

# Śluzak rzekomy otrzewnej – leczenie za pomocą zabiegu cytoredukcyjnego i dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii. Opis przypadku.

Tomasz Jastrzębski<sup>1</sup>, Wojciech Polkowski<sup>2</sup>, Maciej Świerblewski<sup>1</sup>, Tomasz Polec<sup>1</sup>, Kamil Drucis<sup>1</sup>, Anna Sommer<sup>3</sup>, Grażyna Kobierska-Gulida<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Intensywnej Terapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Tomasz Jastrzębski

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdański Uniwersytet Medyczny

80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7

e-mail: [jasek@post.pl](mailto:jasek@post.pl)

## Streszczenie:

Śluzak rzekomy otrzewnej jest rzadko występującym nowotworem, występującym u około 1 osoby na milion. Wywodzi się najczęściej z wyrostka robaczkowego, ale punktem wyjścia może też być inna część jelita grubego, jajnik, pęcherz moczowy lub pęcherzyk żółciowy. Powstaje najczęściej z guzów produkujących śluz, tworzących torbiele śluzowe lub raków śluzotwórczych. Leczeniem z wyboru w tej jednostce chorobowej jest wykonanie zabiegu całkowitej cytoredukcji masy nowotworowej i wykonanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC – Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy). Procedura ta jest obciążona licznymi powikłaniami związanymi zarówno z rozległością zabiegu operacyjnego jak i zastosowaniem chemioterapii dootrzewnowej.

W niniejszej pracy opisaliśmy pierwszy przypadek leczenia śluzaka rzekomego otrzewnej za pomocą cytoredukcji i zabiegu HIPEC. Okres obserwacji wynosi 20 miesięcy, w którym nie stwierdzono klinicznych cech wznowy nowotworu. Opisano przebieg leczenia oraz występujące powikłania związane z wykonaną procedurą operacyjną a także sposób postępowania z nimi. Dobry efekt leczniczy potwierdza opinię, że opisany sposób postępowania powinien być standardem terapeutycznym u chorych z *pseudomyxoma peritonei*.

## Summary:

*Pseudomyxoma peritonei* is a rare malignancy with an incidence of one per milion per year. Primary site is mostly described in appendix but other sites as: colon, ovary, urinary bladder or gallbladder shouldn't be omitted. It originates from mucous producing tumors, cystadenomas or cystadenocarcinomas. Cytoreductive surgery combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) has been recently regarded as the standard of care. This procedure is however associated with high risk of complications due to the extensive surgery and intraperitoneal chemotherapy.

In the case-report we describe first patient with *pseudomyxoma peritonei* treated with cytoreductive surgery and HIPEC with follow-up of 20 months without clinical symptoms of recurrence. Performed procedures, complications and their therapy have been discussed. Patient's outcome suggests that the

procedure should be considered as the standard treatment option in patients with *pseudomyxoma peritonei*.

## Wstęp

Śluzak rzekomy otrzewnej [ŚRO] jest rzadko występującym nowotworem. Ocenia się, że dotyczy on 1 osoby na milion [1]. Częściej występuje u kobiet (2,3) chociaż nie wszystkie doniesienia to potwierdzają [4]. Wywodzi się najczęściej z wyrostka robaczkowego, ale punktem wyjścia może też być inna część jelita grubego, jajnik, pęcherz moczowy lub pęcherzyk żółciowy. Powstaje najczęściej z guzów produkujących śluz, tworzących torbiele śluzowe lub raków śluzotwórczych [1,5]. Jeśli proces śluzowacenia rozprzestrzenia się na całą jamę brzuszną to jest to cecha towarzysząca rakowi [*pseudomyxoma peritonei*] [6].

Jednym z pierwszych objawów zauważalnych przez chorego jest powiększenie obwodu brzucha. Objaw ten występuje około 50% chorych ze śluzakiem rzekomym otrzewnej [21]. Często jest związany z charakterystycznym wyglądem brzucha, który wygląda jak zbiornik galarety [ang. „jelly belly”] oraz występującymi zaparciami związanymi rozwijającym się guzem i uciskiem jelit przez gromadzący się wewnątrzotrzewnowo śluz. U niektórych chorych pierwszym objawem śluzaka są objawy związane z zapaleniem w okolicy wyrostka robaczkowego, co powoduje rozpoznanie jego stanu zapalnego i związanego z tym wykonania zabiegu operacyjnego. Taka sytuacja występuje w około 25% rozpoznania śluzaka rzekomego otrzewnej. Rozpoznanie następuje po otwarciu jamy brzusznej, gdy chirurg stwierdza obecność obfitej treści śluzowej oraz w badaniu histopatologicznym pobranego materiału [3].

W leczeniu ŚRO stosuje się zazwyczaj powtarzające się zabiegi operacyjne polegające na wycinaniu mas guzowatych tak długo jak tylko to będzie możliwe. Często do procedury chirurgicznej dodaje się chemioterapię systemową. Wyniki tego leczenia nie są zachęcające [4]. Poprawę wyników leczenia uzyskano po wprowadzeniu przez Sugerbakera metody dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC – Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy) jako postępowania śródoperacyjnego po wykonaniu całkowitej cytoredukcji [7]. Poniżej przedstawiamy opis przebiegu choroby u pacjenta z rozpoznaniem śluzakiem rzekomym otrzewnej leczonym w sposób uznany obecnie za zalecany w tym nowotworze [4].

## Opis przypadku

Pacjent, J.Ś., lat 58 (nr hist.chor. 7236/2009), przyjęty został w dniu 03.02.2009 do Kliniki z rozpoznaniem wcześniej (12.2008 – Klinika Chirurgii Onkologicznej w Lublinie – laparotomia z pobraniem materiału tkankowego do badania histopatologicznego) śluzakiem rzekomym otrzewnej. W chwili przyjęcia do Kliniki pacjent zgłaszał tępe bóle o charakterze przewlekłym występujące głównie w nadbrzuszu od około miesiąca, utratę wagi (6 kg/3 mies.), wzdęcia, powiększenie obwodu brzucha.

Badanie USG (26.09.2008): Cała jamę otrzewnej wypełnia echogennie niejednorodna struktura, prawdopodobnie lito-płynowa o wyglądzie plastra miodu. Zmiana nie podlega perystaltyce, nie przemieszcza się przy zmianie pozycji ciała. Obraz może sugerować obecność rozległego nacieku otrzewnej.

Badanie metoda tomografii komputerowej (20.11.2009) wykazało obecność rozległych wewnątrzotrzewnowych zmian o niskiej gęstości, tapetujące całą jamę otrzewną, przemieszczające pętle jelita cienkiego. Zwiększona ilość gęstego płynu w jamie otrzewnej. Wniosek: obraz TK sugeruje pseudośluzaka otrzewnej.

Wykonane badanie krwi wykazało odstępstwo od normy w zakresie parametrów: białko c-reaktywne (CRP): 63,48 mg/l (norma do 5,0), D-dimery: 644,29 µg/l (norma: poniżej 250), antygen rakowo-

plądowy (CEA): 117,68 ng/ml (norma: do 5,0), Ca 19.9: 78,50 U/ml (norma: poniżej 37).

Zabieg operacyjny wykonano w dniu 12.03.2009: Po otwarciu jamy brzusznej stwierdzono rozległe masy torbielowato-guzowate z obecnością dużej ilości śluzu (Fot.1). Wykonano cytoredukcję mas nowotworowych z wycięciem wstępniczy (hemikolektomia prawostronna), esicy, sieci większej, otrzewnej ściennej ściany przedniej i bocznej lewej oraz otrzewnej trzewnej wątroby. Wykonano zespolenie krętniczo-poprzecznice, izoperystaltycznie, dwuwarstwowo. W trakcie wycinania mas nowotworowych ze ściany poprzecznicy i zstępniczy uszkodzono punktowo w trzech miejscach ściany jelita, które zeszyto warstwowo. Odbytnicę zamknięto dwuwarstwowo, wyłoniono zstępnicę jako anus praeter naturalis. Po wykonaniu cytoredukcji guza nie obserwowano makroskopowo pozostawionej tkanki nowotworowej. W ocenie według skali doszczętności cytoredukcji wg Sugerbakera (PCI – Peritoneal Cancer Index) uzyskano 0 pkt (PCI=0).

Następnie wykonano zabieg dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej z użyciem sprzętu zaprojektowanego przez zespół Kliniki Chirurgii Onkologicznej na bazie pompy rotacyjnej używanej do zabiegów kardiochirurgicznych oraz łaźni wodnej, pozwalającej na ogrzanie płynu perfuzyjnego do temperatury używanej w tego typu zabiegach (Fot.2). Procedura ta została opisana przez nas uprzednio [8,9]. Założono 2 dreny doprowadzające płyn do jamy otrzewnej w okolice podprzeponowe oraz 2 dreny odprowadzające do miednicy mniejszej. System drenów połączono z pompą rotacyjną, osobną dla płynu podawanego i płynu odbieranego. Pomiędzy pompami zamontowano zbiornik pojemnościowy wyrównujący ewentualne różnice pomiędzy ilością płynu podawanego i odbieranego.

Perfuzję dootrzewnową wykonano w sposób opisany przez Sugerbakera w systemie otwartym (tzw. technika „Kolosium”). Do wypełnienia systemu perfuzyjnego użyto 3 L płynu Ringera. Szybkość przepływu ustalono na 1000 ml/min. Temperatura grzania płynu w łaźni wodnej wynosiła 46°C. Po uzyskaniu temperatury 40,5°C w obrębie jamy brzusznej podano do krążenia perfuzyjnego cytostatyk (Mitomycyna C, 10 mg/L płynu perfuzyjnego, całkowita dawka: 30 mg). Czas dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii wynosił 90 min. Następnie usunięto dreny, zakładając jedynie do miednicy dren Redona, płyn perfuzyjny wraz z całym systemem drenów oddano do utylizacji. Jamę brzuszną zeszyto warstwowo. Czas trwania zabiegu wynosił 10 godz. 15 min. Po zabiegu pacjent został przewieziony rutynowo na Oddział Intensywnej Terapii.

Przebieg pooperacyjny powikłany wystąpieniem przetoki pomiędzy jelitem grubym a przylegającym do niego drenem Redona. Powikłanie to wystąpiło w 4 dobie pooperacyjnej i wymagało ponownego otwarcia jamy brzusznej. Wykonano wycięcie dystalnej części jelita grubego wyłonionego jako przetoka kałowa i ponownie wykonano anus praeter naturalis „de novo”. W 9 dobie po pierwszym zabiegu wystąpiło silne krwawienie z przetoki kałowej, powodujące zarówno zmiany w morfologii jak i stanie ogólnym chorego. Nie stwierdzono przyczyny krwawienia w obrębie widocznej części ściany jelita wyłonionego jako przetoka. Sytuacja ta wymagała ponownego otwarcia jamy brzusznej. Po otwarciu stwierdzono martwicę ściany poprzecznicy w miejscach, w których w trakcie zabiegu cytoredukcji doszło jej uszkodzenia i szycia. Ze względu na rozległość martwicy, wykonano wycięcie całego pozostałego odcinka okrężnicy wraz z wykonanym poprzednio zespoleniem krętniczo-poprzecznym, wyłaniając przetokę na jelicie krętym. Po zabiegu stan chorego systematycznie ulegał poprawie. W 26 dobie po pierwszym zabiegu operacyjnym został wypisany do domu w stanie ogólnym dobrym.

Wynik badania hist.pat (nr 999047/2009 i 999479/2009): w wycinkach stwierdza się obecność obfitych mas śluzu, poprzedzielanych przęsłami ogniskowo silnie przekrwionej tkanki łącznej z cechami towarzyszącej limfoplazji oraz rozproszonymi naciekami zapalnymi o przewlekłym aktywnym charakterze z domieszką nielicznych komórek histiocytarnych, w tym wielojądrzastych. W obrębie mas śluzu stwierdza się obecność dość licznych torbielowato poszerzonych cew gruczołowych oraz grup i płątów komórek nabłonka walcowatego śluzotwórczego typu jelitowego, miejscowo z wykładnikami niewielkiego stopnia stratyfikacji oraz pleomorfizmu i hyperchromazji jąder. Proces obejmuje surowicówkę i warstwę podsurowiczą jelit. Głębsze partie ścian usuniętych fragmentów jelit wolne są od

nacieku. Całość odpowiada obrazowi śluzaka rzekomego otrzewnej, typ DPAM (disseminated peritoneal adenomucinosis - rozsiana śluzakowatość gruczołowa otrzewnej). W chwili obecnej (10.2010), 20 miesięcy po zabiegu, stan pacjenta jest ogólnie dobry, bez klinicznych cech choroby. Brzuch miękki, niebolesny, perystaltyka prawidłowa, brak problemów z pasażem treści pokarmowej i wypróżnieniami. Przyrost wagi około 10 kg od czasu hospitalizacji. Pacjent zgłasza jedynie problemy bólowe związane ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa, z powodu których przechodzi leczenie rehabilitacyjne.

## Dyskusja

Według klasyfikacji zaproponowanej przez Ronnetta wyróżnia się 3 typy śluzaka rzekomego otrzewnej: rozsiana śluzakowatość gruczołowa otrzewnej [DPAM – Disseminated Peritoneal Adenomucinosis], śluzakowatość rakowa otrzewnej [PMCA – Peritoneal Mucinous Carcinomatosis] oraz postać mieszana. Przypadki klasyfikowane jako DPAM charakteryzują się zmianami w otrzewnej utworzonymi z obfitego pozakomórkowego śluzu zawierającego niewielkie ogniska proliferującego nabłonka śluzotwórczego z atypią niewielkiego stopnia lub nieznaczną aktywnością mitotyczną. Zmiany PMCA charakteryzują się większą ilością nabłonka śluzotwórczego z przebudową i zmianami cytologicznymi charakterystycznymi dla raka z obecnością lub bez ognisk pierwotnego śluzotwórczego raka gruczołowego [10].

Przeżycie 5-letnie w śluzaku rzekomym otrzewnej po zabiegu całkowitej cytoredukcji i HIPEC wynosi 54% - 96%, zaś 5-letni okres wolny od wznowy uzyskano u 37% - 43% [2,4,11]. W przypadku rozsianej śluzakowatości gruczołowej otrzewnej [DPAM] rokowanie jest lepsze aniżeli w śluzakowatości rakowej otrzewnej [PMCA]. 3-letnie przeżycie po zabiegu cytoredukcji i dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii wynosi odpowiednio 85% i 41% [2,12].

Zabiegi cytoredukcyjne u chorych ze śluzakiem rzekomym otrzewnej są czasochłonne [średni czas trwania zabiegu cytoredukcji – około 6 godzin] oraz obciążone około 27% - 40% ilością powikłań okołoperacyjnych, głównie związanych z nieszczelnością zespożeń i neutropenią po chemioterapii dootrzewnowej [3,12]. W opisanym przez nas przypadku powikłania w postaci przetok były spowodowane prawdopodobnie osłabieniem ściany jelita zarówno pod względem mechanicznym (odleżyna od drenu) jak i w wyniku zaburzeń ukrwienia w miejscach zeszczenia jelita po uszkodzeniach ściany w trakcie odpreparowywania guza. Nie obserwowano nieszczelności w obrębie zespolenia jelita krętego z poprzeczną, aczkolwiek jest to powikłanie częste w przypadkach po wykonaniu zabiegu HIPEC [13]. Całkowity czas zabiegu wynosił ponad 10 godzin, co też mogło mieć wpływ na wystąpienie opisanych powikłań w przebiegu pooperacyjnym.

Całkowite wycięcie tkanki nowotworowej jest podstawowym elementem wpływającym na rokowanie [13]. Przeżycie 5-letnie po wykonaniu całkowitej cytoredukcji śluzaka rzekomego otrzewnej i wykonaniu dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii wynosi 75% - 97% [2, 3, 4,11,12]. Brak możliwości całkowitej cytoredukcji redukuje wyniki przeżyć 5-letnich do około 20% [12]. Podwyższony poziom antygenu CA 19-9 i/lub CA 125 jest związany z krótszym okresem wolnym od wznowy nowotworu [11,14] i wskazuje na potrzebę ścisłej kontroli pacjentów po zabiegu.

Zabieg cytoredukcji wraz z dootrzewnową chemioterapią perfuzyjną w hipertermii z wykorzystaniem mitomycyny C jest obecnie zalecany jako standard postępowania u chorych z pseudomyxoma peritonei i jest w chwili obecnej najbardziej skutecznym sposobem leczenia tego nowotworu [7,12,15]. Należy jednak pamiętać o możliwości powikłań związanych zarówno z rozległymi zabiegami cytoredukcyjnymi oraz zastosowaniem chemioterapii dootrzewnowej. Zabiegi te powinny być wykonywane przez doświadczony zespół chirurgiczny w ośrodkach wykonujących na co dzień rozległe zabiegi z zakresu chirurgii onkologicznej

## Piśmiennictwo

1. Mukherjee A., Parvaiz A., Cecil T., Moran B.: Pseudomyxoma peritonei usually originates from the appendix: a review of the evidence. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:411-414;
2. Smeenk R., Verwaal V., Antonini N., Zoetmulder F.: Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2007;245:104-109;
3. Cioppa T., Vaira M., Bing C., D'Amico S., Bruscinò A., De Simone M.: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei. *World J Gastroenterology* 2008;14:6817-6823;
4. Deraco M., Baratti D., Inglese M., Allaria B., Andreola S., Gavazzi C., Kasamura S.: Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2004;11:393-398;
5. Hinson F., Ambrose N.: Pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 1998;85:1332-1339;
6. Nowotwory. Zarys patologii klinicznej. Red. Kordek R., Woźniak L., Biernat W. Wyd. Akad. Med. Łódź, Łódź 2001:91;
7. Sugarbaker P.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy with peritoneal spread of cystadenocarcinoma. *Eur J Surg* 1991;561(suppl):75-82;
8. Kopacz A., Jastrzębski T., Paprocka-Lipińska A., Świerblewski M., Rogowski W., Warężak C.: Dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (DCPH) w przypadku przerzutów raka jelita grubego do otrzewnej. *Nowotwory* 1999;49:330-333;
9. Kopacz A., Jastrzębski T., Świerblewski M.: Dwa pierwsze przypadki leczenia przerzutów do otrzewnej raka jelita grubego i raka żołądka za pomocą dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii. *Pol. Przegl. Chir.* 2000;72:370-373;
10. Ronnett B., Zan C., Kurman R., Kurman J., Kass E., Sugarbaker P., Shmookler B.: 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;19:1390-1408;
11. Baratti D., Kasamura S., Nonaka D., Langer M., Andreola S., Favro M., Gavazzi C., Laterza B., Deraco M.: Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008;15:526-534;
12. Sugarbaker P.: Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:239-243;
13. Stephens A., Alderman R., Chang D., Edwards G., Esquivel J., Sebbag G., Stevens M., Sugarbaker P.: Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999;6:790-796;
14. Samel S., Singal A., Becker H., Post S.: Problems with intraoperative hyperthermic peritoneal chemotherapy for advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:222-226;
15. Elias D., Gilly F., Qenet F., Bereder J., Sideris L., Mansvelt B., Lorimier G., Glehen O.: Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:456-462;