studiji uzet je 81 slučaj, od kojih je 61 uzet peritonealni ispirak radi citološke obrade, koji je konačno kod 31 uzorka bio pozitivan za mezoteliom <sup>26</sup>. Za razliku od

pleuralnog mezotelioma, ne postoji sustav *stageinga* za peritonealni mezoteliom, već se najčešće koristi PCI<sup>15</sup>. Sve do nedavno preživljenje nakon dijagnoze DMPM je bilo ograničeno na oko godinu dana. Uvođenjem kombinacije citoreduktivne kirurgije i perioperativne intraperitonealne kemoterapije dovelo je do poboljšanog preživljenja. Prema jednom istraživanju medijan preživljenja bio je 26 mjeseci, prema drugome medijan je bio 31 mjesec<sup>25,27</sup>. Prema novim saznanjima medijan preživljenja se produljio pa je sada između 67 i 97 mjeseci<sup>28</sup>.

Klinička slika DMPM najčešće obuhvaća povećanje opsega struka uz bol u abdomenu i smanjenje tjelesne težine. Često se javlja i ascites. Rjeđe se prezentira akutnim abdomenom, rektalnim krvarenjem, vrućicom, proljevom i povraćanjem. Period od pojave simptoma do dijagnoze je najčešće pet mjeseci<sup>25,26</sup>.

Iako je dostupno malo podataka o korisnosti serumskih tumorskih markera za dijagnostiku i praćenje DMPM, jedna studija je pokazala veliku osjetljivost CA125 (53.3%). Razine potonjeg tumorskom markera su se normalizirale nakon adekvatne CRS i HIPEC, a ostale visoke kod svih pacijenata u studiji s ostatnom makroskopskom bolesti nakon operacije. Također, progresijom bolesti, razine CA125 su se povisile u svih promatranih pacijenata<sup>9</sup>.

## 2.6. Tumori ženskog spolnog sustava

Tumori ženskog spolnog sustava dijele se anatomske na tumore vanjskog spolovila, tumore rodnice, materničnog vrata, materničnog trupa, jajovoda i jajnika<sup>12</sup>. Peritonealne metastaze najčešće daju tumori jajnika, endometrija i vrata maternice<sup>29</sup>.

Tumori jajnika se na temelju biološkog ponašanja svrstavaju u tri kategorije – dobroćudni, granično zloćudni (engl. *borderline*) i zloćudni. Dobroćudni čine čak 80% te se najčešće pojavljuju u mlađih pacijentica, dok se zloćudni i granično zloćudni pretežito pojavljuju u starijih, između 45. i 65. godine. Klasifikacija tumora jajnika temeljena je na strukturama i tipu stanica iz koje je tumor nastao – tumori pokrovnog epitela jajnika, tumori spolnih stanica, novotvorine specijalizirane strome jajnika i metastatski tumori. Najčešći tumori su tumori pokrovnog epitela jajnika, a među njima serozni tumori koji najučestalije daju peritonealne metastaze. Češći su kod nulipara te pacijentica s mutacijom *BRCA1* ili *BRCA2* gena kod kojih nastaju u mlađoj dobi. Podvezivanje ili uklanjanje jajnika uz terapiju oralnim kontraceptivima imaju zaštitni učinak. Serozni karcinomi često već u vrijeme postavljanja dijagnoze daju presadnice na peritoneum i omentum uz nalaz ascitesa. Mucinozne novotvorine jajnika pripadaju istoj kategoriji tumora jajnika, a čine oko 30% svih novotvorina jajnika. Mucinozni

karcinom predstavlja tek 5% svih karcinoma, no čini jedan od mogućih uzročnika PMP. Karakteristično stvaraju velike i teške cistične mase. Za ove je tumore specifično da se u jednom tumoru istodobno može naći dobroćudna, atipično proliferirajuća i zloćudna sastavnica. Ipak, prije postavljanja dijagnoze mucinoznog karcinoma jajnika, bitno je isključiti mogućnost metastatskog širenja iz probavnog sustava s obzirom da ovi tumori, poput kolorektalnih, nastaju slijednom adenom-karcinom. Iskustvo liječnika, ali i brojna istraživanja potvrdila su kako istodobni pronalazak mucinoznog karcinoma jajnika i mucinoznog tumor crvuljka praćen PP ne znači dva sinkrona tumora, već se tumor jajnika smatra metastazom tumora crvuljka. PP jajničnog sijela najčešće nastaje iz zrelog teratoma, tj. novotvorina spolnih stanica koje se proizlaze iz tkiva razvijenih iz sva tri zametna listića. Zreli teratomi jajnika dijele iste morfološke, imunohistokemijske i genetske karakteristike s novotvorinama crvuljka, koji imaju tendenciju razvitka pseudomiksoma peritoneuma. Tumor jajnika granične zloćudnosti često rupturiraju te tako mogu proizvesti acelularne depozite mucina, no, za razliku od PP od mucinoznih karcinoma, nakon ooforektomije depoziti ne nastavljaju rasti<sup>12,15,17</sup>.

Adenokarcinom endometrija je najčešći zloćudni tumor ženskog spolnog sustava s vrhuncem pojavljivanja u peri i postmenopauzi, tj. oko šezdesete godine. Najbolje istražen čimbenik rizika je primjena vanjskih estrogena te stanja hiperestrogenizma. Ovi se tumori češće pojavljuju u pretilih, pacijentica s policističnim jajnicima i bolestima jetre. Tumor povezani sa stanjima hiperestrogenizma svrstavaju se u kliničkopatološki tip 1, dok oni nepovezani s estrogenom u tip 2. Potonji se nastaje u starijih žena. Adenokarcinom endometrija tipično stvara žarišta tumorskog tkiva iz kojih maligne stanice urastaju u miometriju ili se difuzno šire po površini endometrija. Tendencija širenja na peritoneum najviše se ističe kod adenokarcinoma svijetlih stanica i seroznih adenokarcinoma koji pripadaju histološkom tipu 2. Histološki tip 1 označava endometrioidne adenokarcinome. U kliničkoj se slici najčešće nalazi krvarenje kao vodeći simptom. Stadij određen FIGO klasifikacijom je najvažniji prognostički čimbenik. Među ostalim prognostičkim čimbenicima nalaze se histološki tip tumora, dubina invazije, limfovaskularna invazija i širenje tumora u ostale strukture. Serozni i adenokarcinoma svijetlih stanica, histološki tip 2, imaju lošiju prognozu od endometrioidnih adenokarcinoma – petogodišnje preživljenje za sve stadije je 35%. Vjerojatnost pojave peritonealnih presadnica povećana je kod seroznog i adenokarcinoma svijetlih stanica – omjer šansi je 2.71, tj. 1.48 u odnosu na u odnosu na endometrioidni tip adenokarcinoma<sup>12,29</sup>.

Redovitim PAPA-testovima u sklopu ginekoloških pregleda uvelike je smanjena incidencija raka vrata maternice. U Hrvatskoj ona trenutno iznosi 12,8 na 100 000 stanovnika. PAPA-test



je citološka pretraga koja doprinosi ranoj dijagnozi intraepitelnih promjena materničnog vrata koje se, ovisno o debljini zahvaćanja epitela, svrstavaju u tri stupnja – CIN1, CIN2 i CIN3. Najveći broj ovih promjena nalazi se na granici pločastog i cilindričnog epitela, tj. u zoni transformacije. Većina invazivnih karcinoma pločastog epitela materničnog vrata prolazi kroz CIN oblike. Adenokarcinom vrata maternice građen je od nepravilnih žljezdanih struktura građenih od atipičnog cilindričnog epitela. Često je udružen sa CIN te ga se povezuje s visokorizičnim tipovima HPV. Invazivni adenokarcinom najčešće je mucinoznog tipa. Vjerojatnost pojave peritonealnih metastaza veća je kod adenokarcinoma, nego kod karcinoma pločastog epitela vrata maternice – OR=4.92<sup>12,22,29</sup>.

Jedna od većih retrospektivnih studija slučajeva i kontrola, napravljena je na uzorku od 94 981 pacijentice te je ustanovljeno kako su peritonealne metastaze (PC) bile prisutne kod 61% oboljelih od karcinoma jajnika, 2% oboljelih od karcinoma endometrija i 1% oboljelih od karcinoma vrata maternice. U istoj je studiji pokazano da vjerojatnost širenja karcinoma na peritoneum najviše ovisi o histološkom tipu samog tumora, na bilo kojem od prethodna tri sijela. Autori su pokazali kako je PC najvjerojatnija kod seroznog karcinoma jajnika, zatim endometrijalnog seroznog i karcinoma svijetlih stanica te kod adenokarcinoma vrata maternice. Pojava PC korelira s dobi – češća je u mlađih pacijentica, tj. mlađih od 60 godina<sup>29</sup>.

## 3. DIJAGNOSTIKA I PROCJENA RESEKTABILNOSTI

### 3.1. Kvantitativni prognostički indikatori peritonealne karcinomatoze

Peritonealna karcinomatoza je entitet koji obilježava širenje malignog tumora na peritoneum. Najčešće se tako šire primarni maligni tumori jajnika (71%), želuca (17%) i kolorektalni karcinom (10%)<sup>4</sup>. Neki stručnjaci izbjegavaju ovaj pojam smatrajući da nosi konotaciju terminalne bolesti kojoj kirurško i ostalo liječenje ne može puno pomoći<sup>9</sup>. U samim počecima liječenja peritonealne karcinomatoze pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupine s obzirom na postojanje, odnosno nepostojanje karcinomatoze. Ubrzo se uvidjelo kako je ovakav pristup generaliziran te kako svi pacijenti s peritonealnom karcinomatozom nisu jednaki. Razvijeno je nekoliko sustava kvantitativnih prognostičkih indikatora i njihovih modifikacija kako bi se uspostavile smjernice za lakši odabir što ispravnijeg liječenja uz najviše koristi za pacijenta, no i kako bi se lakše isključili pacijenti koji imaju malo ili su bez ikakve šanse za izlječenjem. Njihova korist je posebice vidljiva kod visokorizičnih pacijenata kod kojih bi liječenje bilo potencijalno životno ugrožavajuće te prilikom raspodjele resursa<sup>15,30</sup>.

Trenutno su u upotrebi idući kvantitativni prognostički indikatori: patohistologija tumora, intraoperativna procjena proširenosti karcinomatoze za vrijeme eksploracije, CT Peritoneal Cancer Indeks (CT PCI), prethodan kirurški rezultat (*Prior Surgical Score* – PSS) i rezultat izvršenja citoredukcije (*Completeness of Cytoreduction Score* – CC). Intraoperativna procjena proširenosti karcinomatoze za vrijeme eksploracije vrednuje se nekim od sljedećih sustava - *Gilly* stupnjevanje peritonealne karcinomatoze (*Gilly peritoneal carcinomatosis staging*), stupnjevanje karcinomatoze prema *Japanese Research Society for Gastric Cancer*, *Peritoneal Cancer Index* (PCI) i *Dutch Simplified Peritoneal Carcinomatosis Indeks* (SPCI). PCI je procijenjen najvrjednijim. Preoperativna procjena uključuje histopatologiju tumora i PSS. Kako bi se procijenila ostatna bolest nakon optimalne operacije koristi se CC<sup>30</sup>. Prvi sustav razvijen je u Japanu za karcinom želuca rasprostranjen na peritoneum – P faktor<sup>15</sup>.

Iako su prvi osmišljeni te se upotrebljavaju duže vrijeme, brojne mane su primijećene kod *Gilly* stupnjevanja peritonealne karcinomatoze i P-faktora za karcinom želuca. S druge strane, primijećeno je kako PCI dobro procjenjuje moguću potpunu citoredukciju i prognozu preživljenja nakon CRS i intraperitonealne kemoterapije. PCI kvantitativno kombinira prisustvo tumora u 13 trbušnih i zdjelčnih regija s veličinom lezija rasprostranjenih na peritoneum te isključuje veličinu primarnog tumora. Ishod ovog indeksa može iznositi od 0 do 39 bodova te predstavlja proširenost bolesti u svim regijama abdomena i zdjelice. SPCI koristi

sedam, umjesto trinaest regija za određivanje rasprostranjenosti bolesti <sup>30</sup>. Sugarbaker i Chang su ustvrdili preživljenje za oboljele od karcinomatoze zbog kolorektalnog karcinoma koristeći se rezultatima PCI. Petogodišnje preživljenje u pacijenata s PCI<10 je 50%, preživljenje je 20% za PCI između 11 i 20 te 0% za pacijente s izračunatim PCI većim od 20 <sup>2</sup>.

PSS kvantificira opsežnost kirurškog zahvata prije konačne kombinirane terapije s kemoterapeuticima. Pokazuje kako opsežnost operacije obrnuto proporcionalno korelira s rezultatima liječenja karcinomatoze.

Sljedeći kvantitativni prognostički faktor, CC, predstavlja glavni prognostički indikator preživljenja kod mezotelioma, karcinoma kolona s karcinomatozom, karcinoma želuca s karcinomatozom i sarkomatozom te se određuje nakon potpunog izvršenja citoreduktivne kirurgije. Određuje se prema postoperativnoj veličini limfnih čvorova nakon citoredukcije od CC-0 do CC-3. Smatra se kako tumorski limfni čvor kategoriziran kao CC-1 predstavlja kompletnu citoredukciju jer intraperitonealno primijenjen kemoterapeutik može dubinski djelovati na njega. Iako je za karcinom kolona pokazano kako kompletna citoredukcija dovodi do 40% petogodišnjeg preživljenja, dok nekompletna dovodi do 0%, smatra se kako na samu definiciju kompletne i nekompletne citoredukcije uvelike utječe histološki tip tumora <sup>9</sup>.

Preoperativno određivanje CT PCI je odlična metoda za lokaliziranje i kvantificiranje mucinoznog adenokarcinoma u peritoneumu. Ipak, ograničenja postoje u nekim histološkim tipovima karcinoma. Za mucinoznu karcinomatozu CT je odličan za procjenu resektabilnosti te kao prognostički pokazatelj. Na CT nalazima vidljiva je opstrukcija tankog crijeva i limfni čvorovi veći od 5 cm. Određivanje CT PCI nailazi ponekad na potrebu za upotrebom maksimalne doze oralnog kontrastnog sredstva, tj. barijevog sulfata te teško razaznavanje solidnih tumora smještenih na peritonealnoj površini. Ponekad se solidni tumor može iščitati kao ascites i uputit na operaciju koja, zapravo, pacijenta ne može zbrinuti ni palijativno. U tom slučaju, radi koristi pacijenta i bolje raspodjele resursa, indicirano je napraviti ultrazvuk i procijeniti količinu ascitesa, s obzirom da mali volumen ascitesa i prisutnost solidnog tumora nisu indikacija za veliki kirurški zahvat <sup>30</sup>. PCI je preporučeno koristiti za određivanje TNM stadija difuznog malignog peritonealnog mezotelioma – T1 (PCI 1-10), T2 (PCI 11-20), T3 (PCI 21-30) i T4 (PCI 30-39). Kod DMPM petogodišnje preživljenje iznosi 87% za stadij 1 (T1N0M0), 53% za stadij 2 (T2/T3N0M0) i 29% za stadij 3 (T4 i/ili N1 i/ili M1) <sup>9</sup>.

### 3.2. Rupturirani i nerupturirani, tumorom zahvaćen crvuljak

Kolonoskopija je indicirana prilikom pronalaska tumora apendiksa kako bi se isključio sinkroni kolorektalni karcinom. Adenomi i nazubljeni polipi odstranjuju se potpunom ekscizijom. Što se tiče LAMN, nije preporučljivo izvesti desnu hemikolektomiju s obzirom da je vrlo malo vjerojatno da će čvorovi biti zahvaćeni bolešću. Također, izbjegavanjem ovog kirurškog zahvata izbjegava se mogućnost urastanja neoplastičnih stanica u ožiljkasto tkivo koje bi naknadno bile nedostupne peritonektomiji i HIPEC. Ipak, pacijente s LAMN bi trebalo pratiti kroz 10 godina, s obzirom da se pseudomiksom peritoneuma može razviti naknadno, nakon ekscizije primarnog tumora. Praćenje bi trebalo uključivati CT sken i određivanje tumorskih markera – CEA, CA125, CA19.9. S druge strane, dijagnoza adenokarcinoma crvuljka uputna je za kompletnu desnostranu hemikolektomiju s ekstirpacijom regionalnih limfnih čvorova. Preporuča se da liječenje prati odrednice za liječenje adenokarcinoma kolona. Pronalazak peritonealnih presadnica ili PP je indikacija za citoreduktivnu kirurgiju s HIPEC. Preporuča se, s obzirom na oskudne informacije o liječenju i praćenju HAMN, da se one liječe kao adenokarcinomi crvuljka <sup>17</sup>.

Za dijagnosticiranje i određivanje stadija PP najčešće se koristi CT s karakterističnom prezentacijom slabo prigušujućeg tumorskog tkiva koje pomiče ili narušava strukturu abdominalnih ili zdjelčnih organa. Zbog fenomena redistribucije tumorski izlučen mucinozni sadržaj i tumorske stanice prate fiziološku cirkulaciju peritonealne tekućine ovisnu o statičkim silama, pa se tako najčešće nakuplja u zdjelici, parakoličnim recesusima i omentumu, dok su mobilne površine crijeva pošteđene <sup>17,19</sup>. Često je prisutno nastajanje „omentalnog kolača“ i subdijafragmatske konglomeracije tumorskih stanica, s obzirom da su velika i mala trbušna maramica te donja površina dijafragme, posebice desne polutke, glavna mjesta resorpcije peritonealne tekućine <sup>31</sup>. Jajnik može biti zahvaćen, transformirajući se u veliku, multilokularnu mucinoznu masu. U posljednje vrijeme se često koristi MR gdje se senzitivnije i u boljoj rezoluciji može očitati proširenost bolesti duž mezenterija tankog crijeva - glavnu determinantu pri procjeni resektabilnosti. Biopsija se izvodi perkutano, laparoskopski ili otvorenim pristupom kako bi se potvrdila dijagnoza PP. Također, 50-75% pacijenata ima predoperativno povišene sve ili neke od sljedećih tumorskih markera – CEA, CA125 i CA19.9. U nekim je studijama pokazana uzročno-posljedična veza između predoperativnih razina ovih tumorskih markera te recidiva i preživljenja <sup>17,19</sup>. Čak uz postojanje sinkronog mucinoznog tumora jajnika, smatra se da je izvor mucinoznog sadržaja PP tumor crvuljka. Preporuča se apendektomija i makroskopski „normalnog“ crvuljka, kod svakog pacijenta s mucinoznim ascitesom i

patološkim nalazom na jajniku. Obavezno je provesti patohistološku analizu crvuljka budući da izvorišna mucinozna lezija može biti mikroskopskih razmjera. Histološki nalaz crvuljka direktno utječe na prognozu bolesti jer, iako morfološki slični, mucinozni tumor jajnika graničnog malignog potencijala nosi puno bolju prognozu od tumora crvuljka <sup>15</sup>. Dijagnostički je značajno da ruptura mucinoznog tumora jajnika graničnog malignog potencijala može prouzročiti acelularne mucinozne depozite, no oni ne progrediraju nakon ooforektomije <sup>17</sup>.

Liječenje tumorski promijenjenog rupturiranog crvuljka se uvelike razlikuje od liječenja nerupturiranog. Nerupturirani crvuljak bez PP se najčešće pronade kao slučajan nalaz prilikom obrade zbog nejasnih bolova u abdomenu. Prikaže se dilatirani crvuljak ispunjen mucinom (mukokela) te lumen crvuljka često veći od 2 cm u promjeru. Crvuljak se tada hitno i pažljivo kirurški zbrinjava, s obzirom da ijatrogena ruptura potencijalno transformira izlječivu bolest u metastatsku, ukoliko je crvuljak zahvaćen mucinoznim karcinomom. Preporuča se apendektomija s ekscizijom mezoapendiksa za LAMN i HAMN te desnostrana kolektomija za MACA. Iznimka ovog pravila je apendektomija, a ne desnostrana kolektomija kod MACA niskog gradusa, tj. G1, jer u ovom stadiju su limfni čvorovi zahvaćeni u oko 1% slučajeva. Tijekom operacije bitno je potražiti znakove mogućeg okultnog PP.

Rupturirani, tumorom zahvaćen crvuljak sa znakovima PP, treba uputiti u specijaliziranu ustanovu koja pruža mogućnost liječenja citoredukcijom i hipertermijskom intraperitonealnom kemoterapijom (CRS-HIPEC). S obzirom da PP u većini nema tendenciju širenja dalje od peritonealne šupljine, pacijenti zahvaćeni tom bolešću idealni su za lokoregionalnu terapiju CRS-HIPEC, koja je u posljednja dva do tri desetljeća postala standard liječenja. Za liječenje makroskopski vidljivih metastaza primjenjuje se agresivna citoredukcija te intraoperativnu kemoterapiju (HIPEC) te intraperitonealna kemoterapija u ranom postoperativnom dobu (EPIC) za liječenje mikroskopskih metastaza <sup>19</sup>.

### 3.3. Uloga magnetske rezonancije (MRI) u dijagnostici i liječenju karcinoma rektuma

Karcinom kolona, rektuma, rektosigme i anusa zajedno čini 16% u incidenciji muškaraca te 13% u incidenciji žena oboljelih od raka <sup>22</sup>. Gledajući svjetsku populaciju, od karcinoma rektuma je 2020. godine umrlo 339 022 oboljelih – čak 3.8% smrti od svih tumora čini karcinom rektuma <sup>13</sup>. Ipak, mortalitet od karcinoma rektuma se smanjuje posljednjih nekoliko desetljeća zahvaljujući efikasnijoj klasifikaciji i boljem liječenju, što se u nekoj mjeri pripisuje dostupnijoj i proširenoj upotrebi MRI u preoperativnoj i postoperativnoj evaluaciji svakog pacijenta. Karcinom rektuma čine maligni tumori smješteni maksimalno 15 cm kranijalno od anokutane

granice. Svi tumor smješteni kranijalnije klasificiraju se kao tumori kolona te im se TNM stadij i liječenje određuje prema smjernicama za karcinom kolona <sup>32</sup>.

Prognoza oboljelog od karcinoma rektuma je direktno povezana s tumorskim prodiranjem u mezorektum te mogućnosti kirurške resekcije i posljedičnog postizanja negativnih obodnih resekcijskih rubova (CRM). Uznapredovalost tumora se najbolje vidi na snimkama magnetske rezonancije, koja je tako postala metoda procjene proširenosti, ali i praćenja pacijenata s karcinomom rektuma. Najveći napredak primijećen je primjenom totalne mezorektalne ekscizije (TME) i neoadjuvantne kemoradioterapije (CRT) u liječenju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma (LARC). Potonje se procedure, kao i procjena moguće resekcije, uvelike oslanjaju na MRI koji je trenutno preporučena dijagnostička metoda određivanja TNM stadija karcinoma rektuma. Preoperativna MRI određuje primarni *staging* te kirurzima daje uvid u zahvaćenost mezorektalne fascije (MRF), zahvaćenost vaskularnih struktura i sfinktera te postojanje mucinoznog sadržaja u trbušnoj šupljini. Tako se preoperativno, s velikom točnošću mogu odrediti lokalizacija i proširenost LARC koji obuhvaća slijedeće kategorije TNM klasifikacije: T3c-d, T4, N1 i N2 <sup>32</sup>. Snimanje se obavlja prije i nakon primjene neoadjuvantne kemoradioterapije kako bi se isplanirao kirurški zahvat i procijenila regresija tumora koja je posebice bitna ukoliko se primjenjuje nekirurški pristup. Nakon neoadjuvantne CRT, magnetskom rezonancijom se ponovo određuje stadij bolesti <sup>32</sup>. S obzirom na potencijalno veliku regresiju koja se može postići neoadjuvantnom kemoradioterapijom karcinoma rektuma, zbog lakšeg praćenja, uvedeni su dodatni prefiksi koje se bilježe prilikom određivanja TNM stadija tumora – *c* za kliničko određivanje stadija na temelju fizikalnog nalaza, CT, MRI, endoskopskih nalaza i dr., *p* za patološko, tj. kirurško određivanje stadija na temelju informacija stečenih prije, ali i za vrijeme operacije te *y*, koji označava stadij nakon provedene neoadjuvantne terapije <sup>32,33</sup>. U slučaju da je tumor izvrsno reagirao na terapiju te u potpunosti regredirao (stadij 0) nije potrebna kirurška intervencija već samo praćenje. Kirurški zahvat u ovom stadiju često ne dovodi do boljeg ishoda, već nepotrebno višeg morbiditeta i mortaliteta <sup>34</sup>. Također, MRI se koristi za praćenje recidiva ili napretka bolesti nakon CRT i TME. Glavni faktori rizika za lokalni recidiv izostanak su neoadjuvantne radioterapije, pozitivan CRM, perforacija tumora za vrijeme operacije, viši stadij prema TNM i niži histološki gradus. Simptomatski pacijenti čine 70% svih pacijenata s recidivom, a laboratorijski se prezentiraju povišenim razinama CEA <sup>32</sup>.

Za rektalni MRI preporučaju se T2-mjerene snimke visoke rezolucije. T1-mjerene snimke korisne su za procjenu stanja *a. iliaca communis*, niskih paraaortalnih limfnih čvorova i za

mucinozne neoplazme koje T2-snimke prikazuju skoro pa identične masnom tkivu. Pacijente treba pozicionirati u što udobniji supinirajući položaj tijekom snimanja. Za snimanje se preporuča koristiti MRI viših jačina magnetskog polja – 1.5 T ili 3.0 T. Iako MRI uređaj jakosti 3.0T pruža bolju prostornu rezoluciju, u svakodnevnoj praksi je rašireniji onaj od 1.5T. Snimaju se snimke u tri ravnine – aksijalnoj, sagitalnoj i korornarnoj, koje zajedno s 90% do 100% točnosti mogu dati podatak o tumorskoj invaziji MRF, okolnih organa i ektramuralnoj vaskularnoj invaziji. Za snimanje MRI rektuma ne preporuča se insuflacija zraka ili upotreba intravenskih kontrastnih sredstava. Znanstvena zajednica nije usuglašena oko korištenja spazmolitika prije snimanja MRI. Ipak, spazmolitici mogu smanjiti pojavu artefakta zbog peristaltike. Isto tako davanje mikro-klistira 15 minuta prije snimanja može smanjiti pojavu artefakata zbog rektalnog zraka. Iako se najčešće koristi dvodimenzionalni MRI, trodimenzionalni može koristiti za procjenu odgovora na neoadjuvantnu i kiruršku terapiju <sup>32</sup>.

O važnosti MRI prilikom dijagnosticiranja i liječenja karcinoma rektuma govori sama činjenica o opsežnosti podataka koje radiolozi očitavaju s MRI snimki, a koje su navedene u Obrascu za primarni MRI *staging* karcinoma rektuma. Očitava se lokacija i morfologija tumora kako bi se što relevantnije odredila kategorija T, zatim zahvaćanje analnih sfinktera, invazija u okolno tkivo i zdjelicu, ektramuralna vaskularna invazija (EMVI) i CRM status. MRI je vjerodostojno sredstvo za određivanje potencijalno postoperativno pozitivnih CRM. Dokazano je kako će CRM biti vjerojatno pozitivan ukoliko je tumor na manje od 1 mm od MRF, a ugrožen je ako je tumor na 1 do 2 mm. Ukoliko je udaljenost veća od 1 mm, velika je vjerojatnost da će CRM ipak biti negativan nakon TME. Magnetskom rezonancijom se, kao što je prije bilo navedeno, određuje lokacija tumora, tj. Nalazi li se tumor u gornjoj, srednjoj ili donjoj porciji rektuma. To je za kirurški zahvat bitno s dva aspekta – planiranje pristupa i planiranje širine resekcije. MRF ne pokriva rektum u cijeloj njegovoj cirkumferenciji. Peritoneum djelomično prekriva rektum u gornjoj i srednjoj porciji dok je u donjoj, koja je prekrivena MRF, odsutan. Upravo zbog toga, u slučajevima gdje je tumor pozicioniran na peritonealiziranom dijelu rektuma, CRM status nije moguće odrediti. Što točnija lokalizacija tumora bitna je i zbog činjenice da se mezorektum sužava prema kaudalno pa tako niži smještaj tumora može bitno znači uznapredovaliji tumor koji se već uspio proširiti na MRF i organe zdjelice <sup>32</sup>.

Distinkcija između T1 i T2 stadija je samo na osnovi MRI snimki dosta zahtjevna. Tumori klasificirani kao T1 zahvaćaju submukozu, dok se u T2 šire u *muscularis propria*. Za ovakve slučajeve preporuča se endorektalni ultrazvuk <sup>32</sup>.

Jedna od ključnih uloga MRI u dijagnostici i liječenju karcinoma rektuma procjena je metastatskog zahvaćanja limfnih čvorova, što je ujedno indikacija za primjenu neoadjuvantne CRT. Uz samo zahvaćanje, bilježi se i udaljenost zahvaćenog limfnog čvora od MRF. Regionalnim limfnim čvorovima smatraju se mezorektalni, gornji, srednji i donji rektalni limfni čvorovi, zatim limfni čvorovi sigmoidnog mezenterija, inferiornog mezenterija, lateralni sakralni, presakralni, sakralni, promotorijalni i lateralni ilijačni. Zahvaćanje limfnih čvorova izvan ovih nabrojanih smatra se distalnim metastazama (M1) <sup>32</sup>.

Primjenom CRT u čak 50% pacijenata postigne se djelomična regresija bolesti (engl. *Tumor downstaging*), a u 15-38% potpun patološki odgovor (engl. *Pathologic complete response*). CRT tako u zamjetnom postotku slučajeva osigurava očuvanje funkcije sfinktera, a ponekad i odlaže kiruršku intervenciju. Ponekad je teško procijeniti 0 stadij bolesti nakon primjene CRT pomoću MRI. Naime, rektalna sluznica može na CRT reagirati submukoznim edemom pa se potencijalno krivo iščitava da se radi o rezidualnom tumoru. Nakon CRT tumor se može izgledom činiti nepromijenjen ili se uočavaju signali niskog intenziteta na T2-mjerenim snimkama što se interpretira kao atrofija i fibroza. Prije nekoliko godina osmišljeno je stupnjevanje regresije tumora vidljive na MRI nakon liječenja. Prvi stupanj označava potpuno radiološko povlačenje bolesti dok se posljednji, peti stupanj, pripisuje tumorima kod kojih se ne vide rezultati liječenja <sup>32</sup>. Bitno je naglasiti kako je preciznost određivanja stadija nakon primijenjene CRT niža od primarnog određivanja stadija bolesti. Smatra se da razlog leži u tome što MRI ne može jasno razlučiti fibrozu od ostatnog tumorskog tkiva <sup>35</sup>.

Primarna uloga MRI i ostalih slikovnih metoda je procjena proširenosti i određivanje što preciznije lokalizacije tumora i prisutnost eventualnih metastaza. Tako se bolest može procijeniti resektabilnom ili neresektabilnom, ukoliko su prisutne distalne metastaze, infiltracija proksimalnog sakruma (S2 i više), invazija lumbosakralnog plexusa i *n. ischiadicus* ili oblaganje vaskularnih struktura tumorskim tkivom <sup>32</sup>.

### 3.4. Probir pacijenata za CRS i HIPEC

U prvim godinama primjene citoredukcije i intraperitonealne kemoterapije bila je upitna selekcija pacijenata te se u mnogim slučajevima događalo da su pacijenti s uznapredovalim malignim bolestima abdomena podvrgnuti kompliciranim i skupim procedurama, s nažalost minimalnim učinkom. Pacijenti koji će profitirati od ovih zahvata oni su s minimalno rasprostranjenom bolešću na peritoneum tako da, nakon peritonektomije, kemoterapija služi isključivo za eradikaciju mikrometastaza. Također, dobar izbor za peritonektomiju i citoredukciju su asimptomatski pacijenti <sup>2</sup>.



PCI se može odrediti preoperativno snimanjem CT, perioperativno i postoperativno nakon maksimalno izvedene citoredukcije <sup>9</sup>. Trenutno se PCI veći od 20 smatra relativnom kontraindikacijom za elektivnu operaciju karcinomatize zbog kolorektalnog karcinoma. Kod takvih je pacijenata indicirana palijativna skrb radi olakšanja trenutnih i prevencije mogućih simptoma. Iznimka ovih smjernica je pseudomiksom peritoneuma te minimalno agresivni mezoteliom, kod kojih je moguća potpuna konverzija PCI od 39 do 0 upotrebom citoreduktivne kirurgije. Uz to, ukoliko je invazivni karcinom nalazi na krucijalnom mjestu, poput primjerice žučovoda, s malo ili nimalo presadnica po ostatku abdominalne šupljine i zdjelice, citoredukcija nije moguća, iako je PCI zapravo nizak. U tim slučajevima, lokacija primarnog karcinoma svrstava pacijenta u istu kategoriju kao u slučaju sistemskih metastaza u pluća ili kosti te je indicirana isključivo palijativna operacija za ostatnu bolest nakon citoredukcije. CT PCI je također korisno sredstvo prilikom procjene moguće citoredukcije s obzirom da se jasno mogu vidjeti opstrukcije tankog crijeva i limfni čvorovi veći od 5 cm. U potonjem slučaju mogućnost kompletne citoredukcije je oko 5%. Također, CT može prikazati uvećane limfne čvorove tankog crijeva ili mezenterija, što direktno ukazuje na nemogućnost kompletne citoredukcije i potrebu za visceralnom resekcijom <sup>30</sup>.

Za probir pacijenata s određenim malignitetima češće se koriste i drugi kvalitativni prognostički indikatori peritonealne karcinomatize osim PCI. Tako se, primjerice, u selekciji pacijenata u skupini oboljelih od DMPM, najčešće koristi PSS (engl. *prior surgical score*). Sustav je sličan PCI, ali isključuje regije 9-12. PSS je moguće koristiti za selekciju pacijenata s DMPM, s obzirom da je većina imala neku kiruršku operaciju prije CRS-HIPEC. Prema kriterijima Nacionalnog centra za liječenje raka u Milanu pacijenti s potvrđenom dijagnozom DMPM, oni s neoštećenom funkcijom kardiorespiratornog sustava, bubrega, jetre i koštane srži, stariji od 75 godina, bez jetrenih i/ili ekstraabdominalnih metastaza, bez velikog širenja na retroperitoneum te oni s potencijalno značajnom ili u potpunosti mogućom, resekcijom peritonealne bolesti, čine prave kandidate za CRS-HIPEC <sup>15</sup>.

## 4. CITOREDUKTIVNA KIRURGIJA I HIPERTERMIJSKA INTRAPERITONEALNA KEMOTERAPIJA

### 4.1. Citoreduktivna kirurgija i tehnike peritonektomije

Citoreduktivna kirurgija obuhvaća kirurške zahvate u svrhu uklanjanja primarnog tumora i svih vidljivih presadnica <sup>36</sup>. Banalizirano, CRS eliminira makroskopsku bolest, dok HIPEC koji najčešće slijedi, uklanja mikroskopsku bolest. Kako bi se razlučili slučajevi u kojima je CRS indicirana od onih u kojima nije, preoperativno se nastoji što detaljnije očitati CT ili MRI nalaze te odrediti stadij bolesti. Tako primjerice, ukoliko PC zahvaća hepatoduodenalni ligament, CRS je kontraindicirana. S druge strane, zahvaćanje nekog od ligamenata želuca ukazuje na potrebu za gastrektomijom.

Sugarbaker je prvi formalno opisao tehnike peritonektomije. Peritonektomija je uklanjanje parijetalnog i visceralnog peritoneuma zahvaćenog tumorskim presadnicama. U svom radu posvećenom isključivo tehnikama peritonektomije, navodi kako citoredukcija potencijalno može uključivati od jedan do šest različitih postupaka peritonektomije, uz uklanjanje intraabdominalne tumorske mase. Postupci se prvenstveno koriste za kolorektalni karcinom te adenokarcinome crvuljka, jajnika i tankog crijeva, a proširenu uporabu nalaze za liječenje mezotelioma i peritonealne sarkomatoze <sup>9,37</sup>. Postupci peritonektomije u prosjeku traju oko 8 sati. Osim uklanjanja tumorskim tkivom zahvaćenog peritoneuma i ligamenata u trbušnoj šupljini, njihova resekcija bitna je i za pravilnu raspodjelu hipertermijske intraperitonealne kemoterapije koja slijedi postupke CRS <sup>9</sup>.

Standardni protokol preoperativne pripreme kod pacijenata koji su elektivno podvrgavaju operaciji kolona i rektuma obuhvaća mehaničko čišćenje crijeva koje ovisi o lokalizaciji tumora, stupnju stenoze i vrsti zahvata koja se planira provesti. Najčešće se koristi kombinacija oralnih laksativa i klizme ili lokalna primjena rashlađene 10% otopine manitola od 1000 mL i klizme. Zbog produljenog gladovanja pacijenti su skloni poremećaju elektrolitskog statusa i ravnoteže volumena pa je tako bitna i dovoljna hidracija u preoperativnoj pripremi <sup>38,39</sup>. Pacijenta je bitno ispravno pozicionirati kako bi se spriječila nekroza kože ili mišića tijekom operacije. Postavlja ga se u supinacijski položaj kako bi se omogućio potpun pristup do perineuma. Preporučeni je modificirani litotomijski položaj, u kojem se donji ekstremiteti ne postavljaju pod 90° u kukovima te 70-90° u koljenima, već su pod većim kutom ispruženi u držače za noge (engl. *St. Mark's leg holders*). Dodatan jastuk postavlja se ispod sakruma, dok težina nogu treba biti usmjerena na dno stopala, što se postiže pravilnim pozicioniranjem oslonaca

tako da je minimalna težina prenesena na stražnje mišiće potkoljenice, kako bi se spriječila mionekroza stražnjeg odjeljka nogu. Priprema kože za kirurški rez izvodi se od sredine prsa do sredine natkoljenice te se uključuje i priprema vanjskog spolovila. Kirurški rez najčešće se proteže od ksifoida do pubične kosti, ukoliko se radi o laparotomskom pristupu<sup>37,39</sup>.

Prvo se izvodi potpuna adhezioliza, kako bi se procijenila mogućnost kirurške resekcije i proširenosti tumorske bolesti. Potonje je zapravo određivanje intraoperativnog PCI<sup>9</sup>.

Kako bi se oslobodio srednji abdomen od tumorske mase izvodi se kompletna omentektomija velike trbušne maramice koja se izvodi podizanjem i odvajanjem od transverzalnog kolona elektrokirurškim instrumentima, čiji anteriorni segment postane tako vidljiv i slobodan. Odvajanjem prednje fascije gušterače prikazu se arterija i vena slezene, koje se potom podvežu te se izvede splenektomija, ukoliko je slezena zahvaćena tumorskim tkivom<sup>37</sup>.

Zatim se radi peritonektomija lijevog gornjeg kvadranta koja uključuje, uvjetno rečeno, struganje tkiva ispod lijeve hemidijafragme, kako bi se prikazala mišićna vlakna dijafragme, lijeva nadbubrežna žlijezda, gornji dio gušterače i gornji dio Gerotine fascije bubrega. Pri uklanjanju tkiva ove lokalizacije posebno se pazi na ektrokoagulaciju bogate krvožilne mreže između ošita i peritoneuma. Prilikom izvođenaj peritonektomije velike trbušne maramice posebna se pažnja pridaje gastroepiploičnim žilama, tj. arkadi velikog želučanog zavoja koje su resecirane za vrijeme omentektomije. Kako ne bi nastala devaskularizacija tijela želuca, krvožilna opskrba se uspostavlja putem lijeve i desne želučane arterije. Potrebno je sačuvati najmanje dva veća ogranka lijeve želučane arterije kako bi se osigurala dostatna krvna opskrba želuca<sup>28,37</sup>.

Peritonektomija desne strane abdomena započinje uklanjanjem lista peritoneuma ispod stražnje površine ravnog trbušnog mišića. Postupak se nastavlja elevacijom tumora s kupole jetra te se *ball-tip* elektrokirurški uklanjaju eventualne tumorske nakupine na površini jetre. Isti se postupak radi za ektirpaciju zumora u i oko falciformnog ligamenta i *ligamentum teres hepatis*. Zatim se *en-block* uklanja tumorsko tkivo i peritoneum u području lijeve hemidijafragme i desnog subhepatičnog prostora. Lateralno se uklanja Gerotina fascija desnog bubrega dok se uklanjanjem peritoneuma Morrisonovog, desnog subhepatičnog, tj. hepatorenalnog, prostora prikaže desna nadbubrežna žlijezda. Poseban oprez se pridaje očuvanju kontinuiteta donje šuplje vene i priležećeg *lobus caudatus*, koji svoju vensku krv izravno drenira u donju šuplju venu.<sup>37</sup> Peritonektomija desne hemidijafragme smatra se tehnički zahtjevnijom od lijeve<sup>9</sup>.

Ukoliko tumor zahvaća središnji, fibrozni dio ošita, izvodi se eliptičan rez kako bi se uklonilo tumorsko tkivo s podležećim tkivom. Defekt se zatvara neprekinutim šavom te rijetko uzrokuje postoperativne respiratorne probleme <sup>37</sup>. S druge strane, posebice kada tumorska invazija prodire duboko u vezivno tkivo ošita i sam ošit, postoji mogućnost perforacije, ulaska u pleuralnu šupljinu i tako kontaminacije pleuralnog prostora tumorskim stanicama. Kako bi se rizik što više smanjio, koristi se aspirator <sup>9</sup>.

Kolecistektomija se izvede uz podvezivanje *a. cystica* i *ductus cysticus*. S obzirom da je tkivo hilusa jetre najčešće gusto infiltrirano tumorom, za uklanjanje je potrebno koristiti snažne traksijske pokrete, kako bi se tumorsko tkivo odvojilo od *fossa vesicae fellae* i susjednog jetrenog parenhima. Ovdje se opet pozornost pridaje očuvanju *lobus caudatus* i donjoj šupljoj veni. Slijedi omentektomija male trbušne maramice te omentalne burse koja se izvodi u smjeru kretanja kazaljki na satu, netom uz mali želučani zavoj. Nastoji se ukloniti što više tumorskog tkiva, uz što manje omentalnog masnog tkiva. Radi uspostave krvne opskrbe putem lijeve želučane arterije nastoje se prikazati njezini veći ogranci. Kako bi se želudac mogao postoperativno prazniti izvodi se piloroplastika ili gastrojejunoplastika. U protivnom bi nastala staza pasaže zbog neophodno učinjene vagotomije. Prilikom uklanjanja omentalne burse strogo se pazi na očuvanje desne bubrežne vene koja se nalazi netom ispod. Zbog navedenih struktura od vitalne važnosti za preostale organe, ova se tehnika peritonektomije smatra najzahtjevnijom <sup>37</sup>.

Peritonektomija zdjelice započinje uklanjanjem peritoneuma sa stražnje strane ravnog trbušnog mišića te se nastavlja na peritoneum koji prekriva kranijalni dio mokraćnog mjehura. Urahus služi kao struktura-vodilja prilikom ove peritonektomije. Oba okrugla ligamenta maternice (*ligg. teres uteri*) se izoliraju u ženskih pacijenata. Peritoneum se uklanja po obodu zdjelice pazeći na lijevi i desni ureter, a u žena i na lijevu i desnu *v. ovarica*. Sigmoidni kolon se linerarnim staplerom resekira u srednjem dijelu te se podvezuje donja mezenterična arterija u svom polazištu na aorti, a donja mezenterična vena se podvezuje na Treitzovom ligamentu kako bi se u što kompaktnijem obliku resekirao proksimalni sigmoidni kolon. Descendentni kolon se resekira ispod splenične fleksure. Centripetalnim pokretima se izvodi preostala peritonektomija zdjelice. Ovaj tip peritonektomije je među najčešće izvođenima s obzirom da se izvodi za liječenje primarnih neoplazmi jajnika, LARC i kolorektalnih karcinoma rektosigmoidnog prijelaza <sup>37</sup>. Peritonektomija zdjelice šupljine treba uključivati resekciju zdjelice peritoneuma, peritoneuma *fossa iliaca* te peritoneuma, koji je u kontaktu s dijafragmom zdjelice <sup>9</sup>.

Nadalje, mobilizira se lijevi kolon kako bi se uspostavila niska kolorektalna anastomoza bez napetosti na šavnoj liniji. S obzirom na podvezivanje donje mezenterične arterije i njezinih visceralnih ogranaka, olakšano se uklanja lijevi mezenterij kolona. Resecira se i mezenterij transverzalnog kolona te lijenalnog zavoja sa Gerotine fascije i retroperitonealnih priraslica. Ovi postupci omogućavaju anastomozu spoja sigme i kolona na donji dio rektuma ili anus. Insulflacijom zraka u tekućinom ispunjenu zdjelicu provjerava se ispravnost anastomoze <sup>37</sup>. U slučaju da je prisutno zahvaćanje kolona i rektuma tumorskim presadnicama izvodi se desna hemikolektomija i zatvraranje rektosigmoidnog dijela crijeva po Hartmannu, uz poštedu transverzalnog kolona i splenične fleksure. Ovaj pristup omogućava formiranje kolostome koju pacijenti podnose lakše od ileostome nakon totalne kolektomije <sup>9</sup>.

Dio peritonektomije čini i lokoregionalan limfadenektomija, koja se izvodi shodno lokalizaciji primarnog tumora. U slučaju karcinomatoznog zahvaćanja seroze i podležećih slojeva crijeva i rektuma, izvodi se limfadenektomija limfnih čvorova kao da je taj dio crijeva primarno sijelo tumora. U slučaju zahvaćanja tankog crijeva, svi povećani čvorovi mezenterija moraju se biopsirati kako bi se procijenilo metastatsko širenje te ima li uopće smisla nastaviti operaciju <sup>9</sup>.

#### 4.2. Hipertermijska intraperitonealna kemoterapija

Početakom devedesetih godina prošlog stoljeća liječenje malignih bolesti rasprostranjenih na potrbušnicu doživjelo je preokret. U više centara se počela primjenjivati kombinacija kirurških metoda i onkoloških modaliteta liječenja. Ovaj pristup obuhvatio je citoreduktivnu kirurgiju, s naglaskom na peritonektomiju i primjenu intraperitonealno primijenjene kemoterapije – ili intraoperativno nakon CRS ili u ranom postoperativnom dobu (EPIC). Promatranjem biološkog ponašanja tumora zamijećeno je kako tumorski rast prati krivulju oblika slova S – tumor inicijalno sporo raste, no povećavanjem tumorske mase, smanjuje se krvna opskrba, usporava brzina dijeljenja tumorskih stanica, heterogenost tumora povećava se, a u isto se vrijeme, smanjuje osjetljivost tumora na primijenjene lijekove. Takvo je ponašanje nazvano Gompertzianov stanični kinetički model. Osjetljivost na primijenjene kemoterapeutike proporcionalno se smanjuje s usporavanjem brzine dijeljenja tumorskih stanica prema Norton-Simonovoj hipotezi. Mutiranje stanica i intrinzična genetska nestabilnost, a time i povećavanje rezistencije na kemoterapeutike, raste ovisno o vremenu prema matematičkom modelu Goldie-Coldman <sup>9</sup>.

S obzirom na sva saznanja, Norton je predložio terapijsku strategiju prema kojoj se najefikasnije djelovanje na tumorske stanice ostvaruje što ranijom primjenom kemoterapeutika

na stanice koje su trenutno u fazi rasta i vjerojatno još nisu kemorezistentne jer nisu još odviše genetski nestabilne <sup>9</sup>.

Ipak, pokazano je da opetovana primjena isključivo intraperitonealne kemoterapije, čak i uz modifikaciju doze, nije dovoljna za potpunu eradikaciju bolesti. Upravo se zbog toga uz HIPEC primjenjuje CRS, koja uklanjanjem velikih, makroskopskih tumorskih masa smanjuje vjerojatnost pojave tumorskih stanica rezistentnih na kemoterapeutike. Dodatno, citoredukcija stimulira ostatne tumorske stanice na ulazak u proliferativnu fazu, u kojoj su one osjetljivije na agense. Zamijećen je i bolji odgovor na intraperitonealnu kemoterapiju nakon CRS, s obzirom da se radi o manjem broju ciljnih stanica <sup>9</sup>.

Sistemska kemoterapija nije se pokazala kao efektivno liječenje malignih bolesti rasprostranjenih na peritoneum. Intraperitonealna primjena kemoterapije nadilazi problem barijere plazma-peritoneum, koja se ujedno smatra temeljnim razlogom lošeg odgovora PC na sistemske kemoterapeutike. Oskudna intraperitonealna krvna opskrba i slabija oksigenacija tumorskih stanica također doprinose lošem odgovoru na sistemske kemoterapeutike. S druge strane, pacijenti s PC teže podnose sistemske kemoterapeutike zbog reduciranog metabolizma i lošije ekskrecije, što doprinosi toksičnosti primijenjenih lijekova <sup>11</sup>. Intraperitonealna kemoterapija logičan je i dokazano efektivan način eliminacije intraperitonealno smještenih slobodnih tumorskih stanica, kao mikroskopskog ostatnog dijela reseciranog, makroskopskog dijela bolesti <sup>3,11</sup>.

Intraperitonealna primjena kemoterapije uzrokuje regionalnu intenzifikaciju primijenjenih agensa s niskim plazmatskim koncentracijama <sup>9</sup>. Primjena intraperitonealne kemoterapije postiže 20 do 600 puta više intraperitonealne razine kemoterapeutika od primjene istog agensa sistemski <sup>15</sup>. Pozitivan gradijent koncentracije lijeka u peritonealnoj šupljini održan je barijerom plazma-peritoneum. Ova barijera je osigurana semipermeabilnom membranom koja odvaja krvni odjeljak i peritonealni odjeljak te tako omogućava zadržavanje visoke koncentracije lijeka u peritonealnoj šupljini, uz ograničen prolazak u krv. Osiguravajući relativno stabilnu koncentraciju lijeka u peritonealnoj šupljini, barijera ujedno osigurava i dugo vrijeme kontakta između kemoterapeutika i ciljnog tkiva. Jedna od većih prednosti ovako primijenjene kemoterapije je i apsorpcija u portalnu venu pa tako kemoterapeutik ostvaruje antitumorsko djelovanje na eventualne mikrometastaze unutar same jetre. Optimalna primjena intraperitonealne kemoterapije je za vrijeme operacije ili što ranije u postoperativnom dobu. Što ranija primjena intraperitonealne kemoterapije u postoperativnom dobu bitna je kako bi se izbjeglo zahvaćanje intraperitonealnih slobodnih tumorskih stanica u ožiljkastom tkivu i

priraslicama, koje mogu kočiti ravnomjernu distribuciju kemoterapeutika <sup>11</sup>. Također, odlaganjem primjene intraperitonealne kemoterapije u postoperativnom razdoblju rastu komplikacije i opasnosti koje bi mogle nastati pristupanjem peritonealnoj šupljini <sup>9</sup>.

Jedna od novijih metaanaliza obuhvatila je deset studija koje su istraživale korisnost i sigurnost primjene hipertermijske intraperitonealne kemoterapije u liječenju pacijenata oboljelih od uznapredovalog karcinoma želuca podvrgnutih gastrektomiji. Analiza je pokazala na ukupnom uzorku od 1062 slučaja kako HIPEC može pospješiti stopu preživljenja (RR=0,75, 95%CI za mitomicin C, RR=0,69, 95%CI za 5-fluorouracil) i smanjiti vjerojatnost pojavljivanja peritonealnih metastaza (RR=0,45, 95%CI) <sup>40</sup>. Većina studija obrađenih u potonjoj metaanalizi je rađena na azijskom stanovništvu, dok podataka o stanovništvu zapadnog svijeta manjka <sup>11</sup>. Trenutno se zato provodi GASTRICHIP studija – otvorena, randomizirana klinička studija u trećoj fazi koja nastoji procijeniti ishode primjene HIPEC s oksaliplatinom u liječenju karcinoma želuca koji zahvaća serozu i/ili limfne čvorove, sa ili bez pozitivnog peritonealnog ispirka <sup>41</sup>.

#### 4.2.1. Vrste hipertermijske intraperitonealne kemoterapije

Optimalna hipertermijska kemoterapija brzo postiže ciljanu temperaturu otopine unutar peritoneuma te je drži relativno konstantnom za cijelo vrijeme trajanja cirkulacije. Mikroskopska citoredukcija, tj. sveukupna efikasnost HIPEC ovisi i o uniformnoj distribuciji otopine kemoterapeutika. Nejednaka raspodjela zagrijane otopine kemoterapeutika može prouzročiti značajan morbiditet na mjestima gdje se duže zadržava, dok istovremeno, zbog smanjene cirkulacije i koncentracije na drugim mjestima, mjesta zahvaćena karcinomatozom mogu u potpunosti izmaknuti djelovanju primijenjene otopine. Problem na kojeg nailazi primjena HIPEC je i kontaminacija aerosola iznad pacijenta te potencijalno štetno izlaganje liječnika zagrijanim kemoterapeuticima. Različite tehnike primjene HIPEC razlikuju se tako s obzirom na mogućnost ravnomjerne raspodjele kemoterapeutika, mogućnost postizanja i održavanja željene temperature te, s obzirom na stupanj involviranosti liječnika i medicinskog osoblja, u sam proces provođenja HIPEC <sup>9</sup>.

Razlikuju se zatvorena, otvorena i poluotvorena ili poluzatvorena tehnika primjene HIPEC te HIPEC uz korištenje ekspandera peritonealne šupljine (PCE) <sup>9</sup>.

Nakon citoreduktivnog postupka, a prije privremenog zatvaranja trbušne šupljine, ukoliko se radi o zatvorenoj tehnici HIPEC, uvode se tri do četiri katetera ili fenestriranih drenova za priljev i odljev hipertermijske otopine kemoterapeutika <sup>9</sup>.

Kateteri koji se koriste za HIPEC postoperativno služe kao drenovi. Prvi kateter uvodi se ispod desnog rebrenog luka i dijafragme, iznad gornjeg ruba jetre. Drugi kateter se uvodi u razini desne *fossa iliaca* te se pozicionira uz korijen mezenterija. Treći kateter se uvodi ispod lijevog rebrenog luka i postavlja ispod jetre. Posljednji, četvrti kateter uvodi se u razini lijeve *fossa iliaca* i pozicionira u zdjelicu <sup>9</sup>.

Tehnika otvorene HIPEC naziva se i *koloseum* tehnika (engl. *coliseum technique*) te je upravo nju Paul H. Sugarbaker prvu opisao. Umjesto privremenog šivanja abdomena, kirurški rez i Thompsonov retraktor prekrivaju se ušivanjem silikonske navlake s nadodanim Dacronom (engl. *silastic sheet*), kako bi se okolina i osoblje zaštitili od kemoterapeutika. U navlaci se potom učini rez kako bi ruka liječnika, zaštićena s dvostrukim slojem rukavica, mogla prevenirati stazu otopine HIPEC manualnom manipulacijom. U operacijskoj sali obavezan je i odstranjivač dima, kako bi se uklonile potencijalno štetne pare nastale isparavanjem kemoterapeutika za vrijeme HIPEC. Temeljna prednost otvorenog HIPEC mogućnost je adekvatne distribucije otopine kemoterapeutika po cijeloj trbušnoj šupljini, tj. peritonealne površine ravnomjerno su izložene kemoterapeutiku. Ovakva raspodjela hipertermijske otopine smanjuje sistemsku apsorpciju te, izbjegavajući pretjerano zagrijavanje dijelova tkiva, umanjuje vjerojatnost postoperativnog ileusa, perforacije i fistula. S druge strane, problem na kojeg se nailazi primjenom otvorene HIPEC je rasipanje topline, zbog koje se teže postiže hipertermija. Također, unatoč nekim studijama, postoji teoretski veća vjerojatnost štetnog izlaganja medicinskog osoblja potencijalno štetnim agensima. Trenutno postoje dokazi da je moguće reducirati morbiditet korištenjem otvorene tehnike, naspram zatvorene. Ipak, ova teza zahtjeva još istraživanja u obliku većih kliničkih studija <sup>9,15,42,43</sup>.

Tehnika zatvorene HIPEC razlikuje se utoliko što se, nasljedno na CRS, privremeno šiva koža iznad abdominalne šupljine te organi i otopina kemoterapeutika nije dostupna manualnoj manipulaciji. To se nadomještava naginjanjem stola u Trendelenburgov, anti-Trendelenburgov te lateralne položaje. Također, u usporedbi s otvorenom tehnikom, potreban je relativno veći volumen otopine i viši tlak, kako bi se olakšala penetracija lijeka u tkiva. Koristeći zatvorenu tehniku HIPEC, anastomoze, stoma i potpuno zatvaranje abdominalne šupljine sa šivanjem kože, mogu se izvesti i prije provođenja intraperitonealne kemoterapije, tako da se izbjegava ponovno otvaranje nakon završetka cirkuliranja kemoterapeutika. Najveća prednost zatvorene tehnike mogućnost je brzog postizanja željene temperature otopine u peritonealnoj šupljini te održavanja hipertermije zbog minimalnog rasipanja topline. Ipak, mana ovog pristupa je nemogućnost istovjetne distribucije otopine u sve dijelove peritonealne šupljine, što može bitno



dovodi do morbiditeta. Nejednaka distribucija otopine predstavlja problem jer intraperitonealna hipertermija ima vrlo uzak terapijski indeks – tumoricidna svojstva hipertermije izražena su pri temperaturama od 41 do 43°C. Staza otopine može uzrokovati veću sistemsku apsorpciju te manja područja hipertermijskih ozljeda, koje posljedično mogu dovesti do komplikacija u vidu postoperacijskog ileusa, perforacije stijenke crijeva i fistula <sup>9,15</sup>.

Tehniku primjene HIPEC, uz korištenje ekspandera peritonealne šupljine (PCE), prvi je opisao Fujimura 1990. godine, primarno za liječenje lokalno rasprostranjenog karcinoma želuca. Poseban uređaj, ekspander peritonealne šupljine, izumljen je kako bi se efikasno primjenjivala otopina kemoterapeutika te omogućilo direktno mjerenje temperature unutar peritonealne šupljine <sup>44</sup>. To je, naime, akrilni cilindar koji sadržava katetere za dovod i odvod otopine. Ispunjen otopinom za HIPEC, PCE može primiti cijelo tanko crijevo i tako privremeno povećati volumen peritonealne šupljine i osigurati uniformniju distribuciju kemoterapeutika u odnosu na zatvorenu tehniku. Tako izolirano tanko crijevo pluta slobodno unutar PCE te je dostupno manualnoj manipulaciji. Komplikacije na koje se nailazi primjenom ove tehnike HIPEC mogu biti intraabdominalno krvarenje i intraabdominalni apsces. Također, glavna je mana ove tehnike, kao i kod otvorene tehnike, rizik izlaganja kemoterapeutiku medicinskog osoblja. Bitno je naglasiti kako ne postoje istraživanja koja direktno uspoređuju primjenu HIPEC uz PCE s otvorenom ili zatvorenom tehnikom <sup>9,15</sup>.

Poluotvorena, tj. poluzatvorena tehnika primjene HIPEC specifična je jer se mekani ekspander abdominalne šupljine šiva za rubove reza i spaja na Thompsonov retraktor. Razina otopine kemoterapeutika pruža se visoko iznad ravnine kože i tako omogućava stalan kontakt agensa s peritoneumom prednje stijenke abdomena. Ekspander osigurava visoku razinu otopine i omogućava liječniku manualnu manipulaciju velikih amplituda bez prolijevanja i gubitka otopine kemoterapeutika <sup>9</sup>.

#### 4.2.2. Intraperitonealna kemoterapija u ranom postoperativnom dobu (EPIC)

S obzirom da je dokazan pad osjetljivosti tumorskih stanica na kemoterapeutike ovisan o vremenu te da citoredukcija potiče ulazak tumorskih stanica u proliferativnu fazu u kojoj su najosjetljivije, uz intraoperativnu primjenu, intraperitonealnu kemoterapiju moguće je primijeniti i u ranom postoperativnom dobu. U odnosu na intraoperativno primijenjenu hipertermijsku intraperitonealnu kemoterapiju, EPIC nije prvi izbor većine centara koji liječe PC. Bitno je naglasiti kako se EPIC ne provodi uz hipertermiju. U EPIC se s primjenom agensa započinje odmah nakon operacije te se provodi od jednog do pet postoperativnih dana. Kateter za EPIC uvodi se supkutano kroz trbušnu stijenku i otprilike postavlja na mjesto za koje se

pretpostavlja da je pod najvećim rizikom od razvitka relapsa. Drenovi za odvodnju postavljaju se u zdjelicu i na svaku stranu hemidijafragme. Produljeno vrijeme djelovanja kemoterapeutika, te činjenica da se otopina zadržava u peritonealnoj šupljini barem 24 sata, što povećava mogućnost primjene više ciklusa kemoterapije, glavna je prednost ove terapije. Ipak, komplikacije i opasnosti koje EPIC nosi u većini slučajeva nadjačavaju prednosti. Primjenom EPIC postoji veća vjerojatnost velike sistemske apsorpcije kemoterapeutika, a tako i težih, sistemskih nuspojava. Za EPIC se najčešće koristi 5-fluorouracil (5-FU) zbog velikog efekta prvog prolaska te se tako smanjuje mogućnost veće sistemske apsorpcije. Moguć je i razvitak komplikacija vezanih uz višednevne katetere, poput infekcija i opstrukcija crijeva <sup>9</sup>. Retrospektivno, multicentrično istraživanje provedeno je na uzorku od 506 pacijenata s PC. Pacijenti su bili podvrgnuti CRS i hipertermijskoj intraperitonealnoj kemoterapiji i/ili intraperitonealnoj kemoterapiji u ranom postoperativnom dobu. Istraživanje je pokazalo kako su dva čimbenika rizika koja najviše doprinose mogućnosti pojave komplikacija upravo EPIC i rasprostranjenost PC. Relativni rizik razvitka komplikacija primjenom EPIC je 1.4 <sup>45</sup>. Elias i sur. su usporedili rezultate primjene HIPEC intraoperativno i EPIC nakon potpune citoredukcije kod pacijenata s kolorektalnom PC. Istraživanje je pokazalo da, iako se mortalitet intraoperativne HIPEC i EPIC nije uvelike razlikovao, komplikacije su bile češće u grupi tretiranih s EPIC (26%), naspram grupe koja je primila intraoperativnu HIPEC (0%). Relapsi PC bili su puno češći primjenom EPIC (57%), u odnosu na intraoperativno primijenjenu HIPEC (26%) <sup>46</sup>. Korištenje EPIC, prema trenutnim saznanjima, pronalazi opravdanje isključivo nakon intraoperativne HIPEC. Čak i tada, mora se razmotriti opasnost mogućih komplikacija EPIC za svakog pacijenta ponaosob <sup>9</sup>.

#### 4.2.3. Bidirekcijska intraoperativna kemoterapija

Bidirekcijska intraoperativna kemoterapija označava istodobnu primjenu intravenske i intraperitonealne kemoterapije, kako bi se osigurala bolja penetracija kemoterapeutika u tumorsko tkivo. Elias i sur. prvi su predložili ovakav modalitet liječenja primarnih i sekundarnih tumora na potrbušnici. Njihova studija temelji se na perioperativnoj intravenskoj primjeni 5-FU i leukovorina, kojoj slijedi HIPEC oksaliplatinom <sup>9,47</sup>. Ideja vodilja bidirekcijske intraoperativne kemoterapije je doprema kemoterapeutika u intraperitonealnu šupljinu kako bi oplahnjivao, idealno, cijelu peritonealnu membranu, dok intravenska primjena osigurava ulazak lijeka u tumorske depozite preko kapilarne mreže. Veća sistemska apsorpcija kemoterapeutika primijenjenog intravenski, u ovom slučaju, ne predstavlja problem. Hipertermija intraperitonealne kemoterapije može pozitivno djelovati na intravenski primijenjen

kemoterapeutik. Zbog barijere plazma-peritoneum, visoke koncentracije kemoterapeutika u peritoneumu postižu se intraperitonealnom primjenom, dok sistemskom intravenskom primjenom ostaju niske. Bidirekcijska, intraperitonealna i intravenska, kemoterapija zahtijeva randomizirana klinička istraživanja kako bi se otkrio optimalan kemoterapeutik, odnosno kombinacija više njih, za određenu malignu bolest <sup>48</sup>.

Trenutno se bidirekcijska intraoperativna kemoterapija koristi u brojnim njemačkim i francuskim centrima za liječenje kolorektalne karcinomatze <sup>9</sup>.

### 4.3. Uloga hipertermije

Internacionalnim dogovorom, akronim HIPEC koristi se za intraoperativnu primjenu hipertermijske intraperitonealne kemoterapije <sup>49</sup>. Hipertermija u primjeni intraperitonealne kemoterapije poboljšava efekte ovog terapijskog postupka na dva načina. Hipertermija sama djeluje citotoksično, denaturirajući proteine, inhibirajući oksidativni mehanizam i povećavajući razinu lizosomske aktivnosti u tumorskim stanicama <sup>11</sup>. Poznati su stanični putevi kojima hipertermija dovodi do stanične smrti. Radi se o sekreciji molekularnih obrazaca povezanih s oštećenjem (engl. DAMP): kalretikulin, adenozin trifosfat, B1-protein grupe visoke mobilnost (engl. HMGB1) te proteini toplinskog šoka 90 i 70 (engl. HSP). Aktivacija ovih puteva aktivira antigen prezentirajuće stanice i mobilizira T-stanice imunološkog sustava <sup>50</sup>. Dodatno, hipertermija djeluje sinergistički s kemoterapeutikom – povećava njegovu citotoksičnost tako što poboljšava penetraciju agensa u nakupine tumorskih stanica i povećava osjetljivost tumorskih stanica na primijenjen agens <sup>11</sup>. Yonemura i sur. pokazali su randomiziranom i kontroliranom studijom kako hipertermijska primjena kemoterapeutika pokazuje značajno bolji utjecaj na preživljenje oboljelih od karcinoma želuca, dok normotermna primjena nema nikakvog učinka. Također, kirurška intervencija bez primjene hipertermijske kemoterapije pokazuje tri puta viši rizik od smrti <sup>51</sup>. Hipertermija korištena u HIPEC protokolima veća je od 41°C jer se tada inhibiraju mehanizmi popravka stanične DNA neoplastičnih stanica, denaturiraju proteini i započinje ulazak u proces stanične smrti <sup>9</sup>. Drugi izvor navodi kako su tumorske stanice intrinzično osjetljive na temperature iznad 42°C jer se time povećava hipoksija, acidoza i postiže neadekvatna kompenzacijska vazodilatacija u odnosu na normalno, zdravo tkivo. Također, hipertermija djeluje aktivacijski za pojedine kemoterapeutike; primjerice mitomicin C <sup>15</sup>.

Za vrijeme provođenja hipertermijske intraperitonealne kemoterapije temperatura tijela može se nadzirati Swan-Ganz termodilucijskim kateterom, koji se uvodi centralnim venskim pristupom ili se koristi mjerenje putem sonda u mokraćnom mjehuru, jednjaku ili rektumu. Za

vrijeme procedure postoji mogućnost sistemske hipertermije pa većina centara prakticira snižavanje tjelesne temperature pacijenta na oko 35°C prije primjene zagrijane otopine kemoterapeutika. Intraperitonealno nadziranje temperature za vrijeme HIPEC fokusira se na monitoriranje temperature jetre, peritonealne površine te na temperaturu otopine koja ulazi i one koja izlazi iz peritonealne šupljine. Ciljna temperatura je 41 - 44°C, a regulira se grijačem s izmjenjivačem topline ograničenim na maksimalno 47°C. Izmjenjivač je spojen na pumpu koja se koristi pri kardiopulmonalnom premoštenju za vrijeme kardiokirurških operacija, koja regulira protok zagrijanog kemoterapeutika kroz sustav postavljen u peritonealnoj šupljini. Temperatura otopine drži se na 43 - 45°C kako bi otopina bila temperature 41 - 43°C unutar peritonealne šupljine. Protok je najčešće između 1 do 1,5 L/min, dok je vrijeme cirkulacije 45 do 120 min. Otopine primijenjene u HIPEC najčešće su izotonične, fiziološke otopine ili otopine dekstroze. Većina centara primjenjuje HIPEC 90 min, nakon koje slijedi uklanjanje kemoterapeutika otvorenom lavažom <sup>9,15</sup>.

Zaključno, kako bi se odredila ispravna temperatura za vrijeme provođenja HIPEC bitno razmotriti kako toplina utječe na primjenjivani agens, koliko dobro se temperatura može nadzirati te potencijalne nuspojave. Ipak, većina kemoterapeutika, koji se primjenjuju za ovakvu vrstu kemoterapije, stabilna je na temperaturama do 50,8°C <sup>9</sup>.

#### 4.4. Kemoterapeutici u intraperitonealnoj kemoterapiji

Kemoterapeutici korišteni za HIPEC biraju se na temelju njihove sposobnosti brzog ostvarivanja citotoksičnog efekta. Drugim riječima, njihovo djelovanje ne bi trebalo biti ovisno o staničnom ciklusu. Uz to trebali bi imati povoljan farmakokinetički profil i ne bi smjeli djelovati toksično na sam peritoneum <sup>50</sup>. Istraživanja su pokazala kako je vrijeme izloženosti intraperitonealnoj kemoterapiji povezano s korisnim učinkom. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su kako se većina kemoterapeutika apsorbira unutar prvog sata primjene intraperitonealne kemoterapije <sup>41</sup>.

Jedan od problema na koji nailaze liječnici prilikom primjene intraperitonealne kemoterapije je neunificiranost efektivnih, a pritom sigurnih doza za pojedini kemoterapeutik. Naime, stručnjaci su podijeljeni između nekoliko načina izračuna doze koju se treba isporučiti. Doza potrebna pacijentu može se izračunati na temelju izračuna ukupne površine tijela (engl. *body surface area*). Ukupna površina tijela tada se stavlja u ekvivalent s ukupnom peritonealnom površinom (engl. *peritoneal surface area*). Iako je očito odstupanje, ovaj postupak je dosta siguran za predviđanje potencijalnih toksičnih učinaka kemoterapeutika. Drugi način temeljen je na koncentraciji u litri otopine kemoterapeutika, koji se primjenjuje te se doza povećava za do

6 litara. Ova metoda ima svoje prednosti i mane. Jedna od mana je što su, za razliku od prve metode, sistemske nuspojave manje predvidive. S druge strane, povećan volumen otopine uzrokuje produljeno djelovanje na peritoneum i veći prolazak kroz peritonealnu membranu u plazmu pa se tako povećava utjecaj kemoterapeutika na ostatno tumorsko tkivo nakon citoredukcije <sup>9</sup>.

Protokoli intraperitonealno primijenjene kemoterapije variraju između 30 do 120 minuta prema Gardnerovom matematičkom modelu. Naime, krivulje doze i učinka u ovisnosti o vremenu izlaganja lijeku, nakon nekog vremena dosegnu plato mogućeg uništenja stanica pa svako dulje izlaganje nema nikakve citotoksične učinke <sup>9</sup>.

Otopine za HIPEC najčešće su izotonične, a radi se o 1,5% dekstrozi. Paklitaksel se priprema u otopini 6% hidroksietil škroba <sup>9</sup>.

Najširu upotrebu u intraperitonealno primijenjenoj kemoterapiji pronašli su mitomicin C, cisplatina, oksaliplatina, karboplatina, doksorubicin, gemtacin, paklitaksel i irinotekan. Zbog manjka velikih studija, svi kemoterapeutici koji se primjenjuju u HIPEC koriste se *off-label*, tj. primjenjuju se izvan odobrenja. Bitno je naglasiti kako dosadašnja klinička istraživanja ne preporučuju upotrebu više od jednog kemoterapeutika prilikom HIPEC <sup>50</sup>.

U liječenju kolorektalnog karcinoma najčešće se koriste oksaliplatina i mitomicin C <sup>52</sup>. Isti su agensi najčešće bili korišteni u HIPEC za liječenje malignih tumora crvuljka. Oba agensa djeluju hematološki toksično, no nedavno randomizirano istraživanje pokazalo je da je mitomicin C ipak malo toksičniji. Autori predlažu upotrebu oksaliplatine kod pacijenata s leukopenijom, a mitomicin C u onih s trombocitopenijom zbog prethodnih ciklusa kemoterapije <sup>52</sup>. Mitomicin C je alkilirajući antibiotik koji se dobiva iz *Streptomyces spp* te svoj aktivni oblik dobiva tek ulaskom u stanicu. Koristi se također i za liječenje karcinoma crvuljka intraperitonealnom kemoterapijom. Otopina cisplatine u najširoj je uporabi za HIPEC pri liječenju karcinoma jajnika <sup>9</sup>. Difuzni maligni peritonealni mezoteliom je također osjetljiv na intraperitonealnu primjenu cisplatine i ostalih kemoterapeutika temeljenih na platini. Ipak, prilikom HIPEC, cisplatini se dodaje i doksorubicin <sup>15,53</sup>. Agensi temeljeni na platini su cisplatina, oksaliplatina i karboplatina. Vežu se na DNA te stvaraju kovalentno vezane produkte DNA i kemoterapeutika, potičući tako smrt stanice. Oksaliplatina je sigurnija za primjenu od cisplatine te nema križne rezistencije s cisplatinom ili karboplatinom. Koristi se često za bidirekcijsku intraoperativnu kemoterapiju <sup>9</sup>. Za liječenje pseudomiksoma peritoneuma

primjenjuju se mitomicin C, cisplatina, 5-FU te njihove kombinacije za HIPEC. Ukoliko CRS slijedi EPIC, koristi se 5-FU i ciklofosfamid u trajanju do 6 dana<sup>9</sup>.

Doksorubicin je antraciklinski antibiotik koji, ovisno o temperaturi, reagira sa staničnom membranom. Koristi se u HIPEC za liječenje malignih tumora crvuljka, jajnika, kolona te peritonealnog mezotelioma. Drugi često korišten kemoterapeutik je gemtacibin, nukleozidni analog. Široko se koristi u liječenju karcinoma gušterače i pluća, a hipertermijski i intraperitonealno daje se ukoliko postoji mogućnost lokoregionalnih relapsa. Paklitaksel i docetaksel pripadaju grupi taksana, koji ometaju normalnu funkciju mikrotubula stanice. Koriste se u neoadjuvantnoj intraperitonealnoj, intraoperativnoj i postoperativnoj kemoterapiji<sup>9</sup>.

#### 4.5. Uloga CRS i HIPEC u liječenju bolesti rasprostranjenih na peritoneum

Karcinom želuca rasprostranjen na potrbušnicu ima medijan preživljenja manje od jedne godine nakon uspostavljanja dijagnoze. Sistemska kemoterapija se nije pokazala kao efektivno liječenje ove bolesti. Intraperitonealna primjena kemoterapije nadilazi problem barijere plazma-peritoneum koja se smatra temeljnim razlogom lošeg odgovora PC na sistemske kemoterapeutike. Iako se CRS s HIPEC ustaljeno koristi za liječenje PP, DMPM, metastatskog oblika CRC, korisna je i za liječenje nekih oblika karcinoma želuca. Stručnjaci prestižnog centra za liječenje malignih bolesti, *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* u SAD-u, prema najnovijim saznanjima osam različitih studija, primjenjuju CRS uz HIPEC ili intraperitonealnu kemoterapiju u ranom postoperativnom dobu (EPIC), kako bi spriječili napredovanje metastaza peritoneuma. Smatra se kako CRS bez intraperitonealne kemoterapije nosi velik rizik od peritonealnih presadnica. Prema trenutnim iskustvima i istraživanjima, približno se polovica svih relapsa karcinoma želuca lokalizira u peritonealnoj šupljini. Prema AJCC, pozitivan peritonealni ispirak kod oboljelih od karcinoma želuca svrstava bolest u stadij M1. Trenutno se HIPEC primjenjuje za tri indikacije u liječenju karcinoma želuca: kao adjuvantna i ujedno profilaktična terapija nakon kurativnog kirurškog zahvata, kao konačna terapija u liječenju peritonealne karcinomatose zbog karcinoma želuca, radi dugoročnijeg preživljenja pacijenata te kao palijativno liječenje kod pacijenata s nezaustavljivom produkcijom ascitesa, kako bi se smanjila učestalost paracenteze<sup>9,11</sup>. Jedna od najranije objavljenih studija iz 1988. uspoređivala je pacijente s karcinomom želuca u kojih je izveden kirurški zahvat s HIPEC, primjenjujući mitomicin C i bez HIPEC. Rezultati su bili sljedeći: u skupini tretiranih HIPEC zamijećeno je povećano trogodišnje preživljenje (73,7% naprema 52,7% bez primijenjene HIPEC) s manje relapsa peritonealnih presadnica (36,4% naprema 50%). Također, tijekom 30 mjeseci

postoperativnog praćenja operiranih pacijenata, u grupi tretiranih s HIPEC preživljenje je bilo 83%, dok je u kontrolnoj skupini bilo 67,3%<sup>54</sup>. Ovdje se opet nailazi na moguću razliku između stanovnika azijskog i zapadnog porijekla.

Pseudomiksom peritoneuma smatra se klasičnom indikacijom za HIPEC<sup>55</sup>. Patohistološki, bolest se može klasificirati kao diseminirana peritonealna adenomucinoza (DPAM), peritonealni mucinozni karcinom (PMCA) i hibridni tip<sup>56</sup>. DPAM i hibridni tip su manje invazivni od PMCA, koji je skloniji invaziji u okolno tkivo te se povezuje s razvojem ascitesa s velikim volumenom mucinoznog sadržaja. Upravo zato, DPAM i hibridni tip su podložniji potpunoj citoredukciji. Unatoč tome, DPAM i PMCA rezultiraju fatalnim ishodom, ukoliko se ne liječe. PMCA se zapravo ponaša slično kolorektalnom adenokarcinomu, a obilježava ga veća vjerojatnost pojave relapsa bolesti – čak 71,4%<sup>9,55,57</sup>. Do pojave CRS-HIPEC, pseudomiksom peritoneuma se tretirao *debulking* operacijama koje, za razliku od citoredukcije, uklanjaju tumorske mase, no manje invazivno. Opetovanim *debulking* zahvatima cilj je bio eliminirati simptome, a rezultirali su recidivima mucinoznog ascitesa i priraslicama. CRS-HIPEC smatraju se optimalnom terapijom te su zamijenili ponavljane *debulking* procedure u liječenju PP<sup>57</sup>. Prema provedenoj metaanalizi, medijan preživljenja za period od tri, pet i deset godina iznosili su 77,85%, 79,5% i 55,9% nakon CRS-HIPEC<sup>9</sup>. Preživljenje najviše ovisi o histološkom podtipu PP<sup>57</sup>. Intraoperativno se za HIPEC primjenjuju mitomicin C, cisplatina, 5-FU te njihove kombinacije. Primjena traje 30 - 120 min. Ukoliko se primjenjuje EPIC, najčešće se koristi 5-FU i ciklofosfamid, do 6 dana<sup>9</sup>.

Trenutačno ne postoje jasne, izričite smjernice za liječenje difuznog malignog peritonealnog mezotelioma (DMPM). Sistemska intravenska primjena cisplatine pokazuje dobre rezultate samostalno, no i u kombinaciji s drugim agensima. Isto tako, ostali analozi platine daju dobre rezultate u liječenju ove bolesti<sup>15</sup>. Multicentrična studija u drugoj fazi je na uzorku od 53 oboljelih od DMPM primjenjivala u šest ciklusa, cisplatinu prvi dan te gemtacin prvi, peti, osmi, petnaesti i dvedeset i osmi dan ciklusa. Stopa odgovora na ovu terapiju bila je 47,6%<sup>53</sup>. Mana ove studije, ali i većine studija u drugoj fazi, relativno je malen uzorak. Iako se intraperitonealno primijenjena kemoterapija čini potencijalno najefektivnije liječenje, problem je često slaba penetracija kemoterapeutika u tumorske stanice te formiranje priraslica koje zatim, pri ponovljenoj intraperitonealnoj kemoterapiji, priječe ravnomjernu raspodjelu otopine. Ipak, brojni su pokušaji liječenja DMPM ovim modalitetom s cisplatinom, mitomicinom C, 5-FU, doksorubicinom i paklitakselom. Prema većini istraživanja trenutačno se čini da je citoreduktivna kirurgija u kombinaciji s HIPEC najučinkovitija. Citoreduktivna kirurgija

nastoji eliminirati nakupine tumorskih stanica s obzirom da je poznato da intraperitonealna kemoterapija prodire svega 2 do 5 mm u tumorsko tkivo<sup>15</sup>. Bitno je napomenuti da je velika trbušna maramica najčešće zahvaćena struktura u DMPM te je upravo ona, uz gastroepiploičnu vaskularnu arkadu, najopsežnije uklonjena ranim postupcima citoreduktivne kirurgije. Kod ovog je postupka bitno osigurati opskrbu želuca krvlju preko krvožilnih arkada male trbušne maramice, odnosno preko lijeve i desne želučane arterije, kako ne bi došlo do devaskularizacije tijela želuca. S obzirom da veći tumori epigastrične regije često zahvaćaju potonje arterije, kirurg se mora odlučiti ili za gastrektomiju ili odustati od resekcije tumora s obzirom da se ne može izvesti zadovoljavajuća citoredukcija<sup>28</sup>. Ukoliko je obavljena CRS, provodi se HIPEC, najčešće primjenom otopine koja sadrži cisplatinu i doksorubicin<sup>15</sup>. Primjenom CRS-HIPEC je uočeno povlačenje ascitesa kao posljedice DMPM u fascinantnom postotku - 86-99%. Mortalitet CRS-HIPEC u pacijenata s DMPM varira između 0-11%, dok je morbiditet 8-26%<sup>55</sup>.

Primjena citoreduktivne kirurgije u kombinaciji s hipertermijskom intraperitonealnom kemoterapijom čini standard liječenja kolorektalnog karcinoma s peritonealnim metastazama. Takav je pristup započet još 1985. kada su Sugarbaker i sur. pokazali bolje ishode pacijenata s karcinomom kolona ili rektuma, ukoliko im se intraperitonealno primijenio 5-fluorouracin<sup>58</sup>. Iste rezultate pokazalo je i randomizirano kliničko istraživanje koje je 2003. potvrdilo bolje ishode CRS-HIPEC u odnosu na, do tada, standardno liječenje u obliku kirurškog zbrinjavanja i postoperativne sistemske intravenske kemoterapije 5-FU i leukovorinom (LV). Citoredukcija, izvedena prema propisanom protokolu te hipertermijski primijenjen mitomicin C, značajno su smanjili rizik od smrtnog ishoda (omjer rizika 0.55; 95% CI, 0.32-0.95; P= .032). Medijan preživljenja pacijenata podvrgnutih CRS-HIPEC bio je 21.6 mjeseci. U odnosu na standardno liječenje to je više nego dvostruko duže vremensko razdoblje<sup>59</sup>. Prilikom selekcije pacijenata s kolorektalnim karcinomom za CRS-HIPEC, liječnici se najviše oslanjaju na slikovne metode CT i MRI kako bi se odredio PCI. Zahvaćanje tankog crijeva ili invazija mezenterija čini slučaj neoperabilnim te HIPEC nije moguće provesti<sup>15</sup>.

S druge strane, francuska otvorena multicentrična randomizirana studija (PRODIGE 7/ACCORD 15, NCT00769405) nedavno je pokazala kako primjena hipertermijska intraperitonealna, primjena oksaliplatine nakon CRS u liječenju kolorektalnog karcinoma, ne povećava preživljenje (engl. *overall survival*), dok istovremeno povećava morbiditet u prvih 90 dana nakon postupka. Potencijalno objašnjenje leži u prethodnoj šestomjesečnoj sistemske primjeni oksaliplatine te razvitku rezistentnih tumorskih stanica. Problem je možda i u



prekratkoj primjeni ili preniskoj dozi agensa. Zbog ovakvih oprečnih rezultata, primjena HIPEC u liječenju kolorektalnog karcinoma rasprostranjenog na peritoneum trenutačno je predmet nekoliko većih studija<sup>50,60</sup>. Drugi stručnjaci smatraju kako se još treba detaljno istražiti citoredukcija s HIPEC, u odnosu na citoredukciju s postoperativnom sistemskom kemoterapijom 5-FU ili čak kombinirana primjena preoperativne kemoterapije 5-FU s intraoperativnom HIPEC oksaliplatinom<sup>15</sup>.

Standardna citoreduktivna kirurgija karcinoma rektuma je totalna mezorektalna ekscizija, TME te se koristi kao kurativni postupak. TME obuhvaća kompletnu resekciju mezorektuma u ravnini mezorektalne fascije. Najčešći pristup za tumore locirane u gornjem dijelu rektuma niska je anteriorna resekcija u kojoj se izvodi TME i resekcija dijela sigme. Za tumore smještene blizu anokutane granice često je korištena prednja resekcija rektuma (engl. *ultra-low anterior resection*) koja uz, uz poštedu sfinktera, stvara koloanalnu anastomozu na 1 cm distalno od donjeg ruba tumora. Standardna abdominoperinealna resekcija s TME je indicirana za tumore koji infiltriraju analni kanal lili *m. levator ani* i/ili vanjski analni sfinkter. Ovaj postupak obuhvaća resekciju sfinktera s formiranjem trajne kolostome. Za tumore koji ne obuhvaćaju prostor između vanjskog i unutarnjeg analnog sfinktera, moguće je izvesti intersfinkteričnu abdominoperinealnu resekciju s očuvanjem funkcije vanjskog sfinktera. Ekstralevatorna abdominoperinealna resekcija indicirana je za tumore koji su prošireni intersfinkterično, ali i na vanjski sfinkter i/ili na *m. levator ani*. Za razliku od standardne abdominoperinealne resekcije u ovom se zahvatu izvodi šira resekcija, kako bi se izbjegla perforacija tumora i crijeva te pozitivni CRM. Najmanje invazivan zahvat, transanalna endoskopska resekcija, indicirana je za tumore koji su dobro ili srednje diferencirani i stupnjevani kao cT1 ili cN0, promjera su manjeg od 3 cm i nalaze se u 8 cm od analnog ruba<sup>32</sup>.

U uznapredovanim stadijima karcinoma jajnika, tj. u stadiju III koji prema FIGO klasifikaciji označava tumor jajnika koji zahvaća jedan ili oba jajnika s prisutnim peritonealnim metastazama ili retorperitonealnom limfadenopatijom te u stadiju IV, koji označava prisutnost distalnih metastaza, uključujući jetrene, tradicionalno liječenje obuhvaća kirurški *debulking*, nakon kojeg slijedi sistemska kemoterapija cisplatinom ili paklitakselom. Naspram gastrointestinalnih karcinoma i primarnih tumora peritoneuma, karcinomi jajnika puno su osjetljiviji na sistemska kemoterapiju. Ovakvo biološko ponašanje moglo bi sugerirati optimalnu terapiju ove bolesti – ukoliko ishod sistemske kemoterapije temeljene na derivatima platine nije zadovoljavajući, intraoperativna HIPEC bi bila sljedeća terapija izbora<sup>55</sup>. Zbog

učestalog širenja na peritoneum, koje rezultira peritonealnom karcinomatozom, CRS i HIPEC također su postali ustaljen izbor prilikom liječenja tumora pokrovnog epitela jajnika.

Postupci peritonektomije, u okviru citoreduktivne kirurgije i postizanje kompletne citoredukcije (CC-0), nailaze na razlike ovisno radi li se o ginekološkom pristupu ili pristupu onkološkog kirurga. Dok većina ginekoloških onkologa smatra da je postignuta optimalna citoredukcija s ostatnom bolesti od 1 do 2 cm, onkološki kirurzi za to uzimaju do 2,5 mm. U novije vrijeme i jedni i drugi prednost daju radikalnijem pristupu. Vidljiv tumor i tumorske presadnice uklanjaju se histerektomijom, lokoregionalno limfadenektomijom, potpunom omentektomijom, apendektomijom i resekcijom *ligamentum teres* i *ligamentum falciforme*. Tome slijedi peritonektomija donjeg abdomena i zdjelice ispod poprečne linije pupka. Sva druga zahvaćena mjesta peritoneuma ekscidiraju se po potrebi, kako bi HIPEC bila što efektivnija. Cisplatina je najčešće korištena u otopinama HIPEC pri liječenju karcinomatoze uzrokovane karcinomom jajničnog sijela. Isključni kriterij postojanje je ekstraabdominalnih presadnica. Poznato je da je karcinom jajnika s PC osjetljiv na neoadjuvantnu sistemsku kemoterapiju karboplatinom i paklitakselom (*CarboTaxol*), no nedostaje detaljnijih i većih studija koje bi usporedile učinak neoadjuvantne sistemske kemoterapija kojoj slijedi citoredukcija i adjuvantna kemoterapija, s CRS-HIPEC <sup>9</sup>.

## 5. MORTALITET I MORBIDITET NAKON CRS I HIPEC

S obzirom da ne postoje službene smjernice za praćenje pacijenata nakon CRS i HIPEC, predlažu se različite sheme. Jedna od opcija praćenje je tumorskih markera, MR ili CT svaka dva mjeseca, zatim svaka 3 mjeseca prve 3 godine pa svakih 6 mjeseci iduće 3 godine te na posljetku svake godine tijekom sljedećih 15 godina. Za u potpunosti reseciranu bolest niskog gradusa isti autori predlažu određivanje tumorskih markera te MR ili CT svakih šest mjeseci tijekom prve dvije godine, a zatim jednom godišnje tijekom 15 godina <sup>19</sup>.

Jacquet i sur. su istraživali mortalitet i morbiditet nakon CRS i zatvorenog HIPEC na 60 pacijenata te primijetili da je ukupna stopa morbiditeta 35%. Morbiditet je uključivao postoperacijski ileus, dehiscenciju anastomoze, perforaciju stijenke crijeva, pankreatitis i hematološke nuspojave, a sve su bile povezane s višim intraabdominalnim temperaturama otopine HIPEC. Mortalitet istraživane skupine je bio 5% osam tjedana nakon zahvata te je značajno povezan sa starijom životnom dobi i također, višim intraabdominalnim temperaturama <sup>61</sup>.

Nekoliko studija u drugoj fazi pokazalo je uvelike poboljšano dugoročno preživljenje, smanjene recidive, dulje vrijeme do progresije bolesti i bolje preživljenje primjenom CRS i HIPEC. Medijan preživljenja je 51 do 196 mjeseci s desetogodišnjim preživljenjem od 74%, morbiditetom od 15% do 54% i mortalitetom od 1% do 10%. Ove brojke pokazuju velik napredak u liječenju malignih bolesti rasprostranjenih na peritoneum s obzirom da je prije pojave citoredukcije i lokoregionalne kemoterapije terapija bila izričito palijativna i simptomatska, a petogodišnje preživljenje bez bolesti bilo svega od 3% do 12% <sup>19</sup>.

Kod pacijenta u kojih je postignuta kompletna citoredukcija zabilježeno je dulje preživljenje u odnosu na one s ostatnom bolešću. Pacijenti s pozitivnim limfnim čvorovima za vrijeme resekcije primarnog tumora imaju manje povoljnu prognozu preživljenja, no ipak 15% imat će produljeno preživljenje <sup>2</sup>.

Najistaknutija nuspojava kombinirane citoredukcije i intraperitonealne kemoterapije je produljeni ileus. Pacijenti često imaju nazogastričnu sondu koja dva do četiri tjedna postoperativno aspirira velike količine sekreta. Upravo zato, preporuča se parenteralna prehrana u postoperativnoj njezi. Ipak, najozbiljnija komplikacija, a ujedno i životno ugrožavajuća, je fistula tankog crijeva. Fistule se često nalaze na postraničnim stjenkama tankog crijeva, no može se razviti perforacija želuca ili kolona. Morbiditet citoreduktivne kirurgije i

intraperitonealne kemoterapije za karcinom kolona je otprilike 25%, dok je mortalitet 15%. Smrt radi potonjih procedura najčešće se događa razvitkom neutropenije, kao posljedice prekomjerno agresivne primjene 5-fluorouracila <sup>2</sup>. Paul H. Sugarbaker, svjetski poznato ime CRS i HIPEC, navodi kako je morbiditet 37%, a uz mortalitet 2% za postupke maksimalne citoredukcije uz intraperitonealnu kemoterapiju u ranom postoperativnom razdoblju <sup>37</sup>. Drugi izvor navodi kako, zbog složenosti izvođenja CRS i HIPEC, mortalitet i morbiditet znatno variraju. Tako se kod pacijenata s DMPM mortalitet kreće od 0% do 11%, a morbiditet od 8% do 26% <sup>15</sup>.

## 6. ZAKLJUČAK

Postupci citoredukcije efektivno i maksimalno moguće izvedivo, uklanjaju makroskopski vidljiv primarni tumor i njegove presadnice. Problem, zbog kojeg je mortalitet u pojedinim stadijima različitih tumora trbušne i zdjelične šupljine bio iznimno visok, mikroskopski su ostatci, tj. tumorske stanice rasprostranjene po peritonealnoj šupljini i organima. Ti mikroskopski ostatci bili su odgovorni za invazivno širenje tumorske bolesti na više mjesta istovremeno. Hipertermijska intraperitonealna kemoterapija kombinirana s citoreduktivnim postupcima, produljila je medijan preživljenja i kvalitetu života pacijenata oboljelih od tumora s tendencijom širenja na peritoneum. Naime, primjena HIPEC s trenutačno najvećom mogućom efikasnošću, uklanja mikroskopske tumorske stanice i tako ostavlja minimalne rezidue tumorske bolesti.

Širenje primarnih malignih tumora kroz peritonealnu šupljinu na mezenterij i peritoneum moguće je direktnom invazijom tumora, intraperitonealnim rasapom, limfatičnom permeancijom ili hematogenim rasapom. Postupci citoreduktivne kirurgije efektivno eliminiraju problem makroskopski vidljivih tumorskih nakupina, no ukoliko im ne slijedi intraperitonealna kemoterapija, potencijalno mogu uzrokovati ijtrogen rasap tumorskih stanica po peritonealnoj šupljini. Maligni tumori želuca, kolona i gušterače lako zahvaćaju susjedni visceralni peritoneum. Tumori crvuljka, adenokarcinom tankog crijeva te tumori ženskog spolnog sustava, posebice jajnika, također su skloni širenju po peritoneumu. Difuzni maligni peritonealni mezoteliom je primarni tumor mezotelnih stanica koji, osim pleure, perikarda i *tunica vaginalis testis*, zahvaća i peritoneum te se u uznapređovalom obliku, također, može prezentirati kao karcinomatoza peritoneuma. Morbiditet CRS i HIPEC kreće se od 15% do 54%<sup>19</sup> ili je - prema drugom izvoru - 35%<sup>61</sup>. Unatoč tome, desetogodišnje preživljenje je 74%. Brojke pokazuju velik napredak u liječenju bolesti rasprostranjenih na peritoneum, s obzirom da je prije uvođenja citoreduktivne kirurgije u kombinaciji s intraperitonealno primijenjenom kemoterapijom, petogodišnje preživljenje iznosilo od 3% do 12%<sup>19</sup>.

Stručnjaci *Barrett Cancer Center* u sklopu *University of Cincinnati College of Medicine* navode kako su, uz neprestane edukacije vezane uz njegu pacijenata prije i nakon CRS i HIPEC, veliku korist uvidjeli organizirajući program preoperativnog savjetovanja, koje funkcionira na relaciji od pacijenta do pacijenta. Tako se lakše povezuju i razmjenjuju iskustva pacijenata koji će se tek podvrgnuti, s pacijentima koji su već prošli CRS i HIPEC<sup>15</sup>. Daljnjim razvitkom takva bi se praksa mogla proširiti na većinu centara koje provode CRS kombinaciji s HIPEC.

Kombinacija CRS i HIPEC terapijska je opcija razvijena tek posljednjih par desetljeća, a širu primjenu našla je tek nedavno. Tome u prilog govori i nedostatak službenih smjernica za praćenje pacijenata koji su se podvrgli CRS i HIPEC. Svaka upotreba treba biti potkrijepljena najnovijim i najrelevantnijim, kliničkim i znanstvenim saznanjima. Citoreduktivni zahvati i HIPEC trebaju se detaljno potkrijepiti *peri-*, *intra-* i postoperativnim informacijama, kako bi se u budućnosti moglo provesti što više velikih, multicentričnih studija.

## 7. ZAHVALE

Posebno se zahvaljujem svojem mentoru, dr.sc. Petru Matoševiću, dr. med., na svim pruženim savjetima i pomoći tijekom pisanja ovog rada, ali i ostalih radova tijekom nekoliko prošlih godina.

Zahvaljujem svojoj obitelji na neiscrpnj podršci tijekom cijelog školovanja i na proslavi svakog mog najmanjeg uspjeha kao da je njihov. Hvala majci Otiliji i ocu Dani na beskrajnoj ljubavi. Hvala sestrični Tei na zaraznoj energiji i entuzijazmu koje mi prenosi cijeli život.

Hvala mojim prijateljima na ljubavi, podršci, savjetima, svoj iskazanoj brzi i razumijevanju. Bez vas bi studiranje bilo tek puko čitanje *velikih knjiga*. Ogromno hvala Sandri, Luci, Kati, Dragi i Luki.

Ovaj rad posvećujem didi Anti, čiji će mi osobni principi i liječnička karijera zauvijek biti inspiracija i uzor.

## 8. LITERATURA

1. Sugarbaker Oncology Associates | Home Page. Sugarbaker Oncology Associates. Accessed May 10, 2022. <https://www.sugarbakeroncology.com/>
2. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;43(7):S15-S25. doi:10.1007/s002800051093
3. Bhatt A. *Management of Peritoneal Metastases- Cytoreductive Surgery, HIPEC and Beyond.* Accessed May 7, 2022. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-10-7053-2>
4. Adam A, Dixon A, Gillard J, Schaefer-Prokop C. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology - 7th Edition.* 7th ed. Elsevier; 2020. Accessed June 4, 2022. <https://www.elsevier.com/books/granger-and-allisons-diagnostic-radiology/adam/978-0-7020-7524-7>
5. Fanghaenel J, Vinter I. *Waldeyerova anatomija čovjeka / urednici njemačkog izdanja J. [Jochen] Fanghaenel ... [et al.] ; urednik hrvatskog izdanja Ivan Vinter. -.* Golden Marketing Tehnička Knjiga; 2009. Accessed May 7, 2022. <http://library.foi.hr/lib/knjiga.php?sqlx=61825&sqlid=20&B=20&H=>
6. Sadler TW. *Langmanova medicinska embriologija (10. izdanje).* 10. Školska knjiga; 2009. Accessed June 5, 2022. <https://shop.skolskaknjiga.hr/langmanova-medicinska-embriologija-10-izdanje.html>
7. Robertson S. Mesorectal fascia | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Radiopaedia. doi:10.53347/rID-57429
8. Peritoneal Fluid - an overview (pdf) | ScienceDirect Topics. Accessed June 5, 2022. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/peritoneal-fluid/pdf>
9. Canbay E, Yonemura Y. *Treatment of Peritoneal Surface Malignancies | SpringerLink.* Springer; 2014. Accessed May 5, 2022. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-88-470-5711-1>
10. Anoikis - an overview | ScienceDirect Topics. Accessed June 6, 2022. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/anoikis>
11. Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1114-1130. doi:10.3748/wjg.v22.i3.1114
12. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *PATOLOGIJA, Peto Preuređeno i Dopunjeno Izdanje.* 5th ed. Medicinska naklada Accessed May 7, 2022. <https://www.medicinskanaklada.hr/patologija-peto-preure%C4%91eno-i-dopunjeno-izdanje>
13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
14. Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu. Accessed May 10, 2022. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/>
15. González-Moreno S. *Advances in Peritoneal Surface Oncology.* Springer; 2011. Accessed May 7, 2022. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-540-30760-0>



16. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(1):14-26. doi:10.1097/PAS.0000000000000535
17. Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, et al. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2017;71(6):847-858. doi:10.1111/his.13324
18. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition | UICC. Accessed May 16, 2022. <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
19. Choudry HA, Pai RK. Management of Mucinous Appendiceal Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2135-2144. doi:10.1245/s10434-018-6488-4
20. Smeenk RM, van Velthuysen MLF, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2008;34(2):196-201. doi:10.1016/j.ejso.2007.04.002
21. Agis H, Häfner M, Kornek G. Kolorektalkarzinome. *Wien Klin Wochenschr Educ*. 2006;1(1):3-17. doi:10.1007/s11812-006-0002-9
22. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, et al. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. *Hrvat Zavod Za Javno Zdr Croat Inst Public Health*. 2021;(44):37.
23. Deans GT, Parks TG, Rowlands BJ, Spence RA. Prognostic factors in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1992;79(7):608-613. doi:10.1002/bjs.1800790706
24. Katičić M. Metode probira za rak debelog crijeva ; Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Published online 2008. Accessed May 28, 2022. <https://www.bib.irb.hr/408518>
25. Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg*. 2000;87(11):1587-1593. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01571.x
26. Manzini V de P, Recchia L, Cafferata M, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol*. 2010;21(2):348-353. doi:10.1093/annonc/mdp307
27. Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, et al. Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). *Ann Surg Oncol*. 1999;6(6):582-590. doi:10.1007/s10434-999-0582-6
28. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(4):839-849. doi:10.1002/cncr.20836
29. Incidence and predictors of peritoneal metastases of gynecological origin: a population-based study in the Netherlands - PubMed. Accessed June 1, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32808491/>
30. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol ISSO*. 2005;2:3. doi:10.1186/1477-7800-2-3
31. Mittal R, Chandramohan A, Moran B. Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(5):511-519. doi:10.1080/02656736.2017.1310938

32. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management - PubMed. Accessed June 1, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30768361/>
33. Cancer Staging. Accessed June 7, 2022. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/staging.html>
34. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-717; discussion 717-718. doi:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
35. Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How Accurate is Magnetic Resonance Imaging in Restaging Rectal Cancer in Patients Receiving Preoperative Combined Chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum*. 2005;48(4):722-728. doi:10.1007/s10350-004-0851-1
36. Cytoreductive Surgery - an overview | ScienceDirect Topics. Accessed June 4, 2022. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/cytoreductive-surgery>
37. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995;221(1):29-42.
38. Šteko B. Preoperativna priprema bolesnika za kolorektalnu operaciju. :40.
39. Baća I, Schultz C, Gottzen V. Laparoscopska resekcija debelog crijeva. :5.
40. Sun J, Song Y, Wang Z, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2012;12:526. doi:10.1186/1471-2407-12-526
41. 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. doi:10.1186/1471-2407-14-183
42. 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;9(2):6.
43. Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmany AE, Puizillout JM, Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig*. 2000;1(5):431-439.
44. Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. *Cancer*. 1990;65(1):65-71. doi:10.1002/1097-0142(19900101)65:1<65::AID-CNCR2820650115>3.0.CO;2-L
45. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker P h., et al. Cytoreductive Surgery Combined With Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3284-3292. doi:10.1200/JCO.2004.10.012
46. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, Menegon P, Malka D, Raynard B. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):509-514. doi:10.1245/s10434-006-9167-9
47. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol*. 2002;13(2):267-272. doi:10.1093/annonc/mdf019

48. de Bree E, Michelakis D, Stamatiou D, Romanos J, Zoras O. Pharmacological principles of intraperitoneal and bidirectional chemotherapy. *Pleura Peritoneum*. 2017;2(2):47-62. doi:10.1515/pp-2017-0010
49. González-Moreno S. Peritoneal Surface Oncology: A progress report. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2006;32(6):593-596. doi:10.1016/j.ejso.2006.03.001
50. Ceelen W, Demuytere J, de Hingh I. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Critical Review. *Cancers*. 2021;13(13):3114. doi:10.3390/cancers13133114
51. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(42):1776-1782.
52. Levine EA, Votanopoulos KI, Shen P, et al. A Multi-Center Randomized Trial to Evaluate Hematologic Toxicities after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin or Mitomycin in Patients with Appendiceal Tumors. *J Am Coll Surg*. 2018;226(4):434-443. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.027
53. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer*. 2002;87(5):491-496. doi:10.1038/sj.bjc.6600505
54. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer*. 1988;61(2):232-237. doi:10.1002/1097-0142(19880115)61:2<232::AID-CNCR2820610205>3.0.CO;2-U
55. Stewart JH, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: Current Status and Future Directions. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(10):765-777. doi:10.1245/ASO.2005.12.001
56. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei." *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1390-1408. doi:10.1097/00000478-199512000-00006
57. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FAN. Survival Analysis of Pseudomyxoma Peritonei Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg*. 2007;245(1):104-109. doi:10.1097/01.sla.0000231705.40081.1a
58. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery*. 1985;98(3):414-422.
59. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(20):3737-3743. doi:10.1200/JCO.2003.04.187
60. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):256-266. doi:10.1016/S1470-2045(20)30599-4

61. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 1996;77(12):2622-2629. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960615)77:12<2622::AID-CNCR28>3.0.CO;2-T

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1. listopada 1997. u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Vjenceslava Novaka 2012. godine, VII. gimnaziju 2016. te iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom obrazovanja stekla sam znanje iz engleskog jezika na razini C1, talijanskog jezika na razini B2, te njemačkog na razini B1. Sudjelovala sam na Državnom natjecanju iz Biologije 2014. sa znanstvenim radom pod naslovom: *Zdravlje adolescenata digitalne generacije*, Trkulja I., Ignac L., Kuhar V. Godinama sam rekreativno trenirala tenis i bavila se zborskim pjevanjem u Djevojačkom zboru *Mozartine*, što sam upisom na fakultet nastavila u Pjevačkom zboru studenata medicine *Lege Artis*. Tijekom fakultetskog školovanja sudjelovala sam u radu Organizacijskog odbora studentskog kongresa Medicinskog fakulteta u Zagrebu *CROSS* tijekom 2020., 2021. i 2022. godine. Kao aktivni predstavnik, sudjelovala sam na više studentskih kongresa s prikazima slučajeva i znanstvenim radovima. U akademskoj godini 2020./2021. volontirala sam na predrijaži hitnog bolničkog prijema KB *Sveti Duh*. Tijekom akademske godine 2021./2022. bila sam demonstrator iz kolegija Kirurgija. Krajem svibnja 2022. položila sam Opću planinarsku školu PDS *Velebit*.