

Dlouhodobě se hledá význam hypertermické intraperitoneální chemoterapie (HIPEC). Intraperitoneální aplikace chemoterapie působí i na spoře vaskularizované nádorové tkáni díky vysokým koncentracím cytotoxických agents. Peritoneální bariéra limituje systémový účinek a toxicitu chemoterapeutik. Vysoká teplota navíc vykazuje přímý cytotoxický efekt a potencuje penetraci chemoterapeutik do tumorózní tkáně i jejích vlastní antimitotický efekt. Hypertermie také redukuje buněčné mechanismy rezistence na platinu. HIPEC navazuje na radikální cytoredukční výkon s maximální snahou dosažení mikroskopického pooperačního rezidua. Existují dva přístupy k HIPEC. V případě uzavřené techniky se po uzavření laparotomie dutina břišní proplachuje zahřátým chemoterapeutikem pomocí systému hadic. Naopak otevřená technika je založená na distribuci farmaka v dutině břišní v rukou chirurga. Standardní teplota proplachovacího média je 42 stupňů Celsia. Z chemoterapeutických agents se používají především cisplatina, karboplatina, oxaliplatina, mitomycin a taxany (paklitaxel/docetaxel) (2).

Mortalita a morbidita HIPEC

Toxicita HIPEC v kombinaci s cytoredukčním operačním výkonem mírně narůstá. Celkově převyšuje riziko chirurgických komplikací, jako jsou intraperitoneální septické komplikace, leakage v oblasti anastomóz, krvácení apod. Na druhou stranu, komplikace specifické pro HIPEC, jsou především hematologické. V případě použití cisplatin se také zvyšuje riziko renálního selhání (2, 3).

HIPEC v primární léčbě karcinomu ovaria

Standardní léčbou pokročilého ovariálního karcinomu je cytoredukční operace a chemoterapie. Zlatým standardem zůstává režim paklitaxel/CBDCA. Nejdůležitějším prognostickým faktorem v léčbě pokročilého ovariálního karcinomu je dle závěrů recentních studií dosažení mikroskopického pooperačního rezidua primární cytoredukční operací.

Již v roce 1998 Eisenkop et al. (4) prokázal na souboru 163 pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem FIGO III–IV, že kompletní cytoredukce (83 %) je spojena s lepším celkovým přežitím než ponechání reziduálního

nemoci do 1 cm. V roce 2005 Chi et al. zveřejnil výsledky přežití u 465 pacientek ve stadiu III ovariálního karcinomu v závislosti na ponechaném reziduu po primární cytoredukční operaci. Práce opět prokázala signifikantně lepší přežití ve skupině s nulovým makroskopickým reziduem ve srovnání s ponechanou zbytkovou nemocí (5). Následně v roce 2007 bylo retrospektivně zhodnocených 1 895 pacientek FIGO III, které se účastnily šesti studií skupiny GOG (studie GOG 111, 114, 132, 152, 158, 172). Pacientky s mikroskopickým reziduálním onemocněním vykazovaly nejlepší celkové přežití (medián 71,9 vs. 42,4 vs. 35 měsíců) ve srovnání s reziduem 0,1–1 cm a nad 1 cm. Prognostický význam kompletní cytoredukce byl opakovaně prokázán autorem du Bois et al. (6) v roce 2009 analýzou 3126 pacientek stadia IIB–IV (AGO-OVAR 3, 5, 7).

V případech, kdy se nepředpokládá dosažení optimálního pooperačního rezidua primárním výkonem, je akceptovanou alternativou zahájení léčby neoadjuvantní chemoterapií (NACT). Po 3–4 cyklech NACT je zvažován operační výkon (interval debulking surgery).

Obecně se za inoperabilní podmínky považuje hluboká infiltrace radixu mezenteria tenkých kliček, karcinomatóza tenkých kliček takového rozsahu, že případná resekce by vedla k syndromu krátkého střeva, difúzní postižení žaludku, duodena, hlavy anebo střední části těla pankreatu, infiltrace trunkus coeliakus, hepatických arterií anebo levé gastrické arterie, centrální anebo multisegmentální metastázy parenchymu jater, mnohočetné parenchymatózní plicní metastázy, nerezekabilní uzlinové metastázy a metastázy mozku. NACT představuje metodu volby i pro pacientky ve špatném nutričním a performance stavu.

Dvě velké studie fáze III, EORTC 55971 a studie CHORUS, prokázaly obdobné PFS i OS ve skupině NACT s interval debulking surgery ve srovnání s pacientkami, jenž podstoupily primární cytoredukční výkon a adjuvantní chemoterapii. Tyto studie jsou obecně kritizo-

vány pro nízké procento dosažených kompletních cytoredukci v obou skupinách (7). Studie SCORPION na 171 pacientkách demonstrovala obdobné výsledky.

V současné době očekáváme výsledky studie TRUST skupiny ENGO a AGO-OVAR a SUNNY šanghaiské, korejské a japonské GOG. Tyto studie mají posoudit případnou superioritu primární cytoredukce ve srovnání s NACT. Do studie TRUST bylo zařazeno celkově 797 pacientek a cílem je zhodnocení celkového přežití (OS). Výsledky 5letého follow-up očekáváme koncem letošního roku (8).

Efektivita přidání intraperitoneální chemoterapie k první linii systémové protinádorové léčby u pokročilého karcinomu ovaria byla demonstrována v několika velkých randomizovaných studiích (9, 10, 11). Teoretickou výhodou HIPEC ve srovnání s normotermickou intraperitoneální chemoterapií se jeví možnost aplikace cytotoxického agents do dutiny břišní přímo po operačním výkonu. Zvýšená teplota roztoku navíc sama vykazuje cytotoxický efekt a možnost destrukce mikroskopických tumorózních ložisek.

Landrum et al. zveřejnil data z III. fáze studií GOG114 a GOG172 u pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem s mikroskopickým pooperačním reziduem po primárním cytoredukčním výkonu léčených sekvenční i.v. plus i.p. chemoterapií. Publikovaný medián 110 měsíců znamená dosud nejlepší publikované výsledky celkového přežití (12). Navíc u stejné kohorty pacientek Tewari et al. prokázal, že 5leté přežití se zvyšuje s počtem podaných cyklů intraperitoneální chemoterapie (13).

Počty pacientek v dříve publikovaných studiích zaměřených na evaluaci efektivity HIPEC v primární léčbě ovariálního karcinomu byly dosud limitované (Tab. 1). Jednalo se o studie s malým počtem zařazených pacientek, navíc převážně vedené jako single institution. Aktuálně jsou k dispozici výsledky prospektivních randomizovaných studií.

Tab. 1. HIPEC v první linii léčby pokročilého ovariálního karcinomu – výsledky přežití (single institution)

Autor	Počet pacientek	Medián OS	5leté přežití
Helm, 2010	20	58	
Pomel, 2010	31		67 % (2leté)
Deraco, 2011	26		61 %
Bakrin, 2013	92	42	17 %
Gonzalez Bayon, 2013	15	75	72 %