

**UNIVERSITATEA "OVIDIUS" CONSTANȚA**  
**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**REZUMAT**

***Studiu privind utilizarea chimiohipertermiei  
intraperitoneale ca metodă de tratament  
adjuvant în cancerule tubului digestiv  
subdiafragmatic***

Conducător științific,

Prof. Univ. Dr. **VASILE SÂRBU**

Doctorand,

Dr. Mircea Bogdan Măciuceanu Zărnescu

**CONSTANȚA 2009**

*Mulțumesc,*

*Domnului profesor universitar dr. Vasile Sârbu, pentru sfaturile și ajutorul constant acordat în formarea mea profesională și în realizarea acestei lucrări, care, cu înalt profesionalism m-a susținut în definitivarea pregătirii mele în domeniul cercetării medicale și sub a cărui rigoare profesională am elaborat studiul propus.*

*Mulțumesc,*

*Tuturor profesorilor mei care m-au format ca student și apoi ca medic.*

*Mulțumesc,*

*Colegilor mei din Clinica Chirurgie II, Spitalul Județean Constanța, pentru ajutorul acordat în activitatea clinică.*

## Cuvânt introductiv

Lucrarea, "*Studiu privind utilizarea chimiohipertermiei intraperitoneale ca metodă de tratament adjuvant în cancerule tubului digestiv subdiafragmatic*", aduce la cunoștința medicilor și pacienților o abordare cu totul nouă a patologiei tumorale a tubului digestiv, și nu numai, reprezentată de utilizarea unei tehnici inovatoare de tratament adjuvant. Aceasta se bazează pe date și argumente, atât din literatura de specialitate, cât și din experiența personală care vin să demonstreze necesitatea aplicării clinice a protocoalelor terapeutice bazate pe chimiohipertermia intraperitoneală (CHIP) ca metodă de tratament adjuvant în vederea creșterii speranței de viață a pacienților. Efectele se traduc în scăderea mortalității și morbidității datorate afecțiunii neoplazice, cât și a celor postoperatorii.

**CUPRINS**

<b>UNIVERSITATEA “OVIDIUS” CONSTANȚA .....</b>	<b>1</b>
<b>CUVÂNT INTRODUCȚIV .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>1</b>
<b>DATE GENERALE DESPRE PROCESUL NEOPLAZIC.....</b>	<b>2</b>
INTRODUCERE .....	2
CARACTERELE GENERALE ALE TUMORILOR.....	2
<i>Stadializarea generală a tumorilor (TNM)</i> .....	3
<b>ECHIPAMENT ORIGINAL PENTRU LAVAJ INTRAPERITONEAL PRIN INSTILAREA HIPERTERMICĂ A CITOSTATICELOR .....</b>	<b>4</b>
PRINCIPII DE FUNCȚIONARE .....	5
<b>OBIECTIVELE STUDIULUI .....</b>	<b>6</b>
<b>STUDIU EXPERIMENTAL.....</b>	<b>7</b>
CONCLUZII.....	9
<b>IMPORTANȚA METODEI .....</b>	<b>10</b>
<b>TEHNICA INSTILĂRII INTRAPERITONEALE – DESCRIERE.....</b>	<b>12</b>
LOCURI DE PLASARE A CATETERELOR ȘI MODALITĂȚI DE REALIZARE: .....	13
EXPERIENȚA PERSONALĂ .....	14
PROCEDURI CHIRURGICALE .....	15
ECHIPAMENT DE TERAPIE INTRAPERITONEALĂ .....	16
<b>CHIMIOHIPERTERMIA INTRAPERITONEALĂ INTRAOPERATORIE.....</b>	<b>18</b>
AMPLASAREA DISPOZITIVULUI DE CHIP .....	18
PARAMETRII PERFUZIONALI.....	19
METODOLOGIA PERFUZĂRII INTRAPERITONEALE.....	19
<b>EVALUAREA REZULTATELOR.....</b>	<b>31</b>
INDICAȚII DE ELECȚIE ALE METODEI .....	31
REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	31
<b>CONCLUZII .....</b>	<b>38</b>
<b>INDICI BIBLIOGRAFICI.....</b>	<b>40</b>

## Introducere

Patologia neoplazică a tubului digestiv subdiafragmatic reprezintă o afecțiune gravă grevată de o mortalitate crescută în rândul populației generale.

Prin frecvența și complicațiile ce pot apare în evoluția naturală a procesului tumoral, afecțiunea reprezintă o problemă de sănătate publică. De-a lungul timpului abordarea clinică a determinat studii amănunțite din partea corpului medical în elaborarea de tratamente combinate, chirurgicale și adjuvante, în vederea creșterii calității vieții pacienților.

În țara noastră cercetările au fost efectuate cu precădere în rândul populației cu simptomatologie clinică evidentă, acest fapt conducând la rezultate clinice mai slabe decât dacă s-ar fi cercetat și stadiile incipiente ale bolii. Un diagnostic cât mai precoce și precis prin introducerea de metode de screening populațional în vederea depistării pacienților cu stadii incipiente de boală este de dorit.

Rezultatul terapeutic este influențat atât de stadiul evolutiv local al procesului tumoral, cât și de protocolul terapeutic ales în abordarea patologiei neoplazice. Astfel, apare necesitatea introducerii în arsenalul terapeutic de noi metode care, în asociere cu metodele clasice chirurgicale, să conducă la creșterea ratei rezultatelor pozitive.

Chimiohipertermia intraperitoneală se concretizează ca o metodă de tratament adjuvant al chirurgiei oncologice a cancerelor cu localizare intraperitoneală, având ca scop atingerea acestui deziderat. Metoda propusă se bazează pe utilizarea unui sistem terapeutic propriu, special conceput în acest sens, pentru a facilita admisia și evacuarea lichidelor de lavaj intraperitoneal încălzite în prealabil la 42-44°C. Acestea au în compunere soluții citostatice specifice tipului histopatologic și localizării tumorale folosite în practica medicală în tratamentul neoplasmelor.

Terapia folosită se aplică postoperator pe o perioadă de 3-5 zile cu o durată de 60-90 min, parametrii aleși fiind individualizați fiecărui pacient în parte.

## Date generale despre procesul neoplazic

### Introducere

În anul 2000 s-au raportat 10 milioane de cazuri noi de cancer și 6 milioane de decese datorate cancerului în întreaga lume. În SUA, în fiecare an, aproximativ 1,5 mil. persoane află pentru prima dată că sunt purtători a unui tip de cancer. Neincluse în această statistică sunt peste 1 milion de noi cazuri ale celor mai comune tipuri de cancer tegumentare nonpigmentare și cancer incipient noninvaziv. Nu numai aceste leziuni noninvazive, dar și multe forme invazive tumorale pot fi tratate radical. Totuși în acord cu estimările American Cancer Society, în anul 2003 s-au înregistrat aproximativ 556.000 de decese ceea ce corespunde cu 1500 de decese pe zi. Această valoare reprezintă 23% din numărul total de decese înregistrate în SUA. Totuși, în ultima perioadă se prefigurează și o îmbunătățire statistică: mortalitatea cancerului, atât pentru femei, cât și pentru bărbați a suferit o curbă descrescătoare în ultima decadă a secolului 20.

Discuțiile referitoare la această problemă țin cont de ambele categorii tumorale, atât benigne, cât și maligne, ultimele captând interesul specialiștilor. Înțelegerea mecanismelor moleculare bazale ale carcinogenezei pornește de la sistematizarea morfologică și biologică a proprietăților tumorilor. Trebuie, de asemenea, să se țină cont de interacțiunea dintre formațiunea tumorală și pacientul gazdă, cât și de răspunsul acesteia la tumoare.

În prezent, o mare parte a patologiei canceroase este tratată curativ sau paliativ în comparație cu decada trecută, lucru datorat cercetărilor moleculare a cancerelor.

### Caracterele generale ale tumorilor

Tumorile benigne:	Tumori maligne
încapsulate	neîncapsulate
cresc lent;	cresc rapid
comprimă țesuturile, dar nu invadează;	invadează țesuturile din jur
consistență fermă (excepție lipomul, mixomul)	consistență moale (excepție schirul)
nu recidivează după extirpare (excepție tumora desmoidă)	recidivează după extirpare
nu metastazează	metastazează (excepție carcinomul bazocelular și tumorile primitive cerebrale)
se pot opri în evoluție	evoluție continuă până la deces
aspect histologic asemănător cu al țesutului de origine	aspect histologic diferit de al țesuturilor de origine – pleomorfism

Caracteristicile cele mai importante pentru tumorile maligne sunt capacitatea de a invada țesuturile din jur și de a metastaza.

### **Stadializarea generală a tumorilor (TNM)**

Stadiul descrierii tumorale cuprinde:

<b>T - Tumora primara</b>	
TX	Tumora primară nu poate fi determinată
T0	Tumora primară nu este evidențiată
Tis	Carcinom in situ
T1, T2, T3, T4	Creșterea dimensiunii tumorii primare și/sau a extensiei locale
<b>N – Ganglioni limfatici regionali</b>	
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1, N2, N3	Creșterea implicării ganglionilor regionali
<b>M – Metastaze la distanță</b>	
MX	Metastazele la distanță nu pot fi evaluate
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță

Note: Extensia directă a tumorii primare la nivelul ganglionilor limfatici este clasificată ca metastaze în ganglionii limfatici. Metastaza în oricare ganglion limfatic, altul decât cel regional este clasificată ca metastază la distanță. Categoria M1 se poate particulariza utilizând notațiile: Pulmonare- PUL; Osoase - OSS; Hepatice - HEP; Cerebrale - BRA; Ganglionare - LYM; Maduva osoasă - MAR; Pleurale - PLE; Peritoneale PER; Suprarenale - ADR; Piele - SKI; Altele - OTH.

## Echipament original pentru lavaj intraperitoneal prin instilarea hipertermică a citostaticelor

Echipamentul face obiectul brevetului de invenție nr. 121727 din 28.03.2008 înregistrat la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci (*Anexa 1*).



Figura 1 - Aparatul ANTIMETA folosit în terapia intraperitoneală

### Principii de funcționare

Invenția se referă la un echipament pentru lavaj intraperitoneal, prin instilarea hipertermică a citostaticelor, care poate fi folosit în chirurgia oncologică, digestivă și ginecologică, în tratamentul cancerelor peritoneale, colorectal, de uter și ovare, prezentând următoarele avantaje:

- permite instilarea soluției citostatice direct în zona tumorală, prin sistemul de catetere implantate anterior procedurii;
- menține temperatura soluției citostatice la valoarea programată, potențând astfel acțiunea citostaticului pentru întreaga durată a tratamentului;
- diminuează efectul toxic general al citostaticului asupra organismului, prin instilare locală în zona tumorală și permite absorbția lui în întregime, cu ajutorul pompei de absorbție;
- permite monitorizarea și reglarea pe întreaga durată a tratamentului.

Schema echipamentului pentru lavaj intraperitoneal, Figura 2

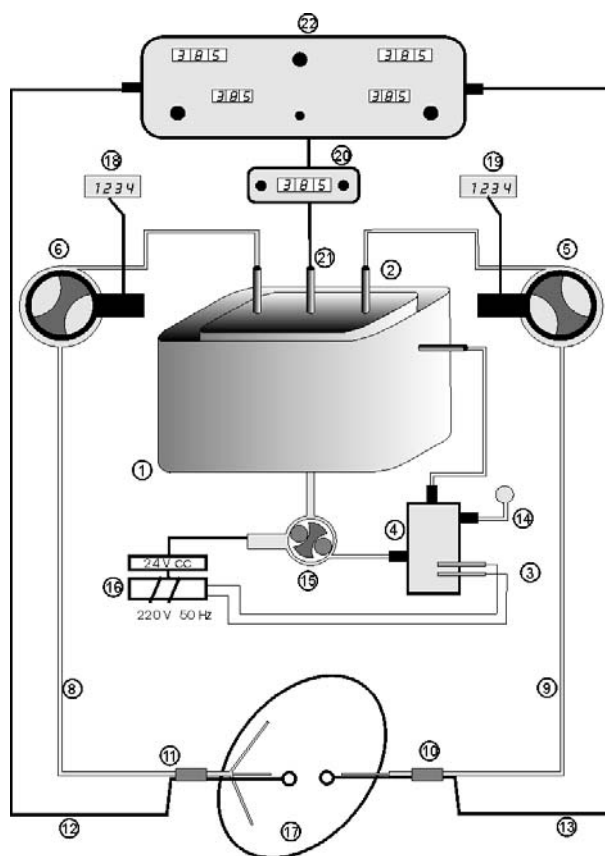


Figura 2 - Schema de principiu a echipamentului de instilare intraperitoneală

## Obiectivele studiului

Elaborarea unui model experimental de studiu al aplicării chimiohipertermiei intraperitoneale (CHIP) pe animale mari (suine), în care vor fi studiate:

- modalitatea de abord al terapiei intraperitoneale prin tehnica abdomenului închis;
- complicațiile per-terapeutice urmăriind creșterile de temperatură locală și generală, statusul fiziologic al animalului de experiment (porc).

Studiul clinic privind utilizarea chimiohipertermiei intraperitoneale ca metodă de tratament adjuvant în cancerele tubului digestiv subdiafragmatic pe un lot de pacienți randomizat din cadrul clinicii Chirurgie II, Spitalul Județean Constanța, cu patologie oncologică diversă și semnificativă.

Elaborarea unui protocol terapeutic de tratament adjuvant al cancerelor cu localizare și diseminare intraperitoneală.

Demonstrarea aplicabilității clinice a metodei de tratament propusă ținând cont de afectele subiective ale pacienților, caracteristicilor lichidului de lavaj intraperitoneal și rezultatelor pe termen scurt și mediu.

## Studiu experimental

Pentru elaborarea unui protocol terapeutic în managementul afecțiunilor tumorale cu localizare la nivelul cavității peritoneale, ce urmează a fi implementat în practica clinicilor de specialitate din România, a fost necesară etapa de studiu experimental a metodei de tratament propus.

Evaluarea experimentală a terapiei s-a realizat pe un lot de animale mari astfel încât, condițiile de realizare practică să permită utilizarea sistemului terapeutic la parametri cât mai similari cu aceia regăsiți în practica clinică. Animalul de laborator ales pentru evaluarea experimentală a fost porcul. Principalele caracteristici ale rasei folosite sunt: rasa "in bread" cu greutatea cuprinsă între 30 – 40 kilograme.

În sprijinul documentării alegerii făcute vom enumera avantajele utilizării acestuia în studii care implică folosirea unor terapii noi, inovatoare, ce urmează a fi aplicate în tratamentul unor afecțiuni la om:

- cavitate peritoneală de dimensiuni și caractere asemănătoare cu cea a speciei umane;
- fiziologie peritoneală asemănătoare cu cea a omului;
- compatibilitate genică mare;
- posibilitatea inducerii proceselor canceroase la nivelul peritoneului prin înseminări de sușe tumorale selectate și purificate cu proveniență umană;
- posibilitatea folosirii practice a sistemului terapeutic propus în concordanță cu parametri tehnici ai acestuia;
- posibilitatea aplicării a mai mult de o ședință terapeutică la același animal de experiment.

După enumerarea avantajelor suntem obligați a aminti și câteva dezavantaje:

- dificultatea în manevrarea animalului de laborator;
- necesitatea asistenței permanente a serviciului de anestezie;
- asigurarea de condiții optime de recuperare a stării generale a animalului de experiment la încetarea ședințelor terapeutice.

Scopul activității experimentale a fost acela a determina principiile de funcționare ale sistemului terapeutic în condiții similare cu acelea regăsite în practica clinică. Astfel, s-a încercat elaborarea de protocoale tehnice ale utilizării care să cuprindă date cu referire la regimurile termice folosite, durata optimă a terapiei cât și utilizarea de diverse substanțe citostatice folosind medii de lavaj diferite.

Lotul de lucru ales a fost alcătuit din 10 animale de experiment, rasa porc "in bread". Animalele au avut o greutate cuprinsă între 30 – 40 kilograme, sexul acestora fiind randomizat, considerând că nu reprezintă o condiție necesară desfășurării în condiții optime a studiului propus.

Materiale folosite pentru realizarea experimentului:

- sala de chirurgie experimentală pentru animale mari<sup>1</sup>;
- aparat de anestezie Drager cu insuflator și ventilator automat;
- trusa de chirurgie generală abdominală;
- tuburi de dren sterile în număr de 4 folosite atât pentru admisia cât și pentru evacuarea lichidului de lavaj;
- sistemul terapeutic de lavaj-drenaj de soluție hipertermică a cavității peritoneale.



Figura 3 - Centrul de Chirurgie Laparoscopică și Microchirurgie Experimentală „Pius Brânzeu” Timișoara

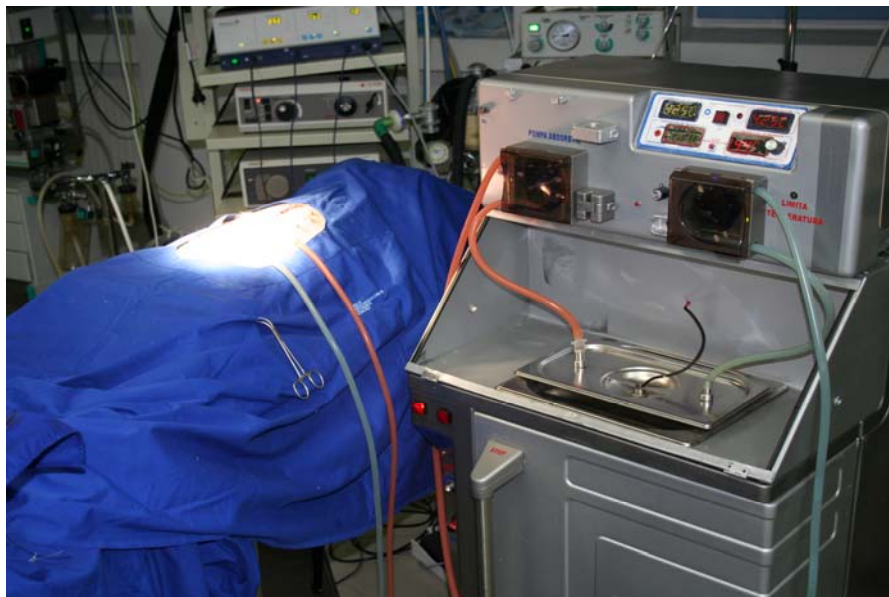


Figura 4 - Animal experiment în timpul terapiei intraperitoneale cu aparatul AntiMeta

## Concluzii

Aplicarea modelului experimental de instilare de lichide chimiohipertermice intraperitoneală reprezintă un instrument important de studiu al terapiei nou propuse în contextul patologiei tumorale intraperitoneale.

Evaluarea clinică a terapiei a ținut cont de constantele fizice și analizele biochimice și histopatologice a lichidului de lavaj intraperitoneal cât și de examinarea clinică directă a cavității peritoneale la animalul eutanasiat.

Volumul de lichid restant în cavitatea peritoneală nu reprezintă o contraindicație a instilării intraperitoneale utilizând sistemul terapeutic propus deoarece peritoneul are o mare capacitate de absorbție a lichidelor și de a concentra substanțe cu greutate moleculară mare așa cum sunt citostaticele antitumorale.

Creșterea temperaturii centrale observate nu pune în pericol desfășurarea în bune condiții a terapiei deoarece aceasta se încadrează în valorile normale specifice rasei ( $38,5^{\circ}\text{C}$ - $39^{\circ}\text{C}$ ).

Animalul de experiment a suportat bine terapia, recuperarea postoperatorie fiind cea specifică după intervenția chirurgicală.

Folosirea sistemului terapeutic de lavaj-drenaj de lichide hipertermice în cavitatea peritoneală nu comportă riscuri în cazul animalului de experiment – porc.

Sistemul de instilare soluții citostatice hipertermice poate fi folosit în terapia antitumorală a cancerelor cu localizare intraperitoneală.

## Importanța metodei

Metoda de tratament propusă cu ajutorul „Echipament pentru lavaj intraperitoneal, prin instilarea hipertermică a citostaticelor (ANTIMETA),” este importantă pentru că:

- asocierea hipertermiei la chimioterapie are rolul de a produce o sensibilizare mărită a celulei canceroase la acțiunea citostaticului prin:
  - creșterea permeabilității celulare;
  - intensificarea ratei metabolice a celulei tumorale;
  - accentuarea ratei de multiplicare a celulei tumorale.
- introducerea agentului hipertermic are proprietăți tumoricide directe asupra țesutului tumoral prin:
  - degradarea enzimatică intracelulară și distrucție membranară;
- vasodilatația importantă a vaselor sangvine de neoformație intratumorale. Acestea nu sunt capabile să reziste unui asemenea „stres hipertermic”, distrugându-se și în final lăsând tumora fără aport sanguin, tumora se degradează și moare.
- agentul hipertermic poate calma durerea locală și/sau generală a pacientului prin efect direct asupra terminațiilor nervoase;
- soluția citostatică, pe baza proprietăților anatomo-fiziologice ale peritoneului, cavității peritoneale și diafragmului poate:
  - pătrunde în sistemul limfatic intratoracic (limfaticile retrosternale, limfaticile mediastinale, canalul toracic) pentru controlul eventualelor metastaze pe aceste căi;
  - asigură un bun control citostatic pentru spațiile interhepato-diafragmatic, subhepatic drept și subfrenic stâng;
  - metodă de tratament pentru numeroasele diseminări din cavitatea peritoneală = carcinosatoza peritoneală;
  - tratament al diseminărilor primare sau secundare prin cura chirurgicală a tumorii;
- administrarea intraperitoneală a agenților antimitotici conduce la realizarea unui „gradient de concentrare” important între cavitatea peritoneală și plasmă. Bariera peritoneo-plasmatică permite obținerea unor concentrații

locale ridicate pentru un timp prelungit, ceea ce constituie substratul efectului citotoxic local important. Resorbția sistemică este lentă și concentrațiile sistemice sunt relativ slabe, ceea ce permite reducerea complicațiilor sistemice clasice determinate de agenți antitumorali.

- administrarea intraperitoneală este urmată de o resorbție portală importantă, aproape 90% din doza totală administrată. Drogurile administrate vor circula în concentrație mare în sistemul port și la nivelul ficatului. Acest fenomen reprezintă o cale alternativă de tratament al metastazelor hepatice, știut fiind că metastazarea tumorilor localizate la nivelul organelor tributare sistemului venos cav inferior se face predominant hepatic;
- Autorul Lidner demonstrează că agenții chimioterapici în administrare intraperitoneală se concentrează la nivelul limfonodurilor abdominale.

Alte posibile aplicații ale metodei care pot constitui un studiu special sunt abordul **metastazelor hepatice**. Principalele avantaje ale acestei metode rezidă în:

- tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice este formal contraindicat la mai mult de patru localizări în ambii lobi hepatici sau când au depășit filtrul hepatic;
- metastaze într-un parenchim hepatic patologic pot fi abordate numai prin exereze hepatice minime fără a avea un risc major;
- metodele chirurgicale aplicate:
  - ligatura arterei hepatice tributare patului tumoral,
  - microembolizări intratumorale.

Acestea sunt grefate de 20-25% mortalitate post operatorie.

## Tehnica instilării intraperitoneale – descriere

De-a lungul timpului au fost propuse mai multe tehnici, dintre care două se detașează pentru eficiența lor. Acestea sunt fundamentate pe proprietățile anatomico-fiziologice ale cavității peritoneale.

Tehnicile de instilare își propun:

- interceptare maximă și totală a eventualelor celule tumorale diseminate în cursul manevrelor chirurgicale, chiar dacă se respectă toate condițiile de ablative și antiablative necesare unei intervenții cu viză curativă,
- acoperire cât mai mare a cavității peritoneale, chiar și în condițiile compartimentării nefiziologice a acesteia (bride postoperatorii) formate după intervenția chirurgicală:
  - în antecedente
  - actual
- spălări îndelungate și eficiente a cavității peritoneale oferind condiții optime acțiunii citostaticului.

Pentru o bună sistematizare a modelului tehnicii de instalare s-a împărțit cavitatea peritoneală în două compartimente:

- un compartiment jumătatea superioară,
- un compartiment jumătatea inferioară.

Tehnica cuprinde ca metode :

- instilarea locală (direct la locul tumorii), având ca scop:
  - atingerea directă a zonei cu excizie tumorală – în cazul în care intervenția chirurgicală este curativă, terapia având ca scop interceptarea metastazelor celulare ce pot apărea,
  - atingerea directă a tumorii – în cazul în care intervenția este paliativă sau bolnavi la care nu se poate practica intervenția radicală,
  - atingerea directă a tumorii restante – când există dovezi macroscopice și microscopice a acesteia după actul chirurgical; metoda dorindu-se un tratament eficient și total putând avea o viză curativă;
- instilarea la distanță a soluției de citostatice (hipocondru drept și/sau stâng, originea mezenterului) capabilă să intercepteze eventuale

diseminări tumorale nedorite care pot apărea în timpul intervențiilor chirurgicale cu viziune de radicalitate.

***Locuri de plasare a cateterelor și modalități de realizare:***

- intraoperator: - se pot plasa cu o mare exactitate cateterul în timpul intervenției chirurgicale, fie în etajul superior, fie în etajul inferior al cavității.

Cateterul prin care se introduce soluția poate fi poziționat optim direct la locul tumorii în condițiile unui abord chirurgical deschis al tumorii. Acesta poate fi localizat astfel oriunde pe suprafața abdominală: epigastru, hipogastru, supra și sub ombilical, flancul drept, flancul stâng, fosa iliacă dreaptă, fosa iliacă stângă.

- În cazurile nepracticării intervenției chirurgicale cateterul poate fi aplicat printr-o mică incizie a peretelui abdominal anterior în zona de interes.

Drenajul soluției de citostatice se poate efectua:

- Local – în zona de interes tumoral
- Decliv – în fundul de sac Douglas.

Instilarea soluției se poate face cu unul sau mai multe catetere.

Drenajul activ se poate face cu unul sau mai multe catetere.

### **Experiența personală**

Instilarea intraperitoneală chimio-hipertermică reprezintă o metodă de tratament adjuvant a curei chirurgicale cu viza radicală oncologică.

Terapia a fost aplicată cu succes pe un lot de 34 de bolnavi, cu patologie tumorală a organelor intraabdominale cu localizare și etiologie histopatologică diferită, internați în Clinica Chirurgie II a Spitalului Clinic Județean Constanța, în perioada 1 iunie 2004 – 1 iunie 2007. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 26 și 72 de ani, iar în funcție de sex, au fost 21 femei și 13 bărbați.<sup>1</sup>

Lotul de pacienți s-a constituit nu numai din bolnavi cu patologie oncologică a tubului digestiv ci și din bolnavi cu patologie diferită de aceasta, deoarece am considerat oportună aplicarea terapiei și la cazurile cu neoplasme din sfera genitală, localizarea și condițiile locale fiind ideale introducerii în studiu a acestora.

Varsta (10 ani)	
[26-35]	2
[36-45]	4
[46-55]	5
[56-65]	18
[66-75]	5

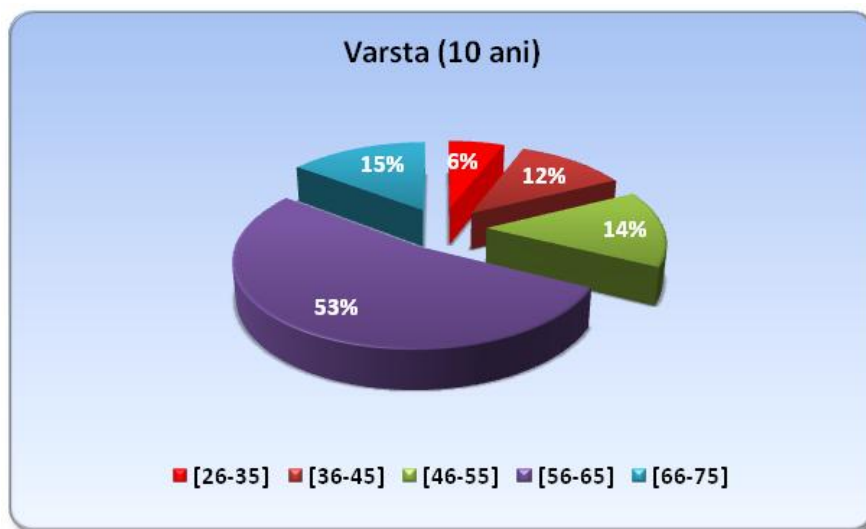
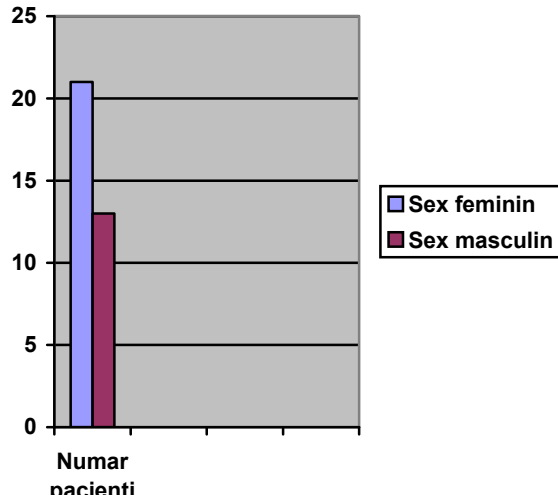


Figura 5 - Repartitia pe categorii de varsta (10 ani)

Indicatorii statistici specifici lotului de pacienți sunt prezentați în tabelul următor și în diagrama corespondentă.

Statistică descriptivă a lotului de pacienți		Repartizarea pacienților pe sexe
Media	56,5	
Eroarea standard	1,751113728	
Mediana	59	
Modul	55	
Deviația standard	10,21065991	
Variația eșantionului	104,2575758	
Coeficientul Kurtosis	1,254101495	
Skewness	-1,058877393	
Rangul	46	
Minim	26	
Maxim	72	
Nivel de încredere (95,0%)	3,562667648	

### **Proceduri chirurgicale**

1. Pacienților candidați la chimiohipertermie li s-au efectuat rezecțiile chirurgicale indicate, în funcție de sediul și stadiul tumorii primare.

2. Alături de rezecția tumorii primare se practică procedurile citoreductive de peritonectomie necesare pentru reducerea volumului tumorilor peritoneale reziduale la dimensiuni care să permită acțiunea chimioterapicelor intraperitoneale.

Scopul procedurilor de peritonectomie este absența nodurilor macroscopice peritoneale sau prezența doar a celor cu dimensiuni de sub 1 – 2 mm.

Procedeele de peritonectomie sunt utilizate pentru îndepărtarea nodurilor carcinomatoși de pe peritoneul parietal.

Nodulii carcinomatoși de pe suprafețele intestinale sunt rezecați cu multă prudență prin procedeul de electrorezecție.

3. În toate cazurile în care este posibil, se asociază omentectomia majoră și minoră, pentru a permite accesul chimioterapicului în bursa omentală.

4. Pentru evitarea apariției fistulelor și dezunirilor anastomotice, se efectuează ileostomii temporare.

În cazul gastrectomiilor totale se recomandă efectuarea jejunostomiilor înalte.

Indicațiile absolute ale ileostomiei temporare sunt următoarele:

- Leziuni întinse ale suprafețelor intestinale, ca urmare a procedurilor de electroresecție a nodulilor carcinomatoși.
- Rezecție colonică întinse, necesitând anastomoze ileorectale sau anastomoze ale colonului drept cu rectul.
- Anastomoza colo-rectală la pacienți cu radioterapie anterioară a pelvisului
- Proceduri citoreductive asupra intestinului în ocluzie
- Adezioliza extensivă, necesitând multiple suturi sero-musculare de reperitonizare.

Indicațiile relative ale ileostomiei temporare:

- chimioterapie intraperitoneală anterioară
- radioterapie abdomino-pelvină anterioară
- adezioliza extensivă în cursul citoreducției

### ***Echipament de terapie intraperitoneală***

Echipamentul folosit este aparatul ANTIMETA.



*Figura 6 - Aparatul ANTIMETA folosit în terapia intraperitoneală*

Descrierea principiilor de funcționare:

- Echipamentul are în componere ca element principal un rezervor din oțel inoxidabil sterilizabil în care se menține soluția citostatică la temperatura programată, în condiții aseptice.
- Soluția citostatică este supraîncălzită la temperatura de lucru programată, în mod indirect de către un grup de rezistențe electrice.
- Rata de creștere a temperaturii, cât și gradientul ei sunt asistate de un microcontroler de temperatură.
- Perfuzarea soluției citostatice supraîncălzite din rezervor în peritoneu se realizează cu ajutorul unei pompe peristaltice neinvazive care se racordează cu furtunuri sterile și de unică folosință de la rezervorul cu soluție citostatică la capătul exterior rămas liber al cateterului introdus în peritoneu.
- Absorbția soluției citostatice introdusă în peritoneu se realizează cu ajutorul a unui/două sau trei catetere intraperitoneale, prin intermediul celei de a doua pompe peristaltice neinvazive care poate absorbi în întregime soluția infiltrată de către prima pompă.
- Soluția reia circuitul, aceasta fiind închis, de recirculare.

## Chimiohipertermia intraperitoneală intraoperatorie

Chimiohipertermia intraperitoneală intraoperatorie (CHIP) se efectuează după efectuarea rezecției tumorale și a citoreducției peritoneale.

Se efectuează anastomozele digestive și închiderea abdomenului, în mod clasic.

Intraoperator, înaintea începerii CHIP, echipa anestezică va realiza pregătirea pacientului prin:

- substituție volemică adecvată cu soluții cristaloide și coloide
- perfuzia continuă cu dopamine în doze reduse : 2 – 5 mcg /kg /min
- menținerea diurezei la minim 100 ml/oră, în cursul CHIP și minim 1 oră după terminarea ei, prin administrarea de soluții cristaloizi, eventual suplimentate cu furosemid 10 – 20 mg

### **Amplasarea dispozitivului de CHIP**

Metoda de introducere a tuburilor pentru lavaj-drenaj cu soluții hipertermice citostatice a fost întotdeauna intraoperatorie, iar procedura a fost aceea a abdomenului închis (*Figura 7*), pe care, din literatură, o consider identică, din punct de vedere al efectelor, cu metoda abdomenului deschis – Coliseum. (*Figura 8*)

După terminarea rezecției tumorale se plasează intraperitoneal 3-4 tuburi de dren de 10-14 mm diametru pentru drenajul aspirativ, 1-2 în etajul abdominal superior (hipocondrul drept și stâng) , 2 în pelvis (în spațiul decliv Douglas).

Cele 3-4 tuburi se exteriorizează prin contraincizie pe flancuri, câte 2 pe fiecare flanc.

Un cateter pentru dializa intraperitoneală se introduce prin contraincizia peretelui abdominal și se plasează în regiunea rezecției tumorii primare, submezocolic sau originea mezenterului pentru administrarea soluției chimioterapice (cateter Tenckhoff sau tuburi siliconate subțiri 5-8 mm.) (*Figura 9*)

- Se amplasează 3 senzori termici în regiunea superioară, medie și inferioară a abdomenului, pentru monitorizarea intraperitoneală din cursul perfuziei.
- Se face o testare a circuitului cu soluție de dializă, fără chimioterapic, pentru depistarea și remedierea eventualelor scurgeri la locul de poziționare și fixare a tuburilor de dren și a celui de admisie.

- Chimioterapicul se introduce în soluție imediat înaintea utilizării și se începe perfuzarea cu soluția citostatică.

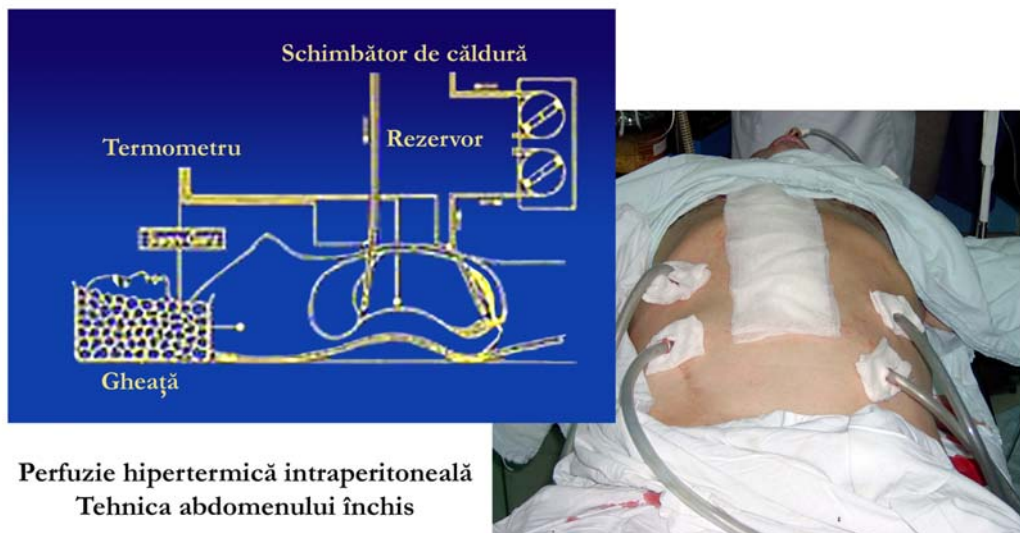
### ***Parametrii perfuzionali***

- durata perfuzării : minim 60 min., cu un interval cuprins între 60 – 90 min.
- debitul perfuziei intraperitoneale: 1 litru/min.
- temperatura soluției de perfuzare : 44<sup>0</sup> – 46<sup>0</sup>C
- temperatura intraperitoneală: 41,42<sup>0</sup> – 44<sup>0</sup>C

### ***Metodologia perfuzării intraperitoneale***

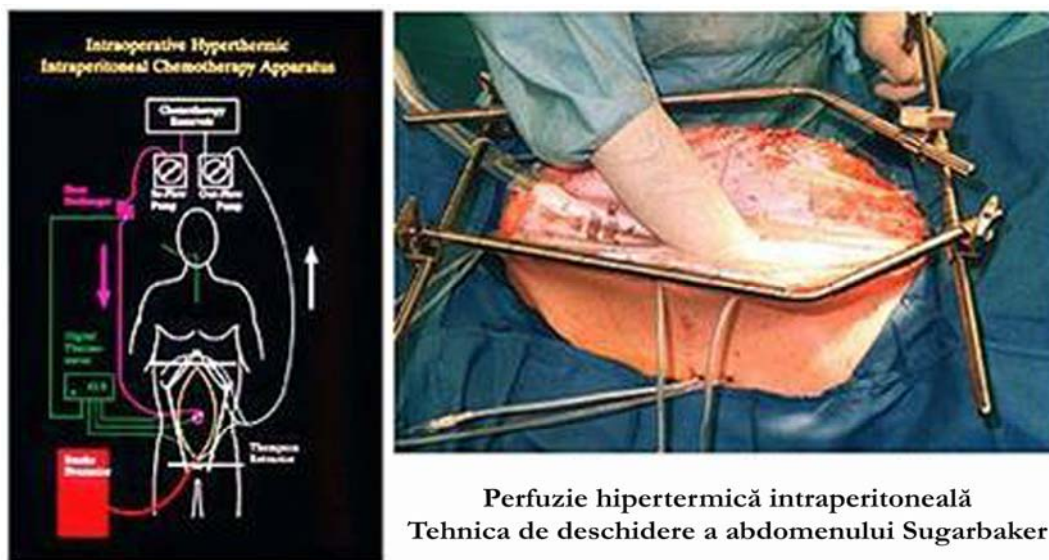
- Circuitul de perfuzare se încarcă și se testează inițial cu 1 litru de soluție pentru dializa peritoneală cu SF sau dextroza 1,5 %
- Echipamentul de perfuzare și aspirare va fi setat astfel încât cea mai mare parte din volumul total de 3-4 litri de soluție citostatică să se găsească în cavitatea peritoneală, păstrând cât mai puțină soluție în circuitul extracorporeal, în special în rezervor, evitând totodată pierderile de lichid.
- Toate rezecțiile viscerale și procedurile de peritonectomie se efectuează anterior HIIC.
- Temperatura la nivelul încălzitorului nu trebuie să depășească 48<sup>0</sup>C.
- Temperatura de la nivelul schimbătorului de căldură nu trebuie să depășească 46<sup>0</sup>C.
- Temperatura intraperitoneală de la nivelul locului de perfuzie nu trebuie să depășească 43<sup>0</sup>-44<sup>0</sup>C.
- Temperatura lichidului la ieșire nu trebuie să depășească 41<sup>0</sup>-42<sup>0</sup>C.
- La sfârșitul CHIP, se drenează soluția citostatică folosind sistemul terapeutic setat pentru absorbție corespunzător cu volumele inițial introduse în cavitatea peritoneală. De asemenea se îndepărtează senzorii termici. Tuburile de dren și cateterul de instilare rămân pe loc. În continuare se montează pungi de drenaj pasiv peritoneal, deoarece în cavitate rămâne un volum restant de lichid.
- Postoperator, în zilele următoare se va practica chimioterapia intraperitoneală folosind chimioterapic specific tipului și localizării tumorale.

În afara tumorilor aparținând organelor intraabdominale, de două ori am folosit lavaj drenaj cu soluții hipertermice la bolnavi cu alte localizări tumorale. Este vorba de un hemangiopericitom recidivat situat retroperitoneal, cu inserare a aripii osului iliac, iar celălalt caz prezenta o tumoră pectorală multi recidivată (miosarcom).



Perfuzie hipertermică intraperitoneală  
Tehnica abdomenului închis

Figura 7 - Tehnica abdomenului închis



Perfuzie hipertermică intraperitoneală  
Tehnica de deschidere a abdomenului Sugarbaker

Figura 8 - Tehnica abdomenului deschis

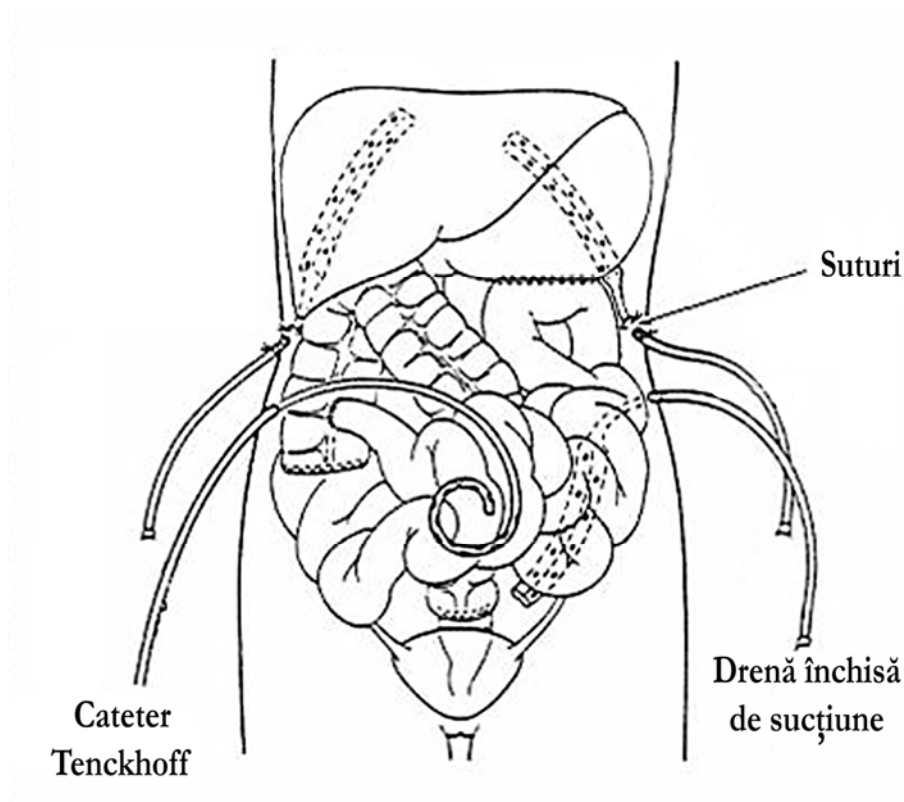


Figura 9 – Schemă poziționare tuburi de dren cavitate peritoneală

Cazurile clinice tratate prin CHIP au avut următoarele diagnostice: <sup>46</sup>

- Tumora de cec cu invazie peritoneală;
- Tumora mare epiplon;
- Neoplasm gastric al mării curburi;
- Tumori recidivate pelvine după neouterin operat cu invazia vezicii urinare. Ascită neoplazică;
- Tumori musculare recidivate: hemangiopericitom cu invazie de aripă iliacă și retroperitoneu;
- Tumori multiple sarcomatoase intraabdominale;
- Tumori de mare epiplon;
- Tumori recidivate pelvine după neouterin operat;
- Neoplasm ovarian bilateral cu metastaze peritoneale;
- Tumori abdominale recidivate;
- Neoplasm de colon transvers cu invazie de ligament gastrocolic și seroasă gastrică;
- Tumora de unghi splenic al colonului cu invazie de diafragm și splină;

Chimiohipertermia intraperitoneală intraoperatorie

- Tumora de bifurcație canale hepatice cu metastaze de perete abdominal și peritoneu după neoplasm gastric operat;
- Neoplasm rectal;
- Tumora pectorală multirecidivată;
- Tumora de colon transvers cu invazie în mezenter și capsula pancreatică;
- Neoplasm ovarian cu carcinomatoza peritoneală;
- Neoplasm gastric cu metastaze ganglionare și metastaze peritoneale în micul bazin;
- Neoplasm ovarian drept;
- Neoplasm uterin.

Lotul de pacienți este neomogen și cuprinde neoplasme de colon, utero anexiale, gastrice sau musculare.

Terapia s-a realizat timp de 1-5 zile postoperator, câte o ședință pe zi. La un caz s-au efectuat două ședințe în aceeași zi.

Durata minimă a unei ședințe terapeutice a fost de 60 de minute, iar maximă de 80 de minute. Soluția folosită pentru CHIP la cazurile noastre a fost SF 9%, iar volumul s-a calculat în funcție de sex și masa corporală, situându-se între 2500-4000 ml. La majoritatea cazurilor am folosit 5 Fluoro-uracil 15mg/kg corp maxim pe zi.

Prima ședință terapeutică s-a realizat la 24 ore după operație.

Alt citostatic folosit a fost Simplatina® 50 mg, concentrația realizată fiind 22,2 mg/ml, mai ales la cazurile cu neoplasm ovarian.

Pentru exemplificare câteva date semnificative sunt sistematizate în tabelul de mai jos.

Nr. crt.	Vârsta	Diagnostic	Operația
1	37ani f	Tumora musculară recidivată flancul stâng cu interesare de aripă iliacă și spațiu retroperitoneal după hemangiopericitom operat	Rezecția recidivei tumorale lombo-abdomonale stângi PO=1393/29.06.2004
2	55 ani f	Tumora neoplazică marele epiplon.	Ablația tumorii marelui epiplon.
3	42 ani f	Tumora recidivată pelvină după neoplasm uterin operat. Ocluzie intestinală. Ascita neoplazică.	Ablația tumorii recidivate pelvice.
4	26ani f	Neoplasm ovarian bilateral cu metastaze peritoneale pelvine multiple. Metastaze în mezorect.	Limfadenocolpo-histerectomie totală lărgită cu anexectomie bilaterală. Peritonectomie parietală.
5	61ani f	Tumori abdominale recidivate.	Extirparea tumorilor abdominale. Rezecția marelui epiplon.
6	58ani b	Neoplasm de colon transvers cu invazie în ligamentul gastrocolic și seroasă gastrică.	Ileo-hemicolectomie subtotală cu anastomoza ileo-sigmoidiana T-T
7	45ani b	Tumora de unghi splenic al colonului cu invazia de diafragm, splina și fascia periviscerală.	Hemicolectomie stânga, splenectomie, pancreatectomie caudală cu anastomoza colo-sigmoidiana T-T.
8	69ani f	Tumora de bifurcație de canale hepatice.	Rezecție de tumora de hepatocoledoc cu

**Studiu privind utilizarea chimiohipertermiei intraperitoneale ca metodă de tratament adjuvant în cancerile tubului digestiv subdiafragmatic**

**Chimiohipertermia intraperitoneală intraoperatorie**

		Adenopatii tumorale după neoplasm gastric operat. Tumora de mare epiplon, perete abdominal și ligament falciform.	anastomoza hepaticojejunală pe ansa exclusă în „Y” a la Roux, colecistectomie, rezecție de mare epiplon și de tumora epiplonoparietală, electrocoagularea de tumori Krukenberg. Plastie parietală cu mesa de polipropilenă.
9	60ani b	Neoplasm rectal	Rezecție rectosigmoidiană abdominală cu anastomoza colorectală tip Dixon.
10	65ani b	Tumora prepectorală multirecidivată.	Rezecția tumorii
11	62ani b	Tumora colon transvers cu invazie în mezenter și capsula pancreatică	Hemicolectomie dreaptă extinsă cu ileotransversoanastomoza L-L. rezecția unei formațiuni tumorale de 15cm. de la nivelul mezenterului.
12	55ani f	Neoplasm ovarian cu carcinomatoza peritoneala	Anesectomie bilaterală cu limfadenectomie , peritonectomie pelvina
13	71ani b	Neoplasm rectal	Rezecție rectosigmoidiană abdominală cu anastomoza colorectală tip Dixon
14	65ani b	Tumora de cec cu invazie peritoneala	Hemicolectomie dreapta cu ileotransversoanastomoza terminolaterală
15	42ani b	Neoplasm gastric al mării curburi	Gastrectomie totală cu reconstrucție esofago-jejunală cu procedeu Omega
16	56ani b	Tumori multiple mare epiplon	Epiplonectomie, limfadenectomie baza mezenter
17	67ani b	Neoplasm gastric cu metastaze ganglionare și metastaze peritoneale în micul bazin	Gastrectomie totală, limfadenectomie, peritonectomie pelvina
18	57 ani f	Neoplasm ovarian drept	Anesectomie cu limfadenectomie bilaterală
19	55 ani f	Neoplasm uterin	Colpohisteroanesectomie bilaterală cu limfadenectomie
20	61 ani b	Tumori multiple sarcomatoase	Rezecție formațiuni tumorale
21	61 ani f	Tumora diafragmatică, Meta mezosigmoid	Ablatia tumorilor
22	55 ani f	Neoplasm ovarian cu carcinomatoza peritoneala	Ablatia tumorilor
23	59 ani b	Neoplasm gastric	Gastrectomie totală cu anastomoza g-jej in y
24	66 ani f	Tumori abdominale - sarcoame	Extirparea tumorilor
25	51 ani f	Tumora chistică anexială dreaptă	Histerectomie totală cu anexectomie bilaterală
26	59 ani f	Tumora chistică uteroanexială giganta	Histerectomie totală cu anexectomie bilaterală
27	50 ani f	Tumora anexă, carcinomatoza	
28	52 ani f	Carcinoma col uterin	Histerectomie totală
29	59 ani f	Neoplasm ovarian stg cu meta peritoneale, tumora colon acedent	Hemicolectomie dreapta, metastazectomie hepatică, peritonectomie
30	60 ani f	Tumora gastrica	Gastrectomie totală, peritonectomie
31	40 ani b	Tumora recct invazie intestinale subțire, meta peritoneale	Rezecție rectosigmoidiană, enterectomie segmentară, metastazectomie
32	65 ani f	Neo colon transvers	Hemicolectomie dreapta,
33	63 ani f	Tumora ovariana dreapta, polifibromatoza uterina – adenocarcinom slab diferentian,	Limfadenocolpohisterectomie totală cu anexectomie bilaterală, omentectomie, peritonectomie
34	72 ani f	Tumora mixomatoasă peritoneala	Tumorectomie

Nr. crt.	Terapia	Nr. Zile de terapie	Solutia citostatica	Durata unei sedinte	TA intial-final	Temperatura sistemica intial-final	Comentarii
1	Instilare chimiohipertermica locala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	3	SF(NaCl 9%) 2500ml + 5-FU Flurosindan® 250mg. 1zi – fl II + fl III 2zi – fl III. 3zi – fl III +fl III	1zi 60min + 60min. 2zi 65min. 3zi 60min + 60min	1. 120/70 - 120/80 2. 120/70 - 130/70 3. 120/70 - 125/80	1. 37 <sup>0</sup> C-37 <sup>0</sup> C 2. 37 <sup>0</sup> C-37,5 <sup>0</sup> C 3. 37 <sup>0</sup> C-37 <sup>0</sup> C	Pacienta a suportat favorabil terapia pe toata durata acesteia, nu a relatat efecte adverse
2	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	2 (13.07, 14.07) Pe data de 19.07 se introduce pe dren Flurosindan® 250mg. fl I si se penseaza tubul.	SF 5000ml + Flurosindan® 250mg. 1zi – fl IV. 2zi – fl III	1zi 60min. 2zi 45min	1. 150/80 - 150/90 2. 180/90 - 180/100	1. 37 <sup>0</sup> C-37,5 <sup>0</sup> C 2. 37,5 <sup>0</sup> C-37,5 <sup>0</sup> C	În ziua a doua pacienta agitata acuza dureri abdominale difuze, predominant in epigastru, transpiratii, ameteli, agitatie cu AV=120b/min, se decide intreruperea terapie si consult cardiologic de urgenta.
3	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	1 zi	SF 3000ml + Flurosindan® 250mg. 1zi – fl IV	1zi 60min.	1. 130/80 - 140/90	37,5 <sup>0</sup> C-38 <sup>0</sup> C	Pacienta agitata, moderate dureri abdominale difuze, discomfort pozitional
4	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis. Instilare locala de solutie citostatica.	2zile + 2zile	1zi SF4500ml + Sinplatin®50mg fl II. 2zi SF4500ml+ Sinplatin®50mg fl II. 3zi pacienta refuza conectarea la sisitem, se instileaza i.p. SF50ml + Sinplatin®50mg fl I. 4zi SF50ml + Sinplatin®50mg	1zi 70min. 2zi 70min	1zi 128/76. 2zi 123/76	1. 36,5 <sup>0</sup> C – 37 <sup>0</sup> C 2. 36,5 <sup>0</sup> C – 37 <sup>0</sup> C	Dupa ziua a doua pacietia prezinta varsaturi insozite de stare de rau cu transpiratii care se remit. Refuza continuarea terapiei. La insistențele doctorului în următoarele 2 zile se instilează substanța citostatică i.p. ulterior se clampează tuburile.
5	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	5	1zi. SF4500ml + 5-FU fl IV. 2zi SF4000ml + 5-FU fl IV. 3zi SF4500ml + 5-FU fl IV. 4zi. SF4000ml + 5-FU fl IV. 5zi. SF4000ml + 5-FU fl IV.	1zi. 70min. 2zi. 75min. 3zi 80min. 4zi 70min. 5zi 65min.	1zi 158/78 – 162/80. puls 88b/min 2zi 158/88 – 160/85. puls 113b/min. 3zi. 120/60 – 120/60. puls 88b/min. 4zi. 120/80 – 120/75. puls82b/min. 5zi. 146/87 –	1. 36,9 <sup>0</sup> C - 37 <sup>0</sup> C 2. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C 3. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,8 <sup>0</sup> C 4. 36,4 <sup>0</sup> C – 36,6 <sup>0</sup> C 5. 37,1 <sup>0</sup> C – 37,5 <sup>0</sup> C	Pacienta suportă favorabil terapia pe durata celor 5 zile de tratament.

Chimiohipertermia intraperitoneală intraoperatorie

Nr. crt.	Terapia	Nr. Zile de terapie	Solutia citostatica	Durata unei sedinte	TA intial-final	Temperatura sistemica intial-final	Comentarii
6	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	4	1zi. SF3500ml + 5-FU fl IV. 2zi. SF4000ml + 5-FU fl IV. 3zi. SF4000ml + 5-FU fl IV. 4zi. SF4000ml + 5-FU fl IV.	1zi. 90min. 2zi. 60min. 3zi. 70min. 4zi. 70min	150/85. puls 62b/min 1zi. 104/64 – 120/75; AV. 78 – 104. 2zi. 124/78 – 138/87. AV 113 – 110. 3zi. 110/70 – 130/80. AV 95b/min – 100b/min. 4zi. 120/70 – 141/76. AV 95b/min – 96b/min.	1. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,5 <sup>0</sup> C 2. 37,2 <sup>0</sup> C - 37 <sup>0</sup> C 3. 36,8 <sup>0</sup> C - 37 <sup>0</sup> C 4.. 36,4 <sup>0</sup> C – 36,4 <sup>0</sup> C	Pacientul tolerează favorabil terapia.
7	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	1	SF4000ml + 5-FU fl IV	1zi. 60min	140/90-150/80	37,1 <sup>0</sup> C -37,5 <sup>0</sup> C	Tolerează bine, refuză continuarea tratamentului din motive subiective
8	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	3	1zi. SF4000ml + 5-FU fl IV T 42-450C. 2zi. SF4500ml + 5-FU fl IV T42-460C. 3zi. SF4500ml + 5-FU fl IV T42-460C	1zi. 60min. 2zi. 60min. 3zi. 60min	1zi. 160/80 – 170/80. AV 115 – 105. 2zi. 140/80 – 150/80. AV 115 – 138. 3zi. 168/96 – 176/96. AV 112 – 138. 1zi. 130/86 – 130/90. AV 115 – 110. 2zi. 110/70 – 134/85. AV 112 – 117. 3zi. 126/86 – 113/80. AV 96 – 100. 4zi. 139/85 – 145/90. AV 93 – 95.	1. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C 2. 36,8 <sup>0</sup> C – 36,6 <sup>0</sup> C 3. 37 <sup>0</sup> C – 37,5 <sup>0</sup> C	Pacienta tolerează terapia. Dupa 3 cure refuză continuarea acesteia.
9	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	4	1zi. SF4000ml + 5-FU fl IV. T42-440C. 2zi. SF4000ml + 5-FU fl IV. T42-470C. 3zi. SF3500ml + 5-FU fl IV. 4zi. SF4000ml + 5-FU fl IV T42-460C	1zi. 60min. 2zi. 60min. 3zi. 60min. 4zi. 60min.	1zi. 160/80 – 170/80. AV 115 – 105. 2zi. 140/80 – 150/80. AV 115 – 138. 3zi. 168/96 – 176/96. AV 112 – 138. 1zi. 130/86 – 130/90. AV 115 – 110. 2zi. 110/70 – 134/85. AV 112 – 117. 3zi. 126/86 – 113/80. AV 96 – 100. 4zi. 139/85 – 145/90. AV 93 – 95.	1. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,5 <sup>0</sup> C 2. 36,2 <sup>0</sup> C - 36 <sup>0</sup> C 3. 36,5 <sup>0</sup> C - 37 <sup>0</sup> C 4. 36 <sup>0</sup> C – 36,5 <sup>0</sup> C	Pacientul tolereaza terapia.
10	Instilare chimiohipertermica locala prin	1	SF3500ml + 5-FU fl.	1zi.	150/100-150/105	36,5 <sup>0</sup> C -37 <sup>0</sup> C	Tolerează bine terapia

Nr. crt.	Terapia	Nr. Zile de terapie	Solutia citostatica	Durata unei sedinte	TA intial-final	Temperatura sistemica intial-final	Comentarii
	tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis		III	70min			
11	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	2	1zi. SF4000ml+ Sinplatin@50mg fl II + 5-FU fl I. T42-460C. 2zi. SF4000ml + 5-FU fl IV. T42-460C	1zi. 60min. 2zi. 60min.	1zi. 136/86 – 180/90. AV 96 – 96. 2zi. 146/86 – 169/99. AV 102 – 102.	1. 36,5 <sup>0</sup> C - 37 <sup>0</sup> C 2. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C	Pacientul tolerează bine în prima zi dar în ziua a doua prezintă agitație dureri precordiale si abdominale
12	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	3	1zi SF 3000 ml + 5FU fl.II T43-46 2 zi SF 3000ml + 5FU fl.III T 42-44 3 zi SF 3500ml + 5FU fl.III T43-46	60 min 60 min 60 min	130/80-135/85 AV 85-85 140/90-140/100 AV 80-85 140/80-160/100 AV 90-105	1. 36,5 <sup>0</sup> C -36,5 <sup>0</sup> C 2. 36,5 <sup>0</sup> C -37 <sup>0</sup> C 3. 36,5 <sup>0</sup> C -37,5 <sup>0</sup> C	Primele doua zile tolereaza terapia dar in ziua a trei acuza dureri abdominale, greata varsaturi cresterea moderata a TA si AV Pacienta refuza terapia in continuare
13	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	1	SF 4000ml 5FU fl.III Mltomicin C fl.I T42-44	60min	160/100-170/110 AV 100-105	1. 37,1 <sup>0</sup> C -37,7 <sup>0</sup> C	Stare subfebrila, senzatie de plenitudine abdominala refuza continuarea tratamentului
14	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	2	1zi. SF4000ml+ 5FU fl II. T42-460C. 2zi. SF4000ml + 5-FU fl IV. T42-460C	1zi. 60min. 2zi. 60min.	1zi. 140/90 – 140/100. AV 98 – 102. 2zi. 146/86 – 170/100. AV 102 – 106.	1. 36,5 <sup>0</sup> C - 37 <sup>0</sup> C. 2. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C.	Prima zi suporta bine a doua zi discomfort abdominal, dureri moderate si senzatie de plenitudine.
15	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	4	1zi. SF4000ml + 5-FU fl IV. T42-440C. 2zi. SF4000ml + 5-FU fl IV. T42-470C. 3zi. SF3500ml + 5-FU fl IV. 4zi. SF4000ml + 5-FU fl IV T42-460C	1zi. 60min. 2zi. 60min. 3zi. 60min. 4zi. 60min.	1zi. 120/80 – 130/90. AV 105 – 110. 2zi. 110/70 – 130/80. AV 112 – 115. 3zi. 126/86 – 120/80. AV 96 – 100. 4zi. 130/80 – 140/90. AV 93 – 95.	1. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,5 <sup>0</sup> C. 2. 36,2 <sup>0</sup> C - 36 <sup>0</sup> C. 3. 36,5 <sup>0</sup> C - 37 <sup>0</sup> C. 4. 36 <sup>0</sup> C – 36,5 <sup>0</sup> C.	Pacientul tolereaza bine terapia.
16	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	3	1zi. SF4000ml + 5-FU fl IV T 42-450C. 2zi. SF4500ml + 5-FU fl IV T42-460C. 3zi. SF4500ml + 5-FU	1zi. 60min. 2zi. 60min. 3zi. 90min	1zi. 130/80 – 140/80. AV 115 – 105. 2zi. 140/80 – 150/80. AV 115 – 138.	1. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C. 2. 36,8 <sup>0</sup> C – 36,6 <sup>0</sup> C. 3. 37 <sup>0</sup> C – 37,5 <sup>0</sup> C	Pacienta tolerează terapia. Dupa 3 cure refuză continuarea acesteia din motive subiective.

Chimiohipertermia intraperitoneală intraoperatorie

Nr. crt.	Terapia	Nr. Zile de terapie	Solutia citostatica	Durata unei sedinte	TA intial-final	Temperatura sistemica intial-final	Comentarii
			fl IV T42-460C		3zi. 140/90 – 145/90. AV 112 – 138.		
17	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	1	SF3500ml + 5-FU fl. III	1zi. 70min	150/100-150/105	1. 36,5 <sup>0</sup> C -37 <sup>0</sup> C	Pacient agitat, moderate dureri abdominale difuze, discomfort pozițional
18	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	3	SF(NaCl 9%) 2500ml + 5-FU Flurosindan® 250mg. + Cisplatin 1zi -fl III +fl.I 2zi – fl III. 3zi – fl III +fl II +	1zi 60min 2zi 70min. 3zi 60min	1. 120/70 -120/80. 2. 120/70 – 130/70. 3. 120/70 – 130/80	1. 37 <sup>0</sup> C-37 <sup>0</sup> C. 2. 37 <sup>0</sup> C-37,5 <sup>0</sup> C. 3. 37 <sup>0</sup> C-37 <sup>0</sup> C	Pacienta a suportat favorabil terapia pe toata durata acesteia, nu a relatat efecte adverse
19	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	2	1. SF4000ml+ Sinplatin®50mg fl II + 5-FU fl I. T42-460C. 2. SF4000ml + 5-FU fl IV. T42-460C	1zi. 60min. 2zi. 60min.	1zi. 130/80 – 140/90. AV 96 – 96. 2zi. 140/90 – 140/95. AV 102 – 102.	1. 36,5 <sup>0</sup> C - 37 <sup>0</sup> C. 2. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C.	Pacienta tolerează bine în prima zi dar în ziua a doua prezintă agitație, discomfort pelvin
20	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	1	1. SF3500ml + 5-FU fl. III	1zi. 60min	150/100-160/110	1. 36,5 <sup>0</sup> C -37 <sup>0</sup> C	Pacient agitat, moderate dureri abdominale difuze, discomfort pozițional
21	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	1	1. SF3500ml + 5-FU fl. V	1zi. 60min.	160/100-160/110	1. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C	Recidiva Reinstituire chimioterapic
					1zi 150/70 – 160/80. puls 85b/min 2zi 168/78 – 165/85. puls 110b/min.		Pacientul tolerează bine terapia.
22	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	5	1.-5. SF3500ml + 2 fl Sinplatin® (50 mg Cisplatin)	1zi. 60min. 2zi. 70min. 3zi. 60min. 4zi. 80min. 5zi. 60min.	3zi. 120/60 – 130/80. puls 95b/min. 4zi. 125/80 – 130/70. puls 82b/min. 5zi. 140/85 – 150/85. puls 72b/min	1. 36,5 <sup>0</sup> C - 37 <sup>0</sup> C 2. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C 3. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,8 <sup>0</sup> C 4. 36,9 <sup>0</sup> C – 37,6 <sup>0</sup> C 5. 37,1 <sup>0</sup> C – 37,5 <sup>0</sup> C	
23	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-	5	1.-5. SF3500ml + 5-FU fl. IV	1zi. 60min.	1zi. 114/74 – 120/75; AV. 78 –	1. 36,5 <sup>0</sup> C – 37,5 <sup>0</sup> C 2. 36,7 <sup>0</sup> C – 36,9 <sup>0</sup> C	Pacientul tolerează bine terapia.

Nr. crt.	Terapia	Nr. Zile de terapie	Solutia citostatica	Durata unei sedinte	TA intial-final	Temperatura sistemica intial-final	Comentarii
	drenaj in sistem inchis			2zi. 60min. 3zi. 70min. 4zi. 80min. 5zi. 90min.	104. 2zi. 124/75 – 3zi. 135/85. AV 98 – 102. 3zi. 110/70 – 130/80. AV 95 – 100. 4zi. 130/80 – 135/75. AV 95 – 96. 5zi. 146/87 – 150/85. AV 62- 95. 1zi. 140/90 – 140/100. AV 95 –	3. 37,5 <sup>0</sup> C – 37,8 <sup>0</sup> C 4. 37,8 <sup>0</sup> C – 38 <sup>0</sup> C 5. 37,6 <sup>0</sup> C – 38,3 <sup>0</sup> C	Sindrom febril postoperator remis prin antibioterapie
24	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	2	1. – 2. SF3500ml + Folcasin®(acid folinic 30 mg) fl II + SF3500ml + 5-FU fl. IV	1zi. 60min. 2zi. 70min.	140/100. AV 95 – 102. 2zi. 146/86 – 165/95. AV 102 – 106.	1. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C 2. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,8 <sup>0</sup> C	Dureri – pacienta refuză continuarea tratamentului
25	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	3	1. - 3. SF4000ml + Florosindan® (250 mg 5-FU) fl II + Sinplatin® (50 mg Cisplatin) fl. I	1zi. 60min. 2zi. 80min. 3zi. 40min.	1zi. 120/86 – 132/90. AV 105 – 108. 2zi. 110/70 – 130/80. AV 92 – 97. 3zi. 220/130 – 230/140. AV 96 – 100.	1. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C 2. 36,4 <sup>0</sup> C – 36,6 <sup>0</sup> C 3. 37,1 <sup>0</sup> C – 37,5 <sup>0</sup> C	- hta 220/130 perintervenție - vărsături de stază - procedura se oprește datorită stării generale grave a pacientului - consult ATI
26	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	3	1. - 3. SF3500ml + Florosindan® (250 mg 5-FU) fl II + Sinplatin® (50 mg Cisplatin) fl. II	1zi. 60min. 2zi. 60min. 3zi. 60min.	1zi. 160/80 – 170/80. AV 115 – 105. 2zi. 140/80 – 145/80. AV 115 – 125. 3zi. 168/96 – 176/96. AV 112 – 128.	1. 36,9 <sup>0</sup> C - 37 <sup>0</sup> C 2. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,8 <sup>0</sup> C 3. 36,4 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C	- vărsături în timpul și post procedură
27	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	3	1. - 3. SF4000ml + Florosindan® (250 mg 5-FU) fl II + Sinplatin® (50 mg Cisplatin) fl. II	1zi. 80min. 2zi. 70min.	1zi 158/70 – 162/80. AV 88-90 2zi 140/78 – 150/85. AV 103-	1. 36,4 <sup>0</sup> C – 36,9 <sup>0</sup> C 2. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C 3. 37 <sup>0</sup> C – 37,2 <sup>0</sup> C	Tolerează bine, refuză continuarea tratamentului din motive subiective

Chimiohipertermia intraperitoneală intraoperatorie

Nr. crt.	Terapia	Nr. Zile de terapie	Solutia citostatica	Durata unei sedinte	TA intial-final	Temperatura sistemica intial-final	Comentarii
28	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	2	1. - 2. SF4000ml + Florosindan® (250 mg 5-FU) fl II + Sinplatin® (50 mg Cisplatin) fl. II	3zi. 80min.  1zi. 60min. 2zi. 70min.	100. 3zi. 120/60 – 120/60. AV 88-92. 1zi. 120/80 – 130/90. AV 100 – 105. 2zi. 120/70 – 130/80. AV 102 – 115. 1zi. 140/90 – 145/90. AV 105 –	1. 36,7°C – 36,8°C 2. 36,4°C – 36,9°C	Pacienta tolerează bine în prima zi dar în ziua a doua prezintă agitație, discomfort pelvin
29	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	4	1. - 4. SF3500ml + Florosindan® (250 mg 5-FU) fl II + Sinplatin® (50 mg Cisplatin) fl. II	1zi. 60min. 2zi. 70min. 3zi. 90min. 4zi. 80min.	110. 2zi. 135/80 – 138/88. AV 112 – 115. 3zi. 140/86 – 135/85. AV 96 – 100. 4zi. 130/80 – 140/90. AV 93 – 95.	1. 36,2°C – 36,5°C 2. 36,6°C – 36,8°C 3. 36,8°C – 37,3°C 4. 37,1°C – 37,5°C	Tolerează bine, refuză continuarea tratamentului din motive subiective
30	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	3	1. - 3. SF4000ml + Florosindan® (250 mg 5-FU) fl II + Sinplatin® (50 mg Cisplatin) fl. II	1zi. 60min. 2zi. 70min. 3zi. 60min.	100. 2zi. 125/70 – 140/80. AV 112 – 115. 3zi. 136/96 – 140/80. AV 96 – 100.	1. 36,9°C – 37,1°C 2. 36,2°C – 37,2°C 3. 37,1°C – 37,5°C	Tolerează bine, refuză continuarea tratamentului din motive subiective
31	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	1	1. SF4000ml + 5-FU fl IV	1zi. 60min.	1zi. 120/80 – 130/90. AV 105 – 110.	1. 36,5°C – 36,8°C	Pacientul tolerează bine terapia. Decedat fistulă intestinală
32	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	2	1. – 2. SF4000ml + 5-FU fl IV	1zi. 60min. 2zi. 70min.	1zi. 140/80 – 145/90. AV 105 – 110. 2zi. 150/70 – 150/85. AV 112 – 115.	1. 36,5°C – 36,8°C 2. 36,9°C – 37,4°C	Pacienta tolerează bine în prima zi dar în ziua a doua prezintă agitație, discomfort pelvin, dureri abdominale.
33	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-	3	1.- 3. SF3500ml + 5-FU fl II + Sinplatin®	1zi. 60min.	1zi. 130/85 – 142/90. AV 105 –	1. 36,9°C – 37,2°C 2. 36,7°C – 36,8°C	Tolerează bine, refuză continuarea tratamentului din

Nr. crt.	Terapia	Nr. Zile de terapie	Solutia citostatica	Durata unei sedinte	TA intial-final	Temperatura sistemica intial-final	Comentarii
	drenaj in sistem inchis		(50 mg Cisplatin) fl. I	2zi. 70min. 3zi. 80min..	110. 2zi. 135/90 – 140/90. AV 112 – 115. 3zi. 136/96 – 140/90. AV 105 – 100.	3. 36,4 <sup>0</sup> C – 37,2 <sup>0</sup> C	motive subiective
34	Instilare chimiohipertermica intraperitoneala prin tehnica de lavaj-drenaj in sistem inchis	2	1.- 3. SF3500ml + Sinplatin® (50 mg Cisplatin) fl. II	1zi. 70min. 2zi. 60min.	140/80 – 140/90. AV 105 – 110. 2zi. 140/85 – 145/90. AV 110 – 115.	1. 36,9 <sup>0</sup> C – 37,3 <sup>0</sup> C 2. 36,5 <sup>0</sup> C – 36,7 <sup>0</sup> C	Tolerează bine, refuză continuarea tratamentului din motive subiective

## Evaluarea rezultatelor

Pentru evaluarea rezultatelor se vor avea în vedere următoarele aspecte:

- se va studia toxicitatea terapiei din momentul operației, în perioada postoperatorie și în cursul controalelor periodice.
- se va evalua morbiditatea și mortalitatea specifică în funcție de protocolul utilizat.
- toți pacienții vor fi urmăriți pentru a evalua mortalitatea globală.
- vor fi analizate tipurile de morbiditate pentru a determina efectul chimioterapiei intraperitoneală asupra evoluției bolii.
- rezultatele vor fi analizate statistic, pentru a determina eficacitatea și siguranța tratamentului combinat chirurgical și hipertermochimioterapic.

## *Indicații de elecție ale metodei*

Metoda se poate aplica cu predilecție în următoarele situații:

- Cancere pentru care s-au aplicat metode chirurgicale radicale și la care se impune un tratament adjuvant de consolidare.
- Cancere pentru care s-au aplicat metode chirurgicale paliative și la care se impune un tratament adjuvant de creștere a supraviețuirii.
- Cancere depășite chirurgical la care se încearcă un tratament de ameliorare a condițiilor de viață. Cura chirurgicală va fi rezervată complicațiilor bolii primare canceroase.
- Cancere care se asociază cu o patologie asociată gravă a bolnavului (DZ, vârsta înaintată, coagulopatii, boli de sistem, etc.).
- Cancere restante postchirurgical în cavitatea peritoneală.
- Carcinomatoza peritoneală.

Metastaze hepatice dovedite pentru care intervenția chirurgicală este contraindicată sau nu se poate efectua din punct de vedere tehnic în condiții de siguranță pentru bolnav.

## *Rezultate și discuții*

La toate cazurile din serie cercetate de noi s-au rezecat tumorile și metastazele considerându-se R<sub>0</sub> pentru cazurile cu neoplasme primare și R<sub>1</sub> pentru recidive sau invazii directe tumorale în organele adiacente<sup>2</sup>.

În neoplasmele sferei genitale am practicat limfadenocolpohisterectomie cu anexectomie bilaterală și peritonectomie pelvină<sup>3</sup>.

Peritonectomia am mai aplicat-o la un caz cu neoplasm rectal cu metastaze în Douglas și la un caz de neoplasm gastric cu metastaze în Douglas.

La cancerul sferei genitale am adăugat de principiu și omentectomia.

La niciunul din cazurile noastre CHIP nu a dus la fistule digestive anastomotice.

Nu toți bolnavii au tolerat bine acest procedeu, la 8 cazuri efectuând doar o ședință terapeutică datorită durerilor și disconfortului acuzat de către pacienți.

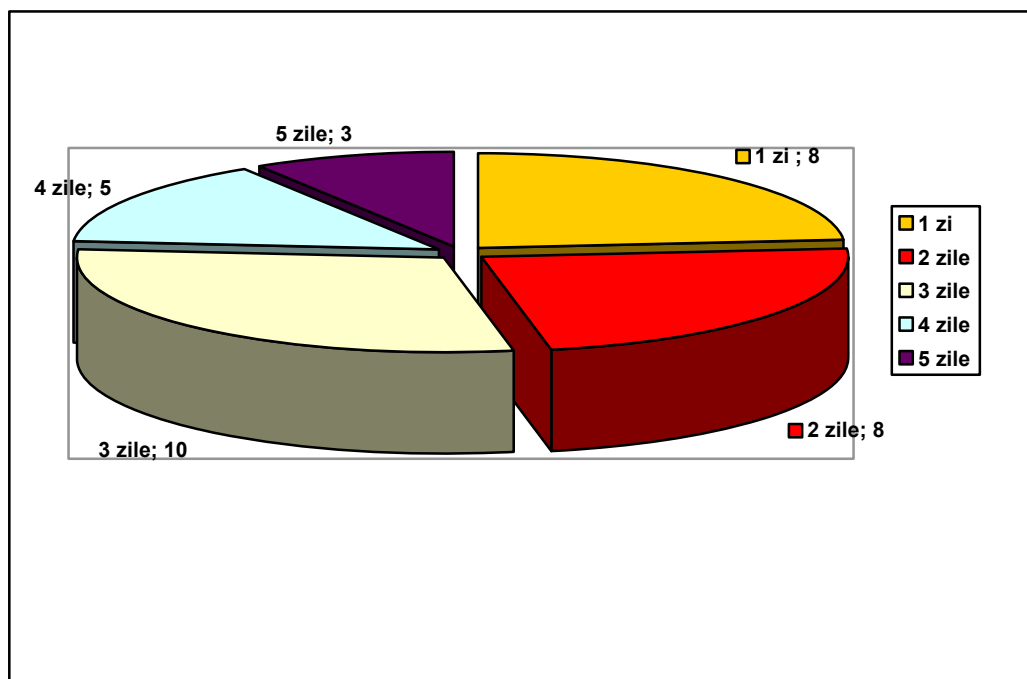


Figura 10 – Repartiția numărului de pacienți pe zile de terapie

Cele mai frecvente acuze clinice relatate de acești bolnavi au fost: durerile abdominale, agitația, transpirațiile, amețelile, alura ventriculară crescută (20 bătăi/minut), vărsăturile, starea de „rău”, 11 pacienți netolerând terapia.

Celelalte 23 cazuri au tolerat bine terapia fără nicio acuză majoră.

Tratament tolerat	23
Tratament netolerat	11

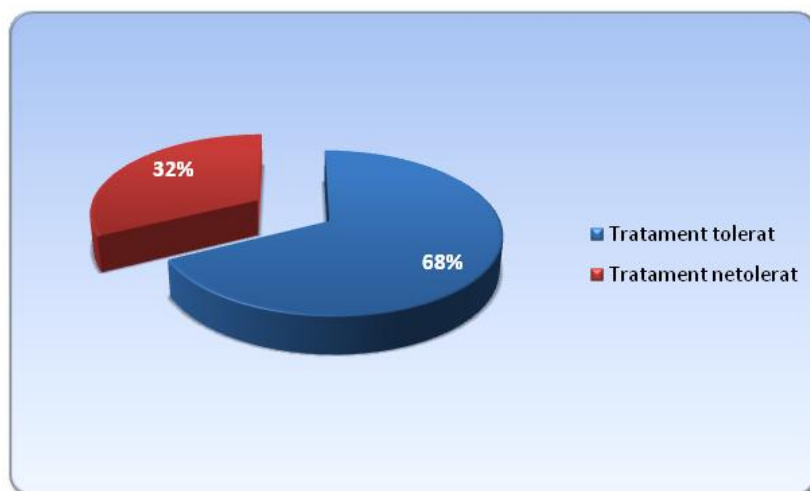


Figura 11 – Raportul tratament tolerat – tratament netolerat

Tratament tolerat fara efecte secundare	8
Tratament tolerat cu efecte adverse	7
Tratament tolerat intrerupt subiectiv	8

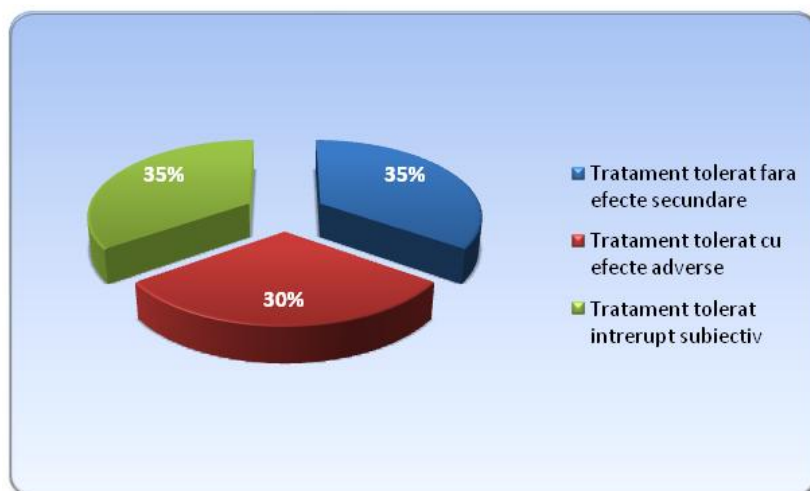


Figura 12 – Raportul tratament tolerat – tratament netolerat cu sau fără efecte secundare

Aproape toți pacienții au avut temperatura în intervalul 37-37,5°C pe durata tratamentului, dar au fost și cazuri de afebrilitate.

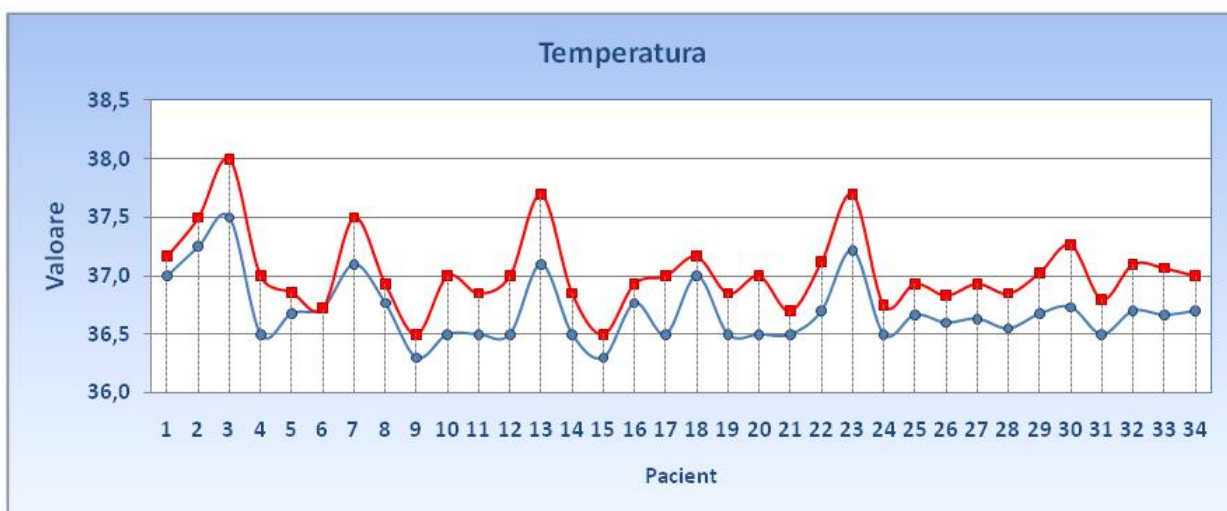


Figura 13 – Graficul diferențelor de temperatură inițial-final

Valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice pe durata terapiei s-au încadrat în limite normale specifice vârstei și sexului pacienților, valoarea medie fiind 140 mmHg cu 85 mmHg.

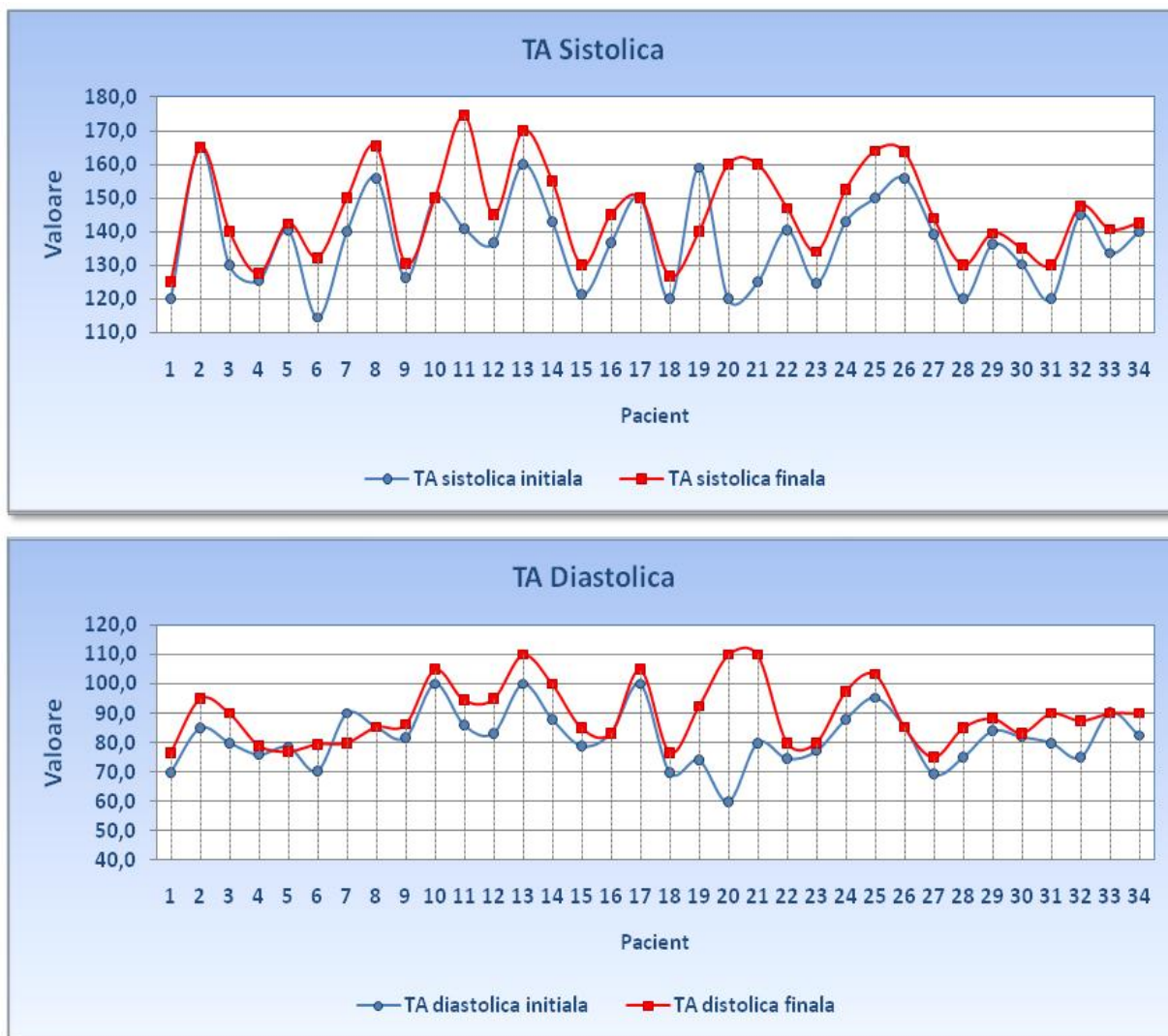


Figura 14 – Graficul fluctuației valorilor TA sistolică și diastolică

Rezultatele le putem aprecia doar parțial deoarece studiul este în desfășurare, urmând ca evaluarea clinică la 5 și 10 ani să se facă ulterior. Au decedat 3 bolnavi la care putem considera că terapia a fost ineficientă: un caz cu multiple tumori intrabdominale (sarcoame) multioperat și multirecidivat la care s-a aplicat CHIP doar la a treia intervenție, fără rezultat, un caz de hemangiopericitom recidivat cu invazii musculare, osoase, retroperitoneale care a decedat la 8 luni de la intervenție prin diseminare și recidive ale bolii de fond și un caz decedat prin fistulă anastomotică postoperator precoce.

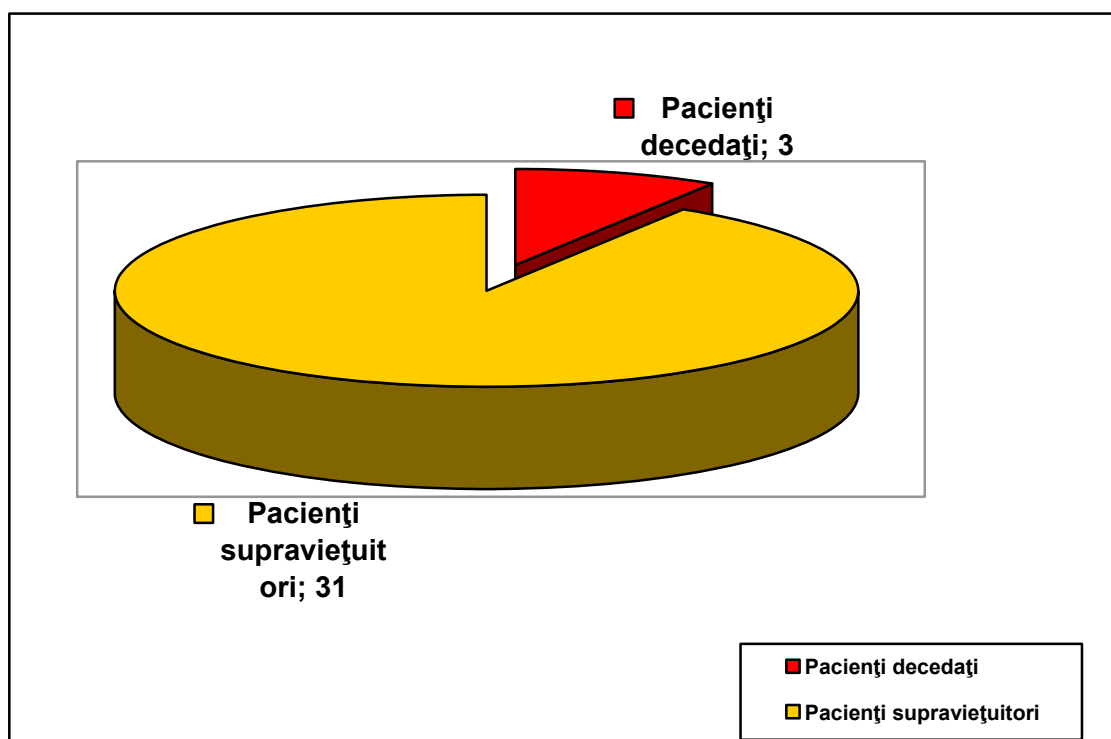


Figura 15 – Supraviețuirea în lotul de pacienți

Considerăm că, aplicarea a doua de citostatice are rezultate superioare aplicării doar a 5 Fluoro-Uracil cum s-a întâmplat în cazurile noastre. Nu am avut mortalitate postoperatorie. Asocierea de Mitomicina C (12,5mg/m<sup>2</sup> la bărbat și 10,0 mg/m<sup>2</sup> la femei sau Doxorubicin (50,0mg/m<sup>2</sup>) a îmbunătățit rezultatul terapiei.

Vârsta înaintată nu este un impediment pentru CHIP. În schimb, bolnavii cu risc cardiovascular trebuie urmăriți cu atenție, la două din cazurile noastre apelând la ajutorul cardiologului, în special pentru tulburări de ritm cardiac.

Supraviețuirea la trei ani a 18 cazuri operate între 2004 – 2007 sugerează faptul că rata morbidității și mortalității post operatorii se reduce prin CHIP, încadrând și lotul nostru în datele din literatură. Autorii japonezi au observat un răspuns la 40% dintre

pacienți, din care 19% remisuni complete cu o supraviețuire de 43% la un an și 11% la 5 ani în cazul cancerului gastric la care s-a asociat chimiohipertermia intraperitoneală. Limfomul malign al colonului: metodele combinate urmate unui tratament chirurgical complet au avut o rată a supraviețuirii de 83% față de 16% numai după cel chirurgical.

Pentru a exemplifica rezultatele foarte bune obținute în urma terapiei voi prezenta în detaliu cazul unei paciente amintit anterior, cu accentuarea detaliilor de urmărire postoperatorie precoce și tardivă a evoluției stării generale și locale.

Diagnosticul intraoperator a fost de neoplasm ovarian bilateral cu metastaze peritoneale pelvine multiple. Conform cu examenul histopatologic extemporaneu, s-a practicat colpo-histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și peritonectomie parietală.<sup>48</sup>

Postoperator la 24 ore se efectuează lavaj intraperitoneal cu soluții chimioterapice hipertermice folosind Sistemul de Instilare-Drenaj Intraperitoneal în Circuit Închis Extracorporeal (Figura 16).



Figura 16 - Drenaj multiplu al cavității peritoneale

Soluția citostatică încălzită la 44°C a fost alcătuită din NaCl 9% și Sinplatin® 50 mg, concentrația fiind de 22,2μg/ml. Terapia s-a desfășurat pe durata a 3 cure de câte 70 min, câte una pe zi. Pacienta a fost urmărită prin Serviciul Oncologic până la data 14.03.2006.



*Figura 17 – Aspect postoperator la 6 luni*

Clinic cu stare generală bună, valorile marker-ului tumoral CA 125 au scăzut de la 62,57U/ml la 18,78U/ml, iar examenul RMN efectuat nu evidențiază recidive tumorale locale sau la distanță.

## Concluzii

- Aplicarea modelului experimental de instilare de lichide chimiohipertermice intraperitoneale reprezintă un instrument important de studiu al terapiei nou propuse în contextul patologiei tumorale intraperitoneale și al determinării complicațiilor ce pot apărea pe parcursul terapiei.
- Animalul de experiment a suportat bine ședințele terapeutice, creșterea valorilor termice sistemice încadrându-se în valorile normale termice ale rasei ( $38,5^{\circ}\text{C}$ - $39^{\circ}\text{C}$ ) iar recuperarea postoperatorie fiind specifică intervenției chirurgicale.
- Asocierea CHIP la exereza chirurgicală a tumorilor și metastazelor peritoneale, reprezintă o metodă rezonabilă de tratament, pentru pacienții selecționați.
- CHIP are cele mai bune rezultate pe metastazele celulare din cavitatea peritoneală.
- Cele mai frecvente semne clinice de intoleranță a metodei au fost: durerile abdominale, grețurile, tahicardia, agitația, vărsăturile, starea de „rău inexplicabil”.
- Aparatul „ANTIMETA” utilizat de noi a realizat temperaturi controlabile ale lichidului de lavaj-drenaj peritoneal, în condiții perfecte de sterilitate și corespunde scopului CHIP.
- CHIP se efectuează optim 3-4 zile postoperator utilizând soluții la  $41^{\circ}$ - $42^{\circ}\text{C}$  timp de 60 de minute.
- Volumul de lichid restant în cavitatea peritoneală nu reprezintă o contraindicație a instilării intraperitoneale utilizând sistemul terapeutic propus deoarece peritoneul are o mare capacitate de absorbție a lichidelor și de a concentra substanțe cu greutate moleculară mare așa cum sunt citostaticele antitumorale.
- Urmărirea clinică postoperatorie a pacienților și prin RMN de control, precum și prin determinări de markeri tumorali ne arată lipsa morbidității postoperatorii, iar în ceea ce privește mortalitatea, durata supraviețuirilor, aceasta nu poate avea semnificația în etapa actuală a experienței acumulate.

- Cazurile cu supraviețuire de peste 2 ani de neoplazii cu metastaze rezecabile ne sugerează că metoda este utilă bolnavilor.
- Folosirea sistemului terapeutic de lavaj-drenaj de lichide hipertermice în cavitatea peritoneală nu comportă riscuri în utilizarea clinică.
- În cazul apariției de disconfort la aplicarea metodei este bine să nu fie continuată, deși la 3 dintre cei 11 pacienți cu aceste probleme pe seria noastră, simptomele au fost pasagere.
- În cazul sarcoamelor, metoda nu a fost eficientă în experiența noastră redusă.
- Fiind o metodă relativ ușoară, realizând concentrații mari de citostatice local după ablația tumorilor și metastazelor peritoneale, metoda își va găsi aplicare până la descoperirea altor terapii ale bolii canceroase.
- Tratamentul general cu citostatice se aplică conform indicațiilor, independent de efectuarea CHIP.
- Terapia chimiohipertermică intraperitoneală cu soluții citostatice se constituie ca o metodă viabilă de tratament adjuvant în cazul pacienților cu patologie oncologică a tubului digestiv subdiafragmatic, și nu numai în cazul acestora.

## Indici bibliografici

---

<sup>1</sup> Sârbu V, Maciuceanu B, Supeanu I, Dima S, Parvu M, Davidescu C, Plesea D, Iusuf T, Aschie M, Popescu R, Costea D, Pasare R, Botea F. Date preliminare despre chimiohipertermia intraperitoneala (CHIP) în cancerele organelor intraabdominale. Chirurgia. 2007 Sep-Oct;102:549-555

<sup>2</sup> V Sârbu, B Măciuceanu, C Davidescu, MD Parvu, G Nicolae, R Popescu, S Dima, R Pasare, F Botea, I Supeanu, Chimiohipertermia intraperitoneala, prin lavaj in circuit inchis, la bolnavii cu neoplazii intraabdominale, Al XXIII-lea Congres Național de Chirurgie, Baile Felix 24-27 mai 2006, Chirurgia 2006/101;2(S):353-354.

<sup>3</sup> B Măciuceanu, V Sârbu, M Așchie, MD Pârvu, C Davidescu, C Ciufu, L Mocanu, R Popescu, R Pasăre, F Botea, I Supeanu, S Dima, Peritonectomia parietala si intilarea chimiohipertermica la un caz de neoplasm ovarian avansat operat, Al XXIII-lea Congres National de Chirurgie, Baile Felix 24-27 mai 2006, Chirurgia 2006/101;2(S):338.