

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Pilvaplėvės pirminių navikų ir kirmėlinės ataugos karcinomatozės gydymo rezultatai  
Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose**

**Treatment Results of Peritoneal Carcinomatosis Induced by Primary Peritoneal and  
Appendiceal Tumors: Experience of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos**

**Tadas Ivanauskas** VI kursas, 7 grupė

**Klinikinės medicinos instituto  
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika  
Pilvo chirurgijos centras**

Darbo vadovas

Dr. Marius Paškoniš

Konsultantas

Dr. Rokas Račkauskas

Centro vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

2022-05-20

tadas.ivanauskas3@gmail.com

## TURINYS

SANTRAUKA.....	2
SUMMARY.....	3
INTERESŲ KONFLIKTAS.....	4
ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	4
SANTRUMPOS.....	5
ĮVADAS.....	6
PACIENTAI IR TYRIMO METODIKA.....	7
TYRIMO REZULTATAI.....	9
APTARIMAS.....	14
IŠVADOS.....	17
PASIŪLYMAI.....	17
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	18

## SANTRAUKA

**Darbo tikslas.** Pasaulyje laikomasi nuostatos, kad citoredukcinės operacijos ir hiperterminės intraperitoninės chemoterapijos derinys yra optimalus pasirinkimas gydant pilvaplėvės pirminius navikus ir kirmėlinės ataugos išplitusius navikus su pilvaplėvės metastazėmis – karcinomatoze, tačiau mokslinių publikacijų, kuriose būtų nagrinėjami šios metodikos taikymo duomenys vis dar trūksta. Šio tyrimo tikslas yra įvertinti minėtų patologijų gydymo rezultatus VUL SK.

**Darbo metodika.** Atlikta medicininių duomenų retrospektyvi analizė atrinkus pacientus, kurie 2011-2021 metų laikotarpyje VUL SK buvo gydyti dėl pirminių pilvaplėvės navikų ar pilvaplėvės karcinomatozės, kai pirminė patologija nustatyta kirmėlinėje ataugoje. Iš viso atrinktas 21 pacientas. Išanalizuoti pacientų perioperaciniai duomenys. Įvertintas bendras išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos recidyvo bei skirtingų klinikinių veiksnių daroma įtaka šiems rodikliams. Įvertintą klinikinių veiksnių koreliacija tarpusavyje. Skaičiavimai atlikti naudojant SPSS for Windows version 26 programą. Duomenų patikimumas laikytas reikšmingu, kai  $p \leq 0,05$ .

**Rezultatai.** Didžiąją dalį pacientų sudarė moterys – 71,4% (n = 15). Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 61,24 (±11,29) metai. Pacientų lojadienių vidurkis buvo 23 (±12,22) dienos. Peritoninės karcinomatozės indekso (PCI) vidurkis buvo 15,95 (±9,65). Operacija vidutiniškai truko 522,38 (±161,95) minutes. Nukraujavimo vidurkis – 323,81 (±186,83) mililitras. Nustatytas penkių metų bendras išgyvenamumas yra 82%, penkių metų išgyvenamumas be recidyvo - 53%. Nei vienas iš klinikinių veiksnių pacientų išgyvenamumo statistiškai reikšmingai nepakeitė.

**Išvados.** CRS ir HIPEC metodikos taikymas gydant pilvaplėvės pirminius navikus ir kirmėlinės ataugos karcinomatozę yra tikslingas ir užtikrina patenkinamą pacientų išgyvenamumą be ligos progresavimo bei gerą bendrą išgyvenamumą. Aukštesnis paciento PCI lemia ilgesnę operacijos trukmę, didesnę kraujo netektį operacijos metu bei didesnę lojadienių skaičių. Pacientai, kuriems pasireiškė komplikacijos, taip pat daugiau laiko praleido hospitalizuoti.

**Raktažodžiai:** Citoredukcinė operacija, Hiperterminė intraperitoninė chemoterapija, Kirmėlinės ataugos navikai, Pilvaplėvės pirminiai navikai, Pilvaplėvės karcinomatozė

## SUMMARY

**Introduction.** It is well known that the combination of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is an optimal treatment method managing such diseases as primary peritoneal tumours or peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer. However, there is a shortage of publications that would analyse the results of using this technique on such patients. The aim of our study is to evaluate the data of people treated for these specified diseases.

**Materials and methods.** A retrospective analysis was performed on the data of patients treated in VUL SK during 2011-2021 years for primary peritoneal tumours or peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer. Overall, 21 patients' perioperative data was analysed. Disease-free, overall survival and factors that might have had an impact on them. Clinical variables' correlation between themselves was also analysed. All the calculations were performed using SPSS for Windows version 26. Findings were considered statistically significant when p value was lower or equal to 0,05.

**Results.** Most of the patients were female – 71,4% (n = 15). Mean age of all the patients was 61,24 ( $\pm 11,29$ ) years. Mean hospital stay was 23 ( $\pm 12,22$ ) days. Patients' mean peritoneal carcinomatosis index (PCI) was 15,95 ( $\pm 9,65$ ). Mean operation duration was 522,38 ( $\pm 161,95$ ) minutes, mean blood loss – 323,81 ( $\pm 186,83$ ). 5 year overall survival was 82% and 5 year disease-free survival was 53%. None of the clinical variables had a statistically significant impact on patients' survival.

**Conclusions.** CRS and HIPEC is safe and feasible when treating primary peritoneal tumours or peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer. It ensures acceptable patient's disease-free survival and good overall survival. Higher patients' PCI was associated with longer operative time, hospital stay and increased blood loss. Patients who experienced complications also spent more time hospitalized.

**Keywords:** Cytoreduction surgery, Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, Appendiceal tumours, Primary peritoneal tumours, Peritoneal carcinomatosis

## **INTERESŲ KONFLIKTAS**

Autoriui interesų konfliktų nekilo.

## **ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS**

Baigiamasis darbas atliktas gavus Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimą, Nr. 2020/11-1279-761.

## **SANTRUMPOS**

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

HIPEC – Hiperterminė intraperitoninė chemoterapija

CRS – Citoredukcinė operacija

PCI – Peritoninės karcinomatozės indeksas

SN – Standartinis nuokrypis

PMP – Pilvaplėvės pseudomiksoma

CC – Citoredukcinės operacijos išbaigtumas ( angl. completeness of cytoreduction)

LAMN – Gerai diferencijuota kirmėlinės ataugos mucininė neoplazma

HAMN – Blogai diferencijuota kirmėlinės ataugos mucininė neoplazma

## IVADAS

Citoredukcinės operacijos (CRS) ir hiperterminės intraperitoninės chemoterapijos (HIPEC) derinys yra laikomas efektyviu selektyvių piktybinių pilvaplėvės navikų gydymo metodu (1,2). Pagrindinis šios metodikos uždavinys yra paciento išgydymas esant pirminiams pilvaplėvės navikams. CRS yra kompleksinė procedūra, kuri susideda iš peritonektomijos ir kitų ligos pažeistų organų rezekcijos su tikslu pašalinti visas (kai įmanoma) makroskopines ligos manifestacijas (3). Atlikus citoredukcinę operaciją, pradedama hiperterminė intraperitoninė chemoterapija, kurios metu į pilvo ertmę tiesioginiu būdu yra įleidžiamas skystas chemopreparatas. Taip yra užtikrinama didelė regioninė chemopreparato dozuotė ir sumažinamas žalingas sisteminis poveikis (4).

CRS ir HIPEC kombinacija yra sėkmingai taikoma gydant pilvaplėvės mezoteliomą, pilvaplėvės pseudomiksomą, kurią sukelia retos kirmėlinės ataugos patologijos: gerai diferencijuotos (LAMN) ir vidutiniškai/blogai diferencijuotos (HAMN) mucininės neoplazmos, kirmėlinės ataugos adenokarcinomos ir kt. (5).

Tai yra agresyvus gydymo metodas su potencialiomis sudėtingomis komplikacijomis, todėl labai svarbu atrinkti pacientus, kurie yra tinkami šiai procedūrai (6). Tą padarius teisingai, specializuotuose centruose pasiekiami reikšmingi sumažėjusio mirtingumo ir pailgėjusio išgyvenamumo rezultatai (7). Nepaisant to, pasaulyje vis dar vyksta diskusijos dėl CRS ir HIPEC protokolų optimizavimo, trūksta kokybiškų didelės apimties tyrimų (8,9).

Šio tyrimo tikslas yra nustatyti CRS ir HIPEC efektyvumą gydant pilvaplėvės pirminių navikų ir kirmėlinės ataugos karcinomatozę Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VUL SK), apžvelgiant artimuosius bei tolimuosius gydymo rezultatus.

## PACIENTAI IR TYRIMO METODIKA

Atlikta medicininių duomenų retrospektyvi analizė atrinkus pacientus, kurie 2011-2021 metų laikotarpyje VUL SK buvo gydyti dėl pirminių pilvaplėvės navikų ar pilvaplėvės karcinomatozės, kai pirminė patologija nustatyta kirmėlinėje ataugoje: gerai diferencijuotos (LAMN) ir vidutiniškai/blogai diferencijuotos (HAMN) mucininės neoplazmos bei kirmėlinės ataugos adenokarcinomos atvejai. Visos patologijos suklasifikuotos remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos gairėmis (10,11). Pacientų tinkamumas citoredukciniai operacijai bei operacijos apimtis įvertinti remiantis tumoro histopatologiniais duomenimis, radiologiniais vaizdais bei peritoninės karcinomatozės indeksu (PCI). PCI apskaičiuotas nustačius ligos plitimą trylikoje pilvo ir dubens regionų, galimos indekso reikšmės – nuo vieno iki trisdešimt devynių. Specialistų konsiliumų metu nustatytas pacientų tinkamumas hiperterminei intraperitoninei chemoterapijai.

Citoredukcijos efektyvumas vertintas CC taškais (angl. Completeness of cytoreduction score). CC-0 reiškia, kad makroskopiškai tumoro masės yra nestebimos; CC-1 stebimi tumoro mazgelis/mazgeliai, kurių dydis < 2,5 mm; CC-2 mazgeliai, kurių dydis yra tarp 2,5 mm ir 2,5 cm; CC-3, kai pilvo ertmėje stebimi mazgai, didesni nei 2,5 cm (12).

Hiperterminei intraperitoninei chemoterapijai naudoti trys skirtingi chemopreparatai: cisplatina, oksaliplatina ir mitomicinas C. Naudojant oksaliplatiną, taikytos procedūros trukmė buvo 30 minučių, palaikyta 41°C arba 42°C temperatūra; naudojant cisplatiną – 60 minučių ir 42°C temperatūra; mitomiciną C – 90 minučių ir 42°C temperatūra.

Tyrime išnagrinėti pacientų demografiniai, operaciniai bei pooperaciniai duomenys. Demografiniai duomenys - paciento lytis, amžius, lovdieniai ir pagrindinė patologija. Iš operacinių duomenų fiksuota: PCI, CC taškai, operacijos trukmė (min), nukraujavimas (ml), HIPEC procedūros kartojimų skaičius, naudotas preparatas bei HIPEC trukmė ir temperatūra. Pooperaciniai duomenys: pasireiškusios komplikacijos (remiantis Clavien-Dindo klasifikacija (13)), duomenys apie recidyvą, o jiems pasireiškus – laikas nuo operacijos iki recidyvo (mėn) ir bendras išgyvenamumas.

Duomenys apdoroti naudojant programą „SPSS for Windows version 26“ (SPSS, Chicago, Illinois). Kur tinkama, apskaičiuotos procentinės duomenų reikšmės, vidurkiai ( $\pm$  standartinis nuokrypis). Bendras išgyvenamumas ir gyvenimas be ligos progresavimo išreikštas Kaplan-Meier kreivėmis, nustatyta atskirų veiksmų įtaka bendram išgyvenamumui pagal Cox'o santykinį



nesėkmių intensyvumo modelį (Cox proportional-hazards model). Įvertinta klinikinių veiksnių koreliacija tarpusavyje: parametriniams skaičiavimams naudotas Pirsono (angl. Pearson's) koreliacijos testas, o neparametriniams – Spirmano (angl. Spearman's). Duomenų patikimumas laikytas reikšmingu, kai  $p \leq 0,05$ .

## TYRIMO REZULTATAI

Tyrimo imtį sudarė 21 pacientas. Moterys pilvaplėvės patologiją turėjo dažniau nei vyrai, atitinkamai 71,4% ir 28,6%. Dažniausia pirminė patologija buvo LAMN (52,38%), antra pagal dažnumą – kirmėlinės ataugos adenokarcinoma (38,09%). Rečiau tiriamiesiems pasireiškė HAMN (4,76%) ir pilvaplėvės mezotelioma (4,76%). Remiantis skaičiavimais, vyrai gydymo metu buvo jaunesni nei moterys – vyrų amžiaus vidurkis buvo 57,83 ( $\pm 13,76$ ) metai, o moterų vidurkis - 62,6 ( $\pm 10,37$ ) metai. Moterys ligoninėje praleido daugiau dienų nei vyrai: vidurkiai atitinkamai buvo 25,07 ( $\pm 11,95$ ) ir 17,83 ( $\pm 10,16$ ) dienos.

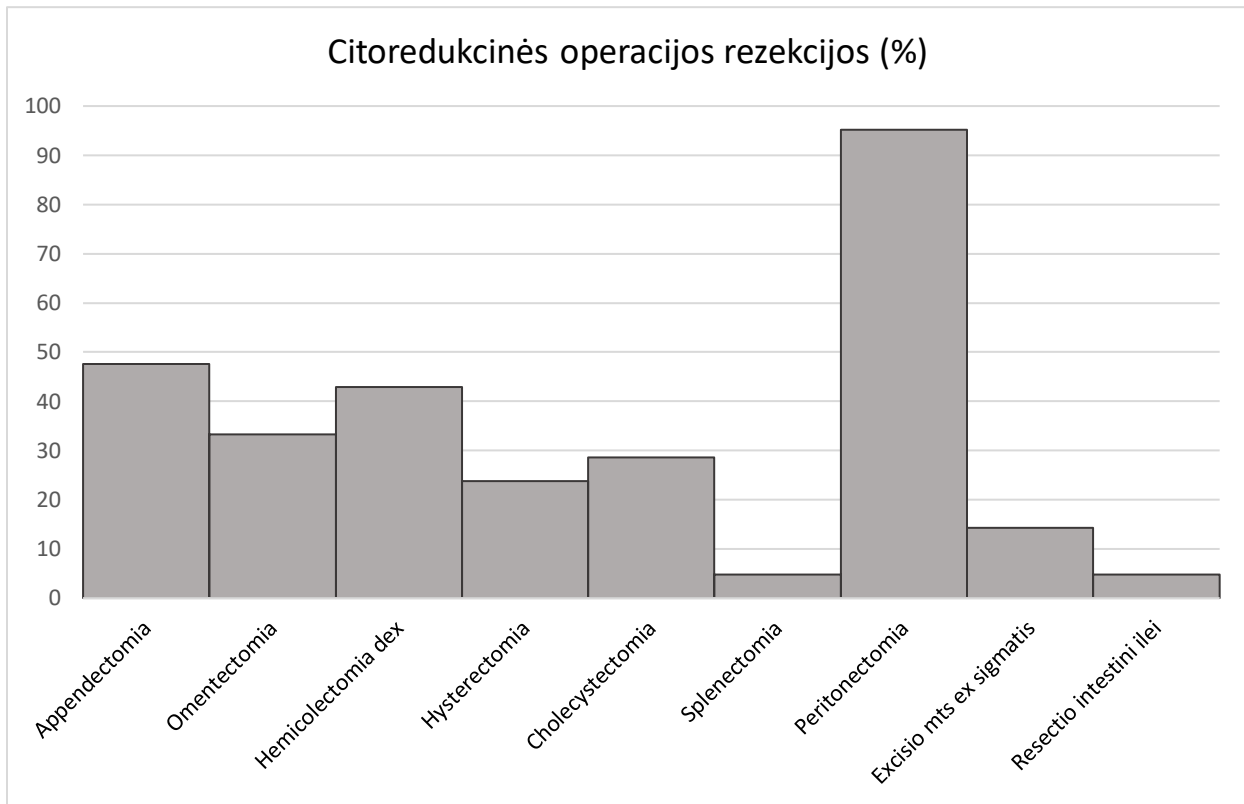
1 lentelė. Pacientų demografiniai duomenys.

Kintamasis	Reikšmė
Pacientai, n Moterys, n (%) Vyrai, n (%)	21 15 (71,4) 6 (28,6)
Amžius, metai Vidurkis ( $\pm$ SN) Moterų vidurkis ( $\pm$ SN) Vyrų vidurkis ( $\pm$ SN) Amžiaus ribos	61,24 ( $\pm 11,29$ ) 62,6 ( $\pm 10,37$ ) 57,83 ( $\pm 13,76$ ) 31-74
Lovadieniai Vidurkis ( $\pm$ SN) Moterų vidurkis ( $\pm$ SN) Vyrų vidurkis ( $\pm$ SN)	23 ( $\pm 12,22$ ) 25,07 ( $\pm 11,95$ ) 17,83 ( $\pm 10,16$ )
Pagrindinė patologija, n (%) LAMN HAMN K.a. adenokarcinoma Pilvaplėvės mezotelioma	11 (52,38) 1 (4,76) 7 (38,09) 1 (4,76)

1 lentelėje atvaizduoti pacientų demografiniai duomenys, pateiktas vidurkis ar procentinė išraiška.

Iš viso buvo atliktos 59 organų rezekcijos, iš kurių: dvidešimt peritonektomijų, dešimt apendektomijų, devynios dešinės hemikolektomijos, septynios omentektomijos, šešios cholecistektomijos, penkios histerektomijos, viena splenektomija ir klubinės žarnos rezekcija. Trims pacientams atliktos metastazių iš riestinės žarnos ekscizijos (2 lentelė).

2 lentelė. Citoredukcinių operacijų duomenys.



2 lentelėje atvaizduotos citoredukcinių operacijų metu atliktos organų rezekcijos. Duomenys pateikti procentine išraiška.

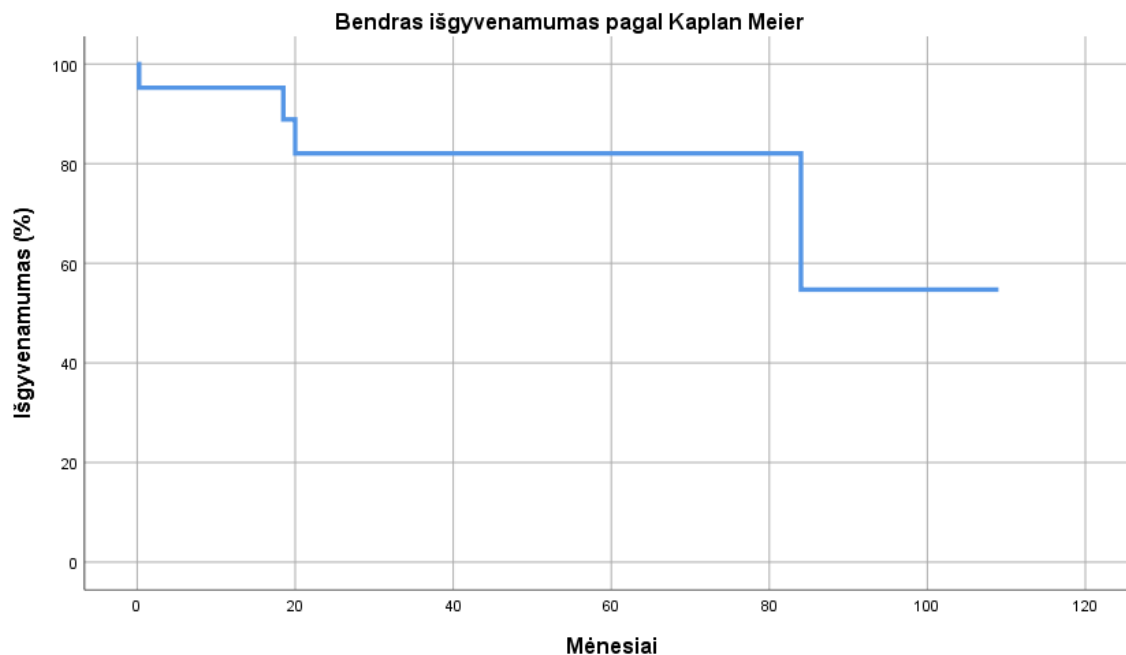
3 lentelė. Pacientų operaciniai duomenys.

Kintamasis	Reikšmė
PCI, vidurkis ( $\pm$ SN)	15,95 ( $\pm$ 9,65)
CC taškai	
0, n (%)	13 (61,9)
1, n (%)	3 (14,3)
2, n (%)	0 (0)
3, n (%)	1 (4,76)
Nežinoma, n (%)	4 (19,04)
Operacijos trukmė, min., vidurkis ( $\pm$ SN)	522,38 ( $\pm$ 161,95)
Nukraujavimas, ml, vidurkis ( $\pm$ SN)	323,81 ( $\pm$ 186,83)
HIPEC kartojimų sk.	
1, n (%)	15 (71,4)
2, n (%)	6 (28,6)
Naudotas preparatas	
Cisplatina, n (%)	5 (23,8)
Oksaliplatina, n (%)	13 (61,9)
Mitomicinas, n (%)	3 (14,3)

3 lentelėje perteikti pacientų operaciniai duomenys, nurodyti vidurkiai ar procentinės išraiškos.

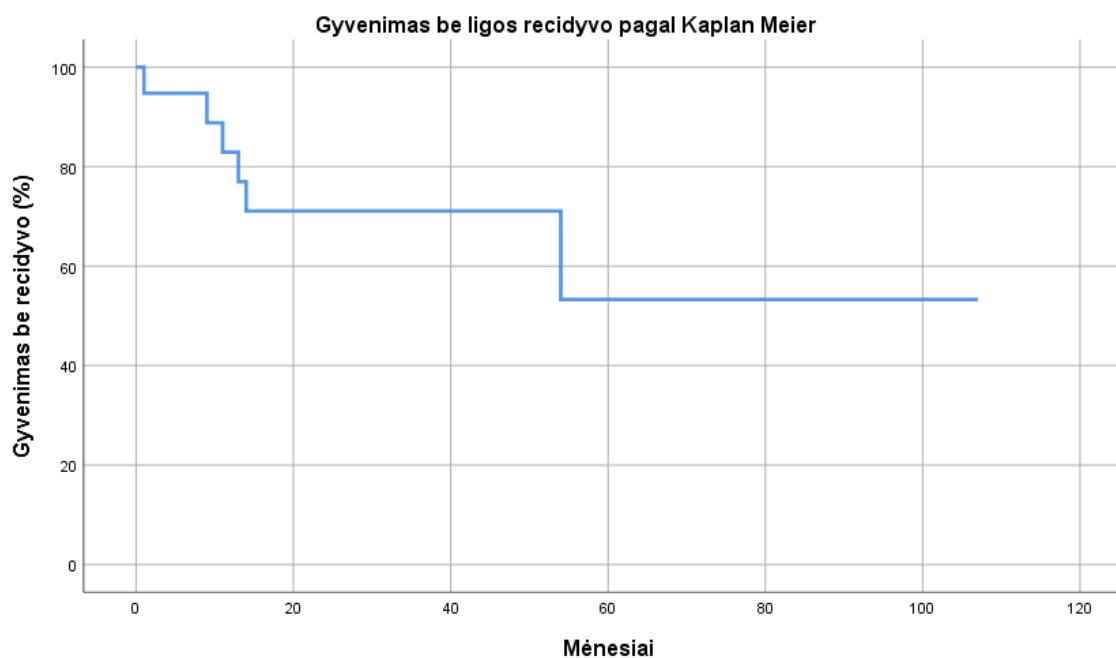
Bendras komplikacijų skaičius siekė 43%. Sunkių komplikacijų ( $\geq 3$  laipsnio), reikalaujančių intervencijos buvo 9,5%: 2 žaizdų infekcijos (I laipsnio), 2 pneumonijos (II laipsnio), 1 retroperitoninio tarpo abscesas (IIIb laipsnio), 1 miokardo infarktas (IVa laipsnio), 1 pancitopenija (II laipsnio), 1 peritonitas (II laipsnio), 1 šlapimo takų infekcija (II laipsnio). Komplikacijų sekimo trukmė buvo vienas mėnesis po operacijos. Keturiolikai pacientų (66,7%) ligos recidyvas iki paskutinės patikros (2021-03) ar mirties nebuvo nustatytas, šešiams (28,5%) liga recidyvavo, vieno (4,8%) paciento recidyvo duomenų nėra.

Naudojant Kaplan-Meier metodą apskaičiuotas pacientų išgyvenamumas. Nustatyta, kad VUL SK pacientų, gydomų dėl minėtų patologijų, penkių metų (60 mėn) išgyvenamumas yra 82% (1 paveikslėlis).



1 paveikslėlis. Pacientų bendras išgyvenamumas.

Pasitelkus tą patį metodą nustatytas ir pacientų gyvenimo be ligos recidyvo laikas po CRS ir HIPEC taikymo. Remiantis skaičiavimais, tikimybė, kad pacientui liga per penkis metus nuo gydymo pradžios nereciduos yra 53% (2 paveikslėlis).



2 paveikslėlis. Pacientų išgyvenamumas be ligos recidyvo.

Naudojant Cox'o santykinį nesėkmių intensyvumo modelį (angl. Cox proportional-hazards model) nustatyta atskirų veiksnių įtaka bendram išgyvenamumui. Įvertinta lyties, amžiaus, lovardienių, PCI, CRS, skirtingų patologijų ir naudotų preparatų, HIPEC kartojimų skaičiaus, komplikacijų, operacijos trukmės, nukraujavimo apimties įtaka. Remiantis skaičiavimais, nei vienas iš veiksnių pacientų išgyvenamumo statistiškai reikšmingai nepakeitė (4 lentelė).

4 lentelė. Skirtingų veiksnių įtaka pacientų išgyvenamumui.

<b>Veiksny</b>	<b>Nesėkmių intensyvumas (apimtis) / Hazard ratio (range)</b>	<b>p reikšmė</b>
Lytis	33,252 (0,003 – 442145,742)	0,469
Amžius	1,038 (0,912 – 1,181)	0,572
Lovadieniai	1,019 (0,934 – 1,113)	0,670
PCI	1,094 (0,969 – 1,236)	0,148
CRS	6,708 (0,407 – 110,511)	0,183
Patologija	0,109 (0,002 – 5,070)	0,258
HIPEC kartojimų sk.	0,030 (0,001 – 399,872)	0,469
Komplikacijų pasireiškimas (pasireiškė/nepasireiškė)	0,480 (0,043 – 5,312)	0,549
Operacijos trukmė	1,003 (0,995 – 1,010)	0,471
Nukraujavimo apimtis	1,005 (0,999 – 1,011)	0,114
PCI < 12 vs. PCI ≥ 12	33,755 (0,001 – 1477315,078)	0,519
LAMN ir HAMN vs. AdenoCa	3,272 (0,328 – 32,664)	0,313

4 lentelėje perteikta klinikinių veiksnių daroma įtaka bendram pacientų išgyvenamumui.

Nurodytas nesėkmių intensyvumas (angl. Hazard ratio) bei p reikšmė. Veiksnių daroma įtaka laikoma statistiškai reikšminga, kai  $p \leq 0,05$ .

Apžvelgta potenciali veiksnių sąveika tarpusavyje naudojant Pirsono koreliacijos (angl. Pearson's correlation) bei Spirmano koreliacijos (Spearman's correlation) testus. Nustatyta, kad pacientai, kurių PCI buvo didesnis, operavimas truko ilgiau ( $p < 0,001$ ), operacijos metu jie prarasdavo daugiau kraujo ( $p < 0,001$ ). Be to, didesnę PCI turėję pacientai ilgiau išgulėdavo ligoninėje ( $p = 0,04$ ). Vyrams statistiškai reikšmingai dažniau HIPEC procedūra kartota du kartus, moterims – dažniau vieną kartą ( $p = 0,013$ ). Pacientai, kurių operavimas truko ilgiau, operacijos metu prarasdavo statistiškai reikšmingai daugiau kraujo ( $p < 0,001$ ), ilgiau užsibūdavo ligoninėje ( $p = 0,006$ ). Pacientai, kuriems pasireiškė komplikacijos taip pat daugiau laiko praleisdavo ligoninėje ( $p = 0,024$ ).

5 lentelė. Veiksnių koreliacijos p reikšmės.

	PCI	Komplikacijos	Patologija	Amžius	Lytis	CC	HIPEC kartojimū sk.	Operacijos trukmė	Nukraujavimas	Lovadieniai
PCI	-	0,461	0,718	0,356	0,604	-	0,75	<0,001	<0,001	0,04
Komplikacijos	0,461	-	0,413	0,839	0,433	0,802	0,079	0,124	0,167	0,024
Patologija	0,718	0,413	-	0,765	0,124	0,369	0,744	0,782	0,709	0,5
Amžius	0,123	0,839	0,765	-	0,521	0,491	0,236	0,353	0,266	0,257
Lytis	0,604	0,433	0,124	0,521	-	0,796	0,013	0,166	0,052	0,304
CC	-	0,802	0,369	0,491	0,796	-	-	0,723	0,155	0,602
HIPEC kartojimū sk.	0,75	0,079	0,744	0,236	0,013	-	-	0,736	0,374	0,323
Operacijos trukmė	<0,001	0,124	0,782	0,353	0,166	0,723	0,736	-	<0,001	0,006
Nukraujavimas	<0,001	0,167	0,709	0,266	0,052	0,155	0,374	<0,001	-	0,014
Lovadieniai	0,04	0,024	0,5	0,257	0,304	0,602	0,323	0,006	0,014	-

5 lentelėje perteikti Pirsono ir Spirmano koreliacijos testo rezultatai. Veiksnių koreliacija laikyta statistiškai reikšminga, kai  $p \leq 0,05$ .

## APTARIMAS

Pasaulyje publikuota nedaug tyrimų, kurie nagrinėtų CRS ir HIPEC gydymo rezultatus, kai ši metodika skiriama prie tokių susirgimų kaip LAMN, HAMN, kirmėlinės ataugos adenokarcinoma, pilvaplėvės pseudomiksoma ar mezotelioma. Nesant didelio kiekio randomizuotų studijų ir metaanalizių dėl daugelio skirtingų HIPEC protokolų, nėra minėtų patologijų standartizuoto gydymo. Studijų trūkumą galima paaiškinti šios metodikos sąlyginiu naujumu ir minėtų patologijų retumu (piktybiniai pakitimai nustatomi mažiau nei viename procente rezekuotų kirmėlinių ataugų (14)).

Atsižvelgdami į kirmėlinės ataugos ir pirminių pilvaplėvės navikų patofiziologiją, daugelis specialistų teigia, kad CRS ir HIPEC kombinacija esant peritoninėms metastazėms yra optimalus gydymo būdas (1,2,6,15,16). Kirmėlinės ataugos navikus turintiems pacientams tolimosios metastazės pasitaiko retai (vos 2 procentai pacientų turi metastazes limfmazgiuose, kepenyse – taip pat 2 procentai), daug dažniau yra stebimas plitimas į pilvaplėvę ar aplinkinius organus (2). Toks pasireiškimas leidžia rinktis agresyvų lokalų gydymą, tikintis ilgalaikio paciento išgyvenamumo. Svarbu paminėti, kad siekiant geriausių rezultatų būtina kruopščiai atrinkti tinkamus procedūrai pacientus, nes yra žinoma, kad išgyvenamumas smarkiai svyruoja priklausomai nuo paciento preoperacinės būklės bei galimybės atlikti kuo radikalesnę operaciją prieš skiriant HIPEC (17). Geriems rezultatams užtikrinti reikalinga ir pakankama su pacientu dirbančio kolektyvo patirtis (9).

CRS ir HIPEC smarkiai prailgino dar visai neseniai terminalia liga laikytą pseudomyxoma peritonei turinčių pacientų išgyvenamumą (1). Nors anksčiau taikyta paliatyvi operacija leisdavo kontroliuoti ligos simptomus ir dalinai pristabdyti plitimą, patologija neišvengiamai progresuodavo visiems pacientams ir praktiškai garantuodavo mirtį (18,19). Šiuolaikinės metodikos taikymas leidžia ne tik kontroliuoti simptomus, bet ir užtikrinti ilgą išgyvenamumą. Remiantis publikuotais tyrimais, taikant CRS ir HIPEC gydant pilvaplėvės pseudomiksomą, galima pasiekti 80% ir didesnę penkių metų išgyvenamumą bei 60% ir didesnę dešimties metų išgyvenamumą (20–22). Mūsų patirtis parodė rezultatus, kurie palyginami su pasauliniais.

Šiuo metu mokslininkų aptarinėjama ir neoadjuvantinės chemoterapijos (prieš CRS ir HIPEC) reikšmė gydant kirmėlinės ataugos adenokarcinomą.. Anksčiau manyta, kad neoadjuvantinė chemoterapija gali prailginti tokių pacientų išgyvenamumą, tačiau per paskutinį



dešimtmetį pasirodė nemažai tyrimų, kurie paneigia tokią prielaidą (23–26). Tyrimuose nustatyta, kad neoadjuvantinė chemoterapija nepagerina pacientų išgyvenamumo, o atvirkščiai – statistiškai reikšmingai jį sumažina.

Daug diskusijų sukėlė 2021 metais Quénet et al publikuotas tyrimas PRODIGE 7 (27). Interpretavus 265 pacientų gydytų skirtinguose Prancūzijos centruose dėl kolorektalinio vėžio pilvaplėvės karcinomatozės duomenis, nustatyta, kad HIPEC taikymas po citoredukcinės operacijos yra nereikalingas, nes tarp dviejų pacientų grupių (tik CRS ir CRS + HIPEC) nebuvo statistiškai reikšmingų skirtumų vertinant bendrą išgyvenamumą. Nors tyrimas kai kurių autorių yra vertinamas kontraversiškai (28), nemažai centrų pasaulyje po jo publikavimo atsisakė taikyti HIPEC pacientams, kurių pirminė patologija yra piktybiniai pakitimai storioje ar tiesiojoje žarnoje. Kita vertus, tyrimų, kurie lygintų gydymo rezultatus lyginant dvi tokio tipo grupes, kai pirminė patologija yra pilvaplėvės ar kirmėlinės ataugos kilmės nėra, todėl tikroji HIPEC nauda gydant būtent tokius pacientus išlieka iki galo neaiški.

Šiame tyrime nagrinėtų operacijų ypatumai (kraujo netekimas, operacijos trukmė) mažai skiriasi nuo apžvelgtų panašių tyrimų; tą patį galima pasakyti apie komplikacijų skaičių: 43 procentai pacientų patyrė komplikacijas; 9,5 procento sunkias (III-IV laipsnio). Skaičiai nežymiai skiriasi nuo minėtų straipsnių (29–31).

Remiantis skaičiavimais, tyrime jokie klinikiniai veiksniai bendram pacientų išgyvenamumui statistiškai reikšmingos įtakos nepadarė. Publikuotoje literatūroje neretai stebima PCI, CC reikšmė, kalbant apie pacientų išgyvenamumą: kuo mažesni šie rodikliai, tuo ilgesnio paciento gyvenimo po gydymo tikimasi (22,29,30). Tokį skirtumą tarp šio ir kitų tyrimų galima paaiškinti nedideliu tiriamųjų skaičiumi.

Paskutiniu metu nemažai diskutuojama apie hiperterminės intraperitoninės chemoterapijos metu naudojamus preparatus. Kol kas nėra konkrečių gairių, kurios būtų pritaikytos būtent kirmėlinės ataugos karcinomatozės ar pilvaplėvės pirminių navikų gydymui. Šiuo metu pasaulyje dažniausiai taikomi HIPEC chemopreparatai yra oksaliplatina arba mitomicinas. Moaven et al. publikuotame tyrime, kuriame buvo palygintos dvi pacientų grupės gydytos oksaliplatina ir mitomicinu dėl pilvaplėvės karcinomatozės, kai pirminis navikas buvo kirmėlinės ataugos ląstelių kilmės, buvo nustatyta, kad statistiškai reikšmingų išgyvenamumo skirtumų tarp grupių nėra (32). Mūsų tyrime panaudojus Cox'o santykinį nesėkmių intensyvumo modelį taip pat buvo nustatyta, kad skirtingų preparatų naudojimas neturi didesnės reikšmės pacientų išgyvenamumui (4 lentelė).

Svarbu pabrėžti, kad šis tyrimas turi keletą trūkumų. Dėl nagrinėjamų patologijų retumo ir sąlyginai neseniai ligoninėje pradėtos taikyti CRS ir HIPEC gydymo metodikos, tiriamųjų skaičius yra pakankamai mažas, todėl nebuvo įmanoma atlikti tam tikrų skaičiavimų (multivariate analysis). Tiksliesniam kintamųjų daromos įtakos bendram išgyvenamui vertinimui taip pat reikalingas didesnis tiriamųjų skaičius. Be to, pacientų būklės įvertinimui svarbūs ECOG balai bei gretutinės ligos buvo neužfiksuoti, todėl nebuvo galima apžvelgti ir pakomentuoti pacientų tinkamumo gydymui.

## IŠVADOS

Remiantis šio bei panašių tyrimų rezultatais, galima teigti, kad CRS ir HIPEC metodikos taikymas gydant pilvaplėvės pirminius navikus ir kirmėlinės ataugos karcinomatozę yra tikslingas ir užtikrina patenkinamą pacientų išgyvenamumą be ligos recidyvo bei gerą bendrą išgyvenamumą. Taikant tokią metodiką specializuotame centre (šiuo atveju VUL SK) galima pasiekti didesnę nei 80% penkerių metų bendrą išgyvenamumą ir didesnę nei 50% penkerių metų išgyvenamumą be recidyvo, esant pakankamai nedideliam komplikacijų skaičiui. Nustatyta, kad aukštesnis paciento PCI yra susijęs su ilgesne operacijos trukme, didesniu kraujo netekimu operacijos metu bei lovdienių skaičiumi. Pacientai, kuriems pasireiškė komplikacijos taip pat daugiau laiko praleisdavo hospitalizuoti.

## PASIŪLYMAI

1. Atsižvelgus į gerus gydymo rezultatus – rekomenduotina tęsti pacientų turinčių pilvaplėvės pirminius navikus ar kirmėlinės ataugos karcinomatozę gydymą taikant CRS ir HIPEC metodiką.
2. Atliekant citoredukcinę operaciją siekti visiško vėžinių masių pašalinimo (CC-0).
3. Prieš atliekant citoredukcinę operaciją pacientams, kurie serga kirmėlinės ataugos adenokarcinoma, vengti skirti neoadjuvantinę sisteminę chemoterapiją.
4. Atrenkant pacientus gydymui nuodugnai įvertinti jų preoperacinę būklę.
5. Tęsti šį tyrimą, siekiant tikslesnio pacientų turinčių kirmėlinės ataugos karcinomatozę ar pilvaplėvės pirminius navikus išgyvenamumo ir su juo potencialiai susijusių veiksnių vertinimo.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, ir kt. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 m. liepos 10 d.;30(20):2449–56.
2. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol*. 2006 m. sausio;7(1):69–76.
3. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review - PubMed [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 21 d.]. Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986452/>
4. Brücher B, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, ir kt. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest*. 2012 m. kovo;30(3):209–24.
5. Yang W, Nie P, Liu X, Peng J. Comparative effectiveness of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for resected low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN). *Medicine (Baltimore)*. 2020 m. rugsėjo 4 d.;99(36):e22071.
6. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei - PubMed [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 19 d.]. Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054002/>
7. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres - PubMed [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 19 d.]. Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926536/>
8. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial - PubMed [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 19 d.]. Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476595/>
9. Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy - PubMed [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 19 d.]. Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19697425/>
10. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology (Phila)*. 2021 m. birželio;53(4):454–61.
11. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, ir kt. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 m. balandžio;293(4):695–700.

12. Kitai T. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis: a systematic review including evidence from Japan. *Surg Today*. 2021 m. liepos;51(7):1085–98.
13. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg*. 2004 m. rugpjūčio;240(2):205–13.
14. Boshnaq M, Toeima M, Hamade A, Bagla N. Local Protocol for Management of Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm (LAMN). *Indian J Surg Oncol*. 2020 m. rugsėjo;11(3):355–9.
15. Sparks DS, Morris B, Xu W, Fulton J, Atkinson V, Meade B, ir kt. Cytoreductive Surgery and Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis Secondary to Mucinous Adenocarcinoma of the Appendix. *Int Surg*. 2015 m. sausio;100(1):21–8.
16. Kyang LS, Alzahrani NA, Valle SJ, Rahman MK, Arrowaili A, Liauw W, ir kt. Long-term survival outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Single-institutional experience with 1225 cases. *J Surg Oncol*. 2019 m. rugsėjo;120(4):794–802.
17. Brücher BLDM, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, ir kt. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest*. 2012 m. kovo;30(3):209–24.
18. Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg*. 2005 m. vasario;241(2):300–8.
19. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, ir kt. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg*. 1994 m. vasario;219(2):112–9.
20. Vaira M, Cioppa T, DE Marco G, Bing C, D'Amico S, D'Alessandro M, ir kt. Management of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction+HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy): results analysis of a twelve-year experience. *Vivo Athens Greece*. 2009 m. rugpjūčio;23(4):639–44.
21. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2001 m. balandžio;27(3):239–43.
22. Youssef H, Newman C, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Dis Colon Rectum*. 2011 m. kovo;54(3):293–9.
23. Chen JC, Beal EW, Hays J, Pawlik TM, Abdel-Misih S, Cloyd JM. Outcomes of neoadjuvant chemotherapy before CRS-HIPEC for patients with appendiceal cancer. *J Surg Oncol*. 2020 m. rugsėjo;122(3):388–98.

24. Votanopoulos KI, Russell G, Randle RW, Shen P, Stewart JH, Levine EA. Peritoneal surface disease (PSD) from appendiceal cancer treated with cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): overview of 481 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015 m. balandžio;22(4):1274–9.
25. Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder JM, Sidéris L, Mansvelt B, ir kt. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2010 m. gegužės;36(5):456–62.
26. Cummins KA, Russell GB, Votanopoulos KI, Shen P, Stewart JH, Levine EA. Peritoneal dissemination from high-grade appendiceal cancer treated with cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *J Gastrointest Oncol*. 2016 m. vasario;7(1):3–9.
27. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, ir kt. 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 m. vasario;22(2):256–66.
28. Liberale G, Ameye L, Hendlisz A. PRODIGE 7 should be interpreted with caution. *Acta Chir Belg*. 2019 m. balandžio 23 d.;119:1–4.
29. Yang XJ, Li Y, al-shammaa Hassan AH, Yang GL, Liu SY, Lu YL, ir kt. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 cases. *Ann Surg Oncol*. 2009 m. vasario;16(2):345–51.
30. Chua TC, Liauw W, Saxena A, Al-Mohaimed K, Fransi S, Zhao J, ir kt. Evolution of locoregional treatment for peritoneal carcinomatosis: single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg*. 2011 m. vasario;201(2):149–56.
31. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, Schlitt HJ, Piso P. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2005 m. vasario;31(1):53–8.
32. Moaven O, Votanopoulos KI, Shen P, Mansfield P, Bartlett DL, Russell G, ir kt. Health-Related Quality of Life After Cytoreductive Surgery/HIPEC for Mucinous Appendiceal Cancer: Results of a Multicenter Randomized Trial Comparing Oxaliplatin and Mitomycin. *Ann Surg Oncol*. 2020 m. kovo;27(3):772–80.