

## Zdravljenje bolnikov s karcinoma peritoneja s HIPEC – vloga anesteziologa

Barbka Novak Supe

**Izvleček.** Bolnik s peritonealno karcinoma, zdravjen s sistemsko kemoterapijo, ima slabo napoved in preživetje nekaj mesecev. V zadnjih letih je postala hipertermična intraperitonealna kemoterapija (HIPEC) po popolni kirurški odstranitvi tumorja možen način zdravljenja karcinoma peritoneja, ki znatno podaljša preživetje bolnikov z območno napredovalo obliko več vrst tumorjev. Opisani so perioperativno anesteziološko vodenje bolnikov in značilnosti prvih 11 posegov s HIPEC, opravljenih na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v preteklem letu.

### Uvod

Peritonealna karcinomatosa (PK) je pogost način širjenja karcinomov prebavil, ginekoloških tumorjev in občasno karcinomov drugega izvora, povzročajo pa jo tudi prvotno iz peritoneja izhajajoči malignomi, npr. mezoteliom. Pri onkoloških bolnikih je PK eden glavnih vzrokov odpovedi zdravljenja, obolenosti in smrti. Kaže se kot ascites, bolečine v trebuhu in zapora črevesja ter bolniku zelo poslabša funkcionalno sposobnost in kakovost življenja. PK tradicionalno obravnava kot terminalno stanje z malo možnostmi zdravljenja. Bolniki so navadno zdravljeni s sistemsko kemoterapijo, vendar ni zelo uspešna. Kirurški posegi so namenjeni lajšanju simptomov bolezni. Preživetje tako zdravljenih bolnikov se šteje v mesecih (1).

V zadnjem desetletju so številni mednarodni onkološki centri začeli obravnavati omejeno PK (brez zunajtrebušnih zasevkov) kot območno metastatsko bolezen, analogno izoliranim jetrnim zasevkom, in torej dostopno poskusom območnega zdravljenja (2). Tak pogled je povzročil razvoj drugačnih, kombiniranih, agresivnih kirurških postopkov zdravljenja, katerih namen je izboljšati preživetje bolnikov z omejeno peritonealno karcinoma različnega izvora.

Anesteziologi na Onkološkem inštitutu (OI) sodelujemo v celotnem procesu zdravljenja bolnikov s citoredukcijskim kirurškim posegom (CR) in hipertermično intraperitonealno kemoterapijo (HIPEC). Kot člani multidisciplinarnega konzilija, ki ga sestavljajo onkološki kirurg, internist onkolog in radiolog, po potrebi pa tudi drugi konzultanti različnih specialnosti, sodelujemo pri izbiri primernih kandidatov za to zdravljenje. Smo nepogrešljiv del kirurške ekipe, po končani operaciji pa te bolnike kar nekaj časa zdravimo na našem oddelku za intenzivno zdravljenje. Tudi po premetitvi na pooperativni oddelek pogosto sodelujemo pri njihovi nadaljnji obravnavi, predvsem pri prehranski podpori ter zdravljenju okužb in drugih poznejših pooperativnih zapletov.

### Citoredukcija in hipertermična intraperitonealna kemoterapija

Na začetku posega si kirurg z dolgim vzdolžnim rezom bolnikovega trebuha prikaže njegovo trebušno votlino in

med natančnim pregledom oceni, kako razširjen je tumorski proces. Za ocenjevanje uporablja Sugarbakerjev indeks PCI (peritoneal cancer index) (3). Z njim točkovno oceni, kako veliki (od 1 do 3) so tumorski implantati in kje po 13 predelih trebušne votline in medenice so razporejeni. Največja možna vrednost PCI je 39. Ta ocena pove, ali je bolnikovo karcinoma mogoče popolnoma odstraniti, ali je torej citoredukativni poseg s hipertermično intraperitonealno kemoterapijo smiseln. Med posegom opravijo obsežno odstranitev tumorskih mas z različnimi vrstami peritonektomij, kot jih je že v 90. letih prejšnjega stoletja opisal Sugarbaker (3), odstranitev omentuma ter – odvisno od razširjenosti bolezni – s tumorjem prizadetih trebušnih organov, npr. želodca, vranice, žolčnika, trebušne slinavke, tankega in debelega črevesa, mehurja, prepon in trebušne stene.

Sledi hipertermična intraperitonealna kemoterapija (HIPEC) – to pomeni medoperativni vnos na 42 do 43 °C segrete raztopine različnih citostatikov v trebušno votlino in od 60 do 120 minut trajajoče izpiranje začasno zaprte trebušne votline s to raztopino. To storimo s perfuzijsko napravo ob stalnem spremljanju temperature v trebušni votlini in temperature bolnikove sredice. Tako s sinergističnim delovanjem citostatika in toplote dosežemo uničenje mikroskopskih ostankov tumorja in živih tumorskih celic, sproščenih ob kirurškem posegu. S HIPEC znotraj peritonealne votline dosežemo zelo veliko koncentracijo kemoterapevtikov (20- do 1000-krat večjo kot v krvi), kar omogoča največje možno uničenje malignih celic pri omejeni sistemski absorpciji (in s tem neželenih učinkih). Hipertermija do 43 °C je neposredno škodljiva za rakave celice, vendar ni nevarna za zdrave celice, hkrati pa citostati-ku omogoči, da prodre globlje v plasti malignega tkiva. HIPEC uniči tudi žive nevtrofilne levkocite, monocite in trombocite v peritonealni votlini in tako zmanjša možnost ponovne vzrasti tumorskih celic, do česar lahko pride med celjenjem (4).

### Predpogoj za izvedbo HIPEC je popolna odstranitev

**tumorskega tkiva iz trebušne votline** (ostati smejo tumorski vozlički, v premeru manjši od 2,5 mm), saj segreti citostatiki v tumorsko tkivo prodirajo samo do globine nekaj milimetrov. Preživetje tako zdravljenih bolnikov s PK (ne glede na vrsto prvotnega tumorja) se podaljša samo, če sta bila opravljena popolna citoredukcija in HIPEC (5).

CR s HIPEC je dolgotrajen, agresiven operativni poseg z razmeroma veliko pooperativno obolenostjo (22–50 %) in umrljivostjo (0–12 %) (6–10), ki pa sta primerljivi s tistimi po drugih obsežnih operacijah prebavil in se z večjo izkušnostjo celotne ekipe (po 70–100 opravljenih posegih) pomembno zmanjšata (11). Pogostost pooperativnih zapletov in umrljivost je med posameznimi objavljenimi raziskavami težko primerjati, ker postopki HIPEC niso standardizirani, poleg tega pa različni centri za spremljanje zapletov uporabljajo različna merila. Po navadi navajajo samo najtežje zaplete, ki zahtevajo interventno ali kirurško razrešitev oz. zdravljenje na oddelku

intenzivne terapije. Od leta 2006 naj bi veljal dogovor članov Skupine za malignome peritonealne površine (Peritoneal surface malignancy group, PSMG), po katerem bi vsi centri za spremljanje zapletov in umrljivosti uporabljali enotni sistem meril neželenih učinkov zdravljenja – verzijo 3.0 ameriškega CTCAE (common terminology criteria for adverse events) (12). Takšno poenotenje bi olajšalo primerjavo načinov in uspešnosti zdravljenja med posameznimi centri.

### Predoperativna izbira bolnikov s peritonealno karcinomo, primernih za CR in HIPEC

Predpogoj za agresivno zdravljenje s citoreduktivno kirurgijo in HIPEC je, da je bolnik dobro telesno pripravljen, razširitev bolezni v trebušni votlini pa taka, da omogoča popolno citoredukcijo (po operativnem posegu ni tumorskih vozličev, večjih od 2,5 mm). Izbira primernih kandidatov za to vrsto zdravljenja je kritični dejavnik, ki vpliva tako na pogostost pooperativnih zapletov in stopnjo umrljivosti kot na uspešnost in izid zdravljenja.

Klinične, laboratorijske in slikovne predoperativne preiskave ne morejo natančno opredeliti razširjenosti bolezni, po dogovoru PSMG iz leta 2006 (13) pa obstaja večja verjetnost popolne citoredukcije, kadar so prisotni naslednji klinični in slikovnodiagnostični podatki: da se bolezen še ni razširila iz trebuha, bolnik nima znakov biliarne zapore, zapore sečevodov ali zapore črevesja na več ravneh ter da pri njem ni prišlo do obsežne zajetosti mezenterija tankega črevesa in delne zapore le-tega na več odsekih. Tudi gastrohepatični ligament ne sme biti obsežno prizadet. Onkološkemu kirurgu so pri odločitvi za operacijo ali proti njej v veliko pomoč podatki o stanju v trebušni votlini pri prejšnjih operacijah, zato je zelo pomembno, da so opisane čim podrobneje. Poleg tega mora biti bolnik dobro telesno pripravljen – ECOG stopnje 2 ali manj (tabela 1) (14) – da je sposoben prenesti dolgotrajen poseg in številne medoperativne patofiziološke spremembe ter dolgo in po navadi zapleteno pooperativno obdobje. Ali je bolnik primeren za zdravljenje s CR in HIPEC, odloči konzilij, ki ga sestavljajo onkološki kirurg, internist onkolog in radiolog, v njem pa sodelujemo tudi anesteziologi in po potrebi drugi specialisti (kardiolog, pulmolog ...).

Za anesteziologovo oceno tveganj, povezanih z operativnim posegom, so pomembni klinično stanje bolnika (vključno s prehranskim), pridružene bolezni in obolevnost zaradi kirurškega posega (15).

Stopnja	Ocena bolnikove telesne sposobnosti po ECOG
0	polno aktiven, sposoben opravljati vse dejavnosti kot pred nastankom bolezni
1	omejen pri hudih telesnih naporih, vendar hodi in je sposoben opravljati lažja ali sedeča dela, npr. lažja hišna opravila, pisarniško delo
2	hodi, sposoben skrbeti sam zase, ni zmožen opravljati kakršnega koli dela, se giblje več kot 50 % časa, ko je buden
3	samo omejeno sposoben skrbeti sam zase, več kot 50 % budnega časa vezan na stol ali posteljo
4	popolnoma nesposoben skrbeti sam zase, ves čas leži ali sedi
5	mrtev

**Tabela 1.** Ocena telesne pripravljenosti bolnikov po ECOG (Eastern Cooperative Oncology group) (14).

Za opredelitev telesne pripravljenosti bolnika pred anestezijo in operacijo najpogosteje uporabljamo lestvico telesne zmogljivosti Ameriškega anesteziološkega združenja (American Society of Anesthesiologists, ASA) (tabela 2) (16). Bolniku, ki je predviden za CR in HIPEC, morajo primerno delovati srce, pljuča, ledvice in jetra (ASA 2 ali manj), saj je med operativnim posegom izpostavljen nenormalnim tekočinskim in temperaturnim obremenitvam, ki jih mora biti sposoben prenesti. Velika starost bolnika ni razlog, da ne bi bil sposoben za potencialno ozdravitveni kirurški poseg, vendar v največjih mednarodnih centrih po navadi za CR in HIPEC izberejo bolnike, mlajše od 70 let (2, 7, 17, 18).

Skupina ASA	Opis	Sedemdnevna perioperativna umrljivost (%)
1	zdrava oseba	0
2	bolnik z blago sistemsko boleznijo	0,04
3	bolnik s hudo sistemsko boleznijo	0,6
4	bolnik s hudo sistemsko boleznijo, ki ga stalno življenjsko ogroža	8
5	umirajoč bolnik, ki brez operacije ne bo preživel 24 ur	50
6	potrjeno možgansko mrtev bolnik za donorski odvzem organov	-

**Tabela 2.** Razvrstitvena lestvica ASA za oceno telesne zmogljivosti in ocena 7-dnevne perioperativne umrljivosti zaradi bolnikovih pridruženih bolezni (16).

Bolniki s peritonealno karcinomo so pred operacijo pogosto razmeroma slabše telesno pripravljeni. Mnogokrat so **podhranjeni**. Vzrok anoreksije je večplasten: motnje normalnega delovanja prebavil zaradi razširjenega tumorja, ascites, bolečina, sistemski katabolni učinki tumorja. Če je le možno, je treba podhranjenost popraviti pred kirurškim posegom, huda kaheksija pa je absolutna kontraindikacija za poseg, saj prinaša nesprejemljivo veliko tveganje za pooperativne zaplete. Na OI take bolnike obravnavamo v Ambulanti za prehransko svetovanje, kjer podhranjenost opredelimo tudi z bioelektrično impendančno analizo telesne zgradbe in takega bolnika po potrebi vsaj 7 dni pred posegom enteralno in/ali parenteralno dohranjujemo.

Izboljšanje predoperativne **anemije** in motenj strjevanja krvi zmanjša tveganje za perioperativno prejetje transfuzije in z njo povezanih zapletov v pooperativnem obdobju. Predoperativna ocena bolnikovega stanja mora upoštevati vse vrste prejšnjih zdravljenj (kemoterapija, obsevanje) in njihove učinke na bolnika, ki lahko vztrajajo še lep čas po končanem zdravljenju (19).

Številni kemoterapevtiki lahko neposredno okrnijo **delovanje obtočil**; ti njihovi učinki so pogosto dolgotrajnejši kot akutno zdravljenje. Tveganje za nastanek kardiomiopatije pri zdravljenju z antraciklini se npr. močno poveča pri skupnem odmerku 550 mg/m<sup>2</sup> daunorubicina oz. doksorubicina, pri bolnikih s predhodno srčno boleznijo, pri tistih, ki so poleg antraciklinov prejeli dodatne kemoterapevtike (predvsem ciklofosamid, paklitaksel in trastuzumab) ali obsevanje prsnega koša, in pri ekstremih starosti (19). Poleg tega lahko zdravljenje s prej navedenimi zdravili poslabša katero koli že obstoječo kardiomiopatijo. Nekatera zdravila povzročajo ishemijo srčne mišice zaradi krča venčnih arterij ali zelo upočasnjenega utripa (ki včasih zahteva tudi vsaditev srčnega

spodbujevalnika). Eno takih zdravil je 5-fluorouracil (5-FU), še posebno če ga bolnik prejema skupaj s cisplatinom. Možni neželeni učinki obsevanja prsnega koša ali mediastinuma so srčna žilna bolezen (okvara endotela venčnih arterij), perikarditis, kardiomiopatija, okvare srčnih zaklopk in motnje srčnega prevajanja. Tveganje za nastanek kardiomiopatije je večje, če je bolnik poleg obsevanja prejemal katerega koli od antraciklinskih kemoterapevtikov.

Tudi pri onkoloških bolnikih anesteziologi za predoperativno oceno srčno-žilnega sistema in tveganja za srčne zaplete upoštevamo priporočila Ameriškega kardiološkega kolidža in Ameriškega združenja za srce (American College of Cardiology, ACC, American Heart Association, AHA) (20). Pri bolnikih z velikim tveganjem za srčne perioperativne zaplete je v veliko pomoč neinvazivna srčna diagnostika. V naši ustanovi je dogovorjeno, da naj bi bolniki z več kot 2 srčnima dejavnikoma tveganja (20) – tudi anamnestičnima (ishemična srčna bolezen, srčno popuščanje, bolezen možganskega žilja, sladkorna bolezen, tudi če je od inzulina neodvisna, ter ledvična odpoved ne glede na vrednosti kreatinina v serumu) – pred CR in HIPEC opravili vsaj UZ srca. Glede na stopnjo tveganja se pri posameznem bolniku posvetujemo z njegovim kardiologom. Bolniki z akutnim srčnim stanjem (20) (nestabilni koronarni sindromi, nestabilna ali huda angina pectoris, infarkt srčne mišice pred manj kot 30 dnevi, dekompenzirano srčno popuščanje, pomembne motnje srčnega ritma, hude okvare srčnih zaklopk) niso primerni kandidati za CR in HIPEC.

Pri bolnikih, za katere vemo, da so prejeli kemoterapevtike, ki lahko okvarijo **dihala**, moramo biti med predoperativnim pregledom pozorni na simptome in znake, kot so dispnea, neproduktivni kašelj, avskultatorni poki, plevralno trenje. Pri do 25 % bolnikov lahko intersticijsko pljučnico ali pljučno fibrozo poleg bleomicina povzročajo tudi drugi kemoterapevtiki, vključno z mitomicinom (19). Drugi škodljivi učinki na pljuča se kažejo kot obliterantni bronhiolitisi, pljučni infiltrati z eozinofilijo, nekardiogeni pljučni edem in plevralni izliv, mitomicin pa lahko poslabša astmo.

Pri oceni delovanja pljuč nam pomagajo rentgenska slika srca in pljuč, spirometrija, plinska analiza arterijske krvi in ocena difuzijske kapacitete pljuč ter seveda mnenje bolnikovega pulmologa. Za CR in HIPEC je potrebno normalno pljučno delovanje.

Številni kemoterapevtiki lahko poslabšajo **delovanje ledvic**. To je lahko ovirano tudi zaradi tumorja (obstruktivna hidronefroza).

Cisplatin okvari delovanje ledvic v odvisnosti od odmerka; to je ena glavnih omejitev za njegovo uporabo. Okvara ledvičnega delovanja nastopi pri 28 do 36 % bolnikov že po enkratnem odmerku (50 mg/m<sup>2</sup>) cisplatina in se kaže kot povečanje serumskih vrednosti kreatinina, sečnine in urata (19). Pomemben del bolnikov, ki se zdravijo s cisplatinom in drugimi preparati, ki vsebujejo platino, izgublja magnezij prek ledvic in ima zmanjšane vrednosti magnezija v krvi.

Ne smemo pozabiti, da številne kemoterapevtske sheme vključujejo steroide, ki lahko zavrejo delovanje imunskega sistema in motijo uravnavanje ravnovesja krvnega sladkorja. Verjetno je citoreduktivni kirurški poseg s HIPEC trenutno ena najagresivnejših oblik onkološkega zdravljenja, za bolnika pa eno najbolj stresnih, obremenjujočih in bolečih zdravljenj. Zato je zelo pomembna bolnikova pozitivna naravnost. Predhodni podrobni pogovori bolnika s kirurgom in drugimi člani skupine, ki vodi njegovo zdravljenje, so bistveni za dobro psihološko pripravljenost na težko, pogosto dolgotrajno in zapleteno pooperativno zdravljenje, po katerem se kakovost

življenja bistveno izboljša šele v 4 do 12 mesecih (21).

### Anestezija in vodenje bolnika med operacijo

CR s HIPEC je dolgotrajen in zapleten kirurški poseg z velikimi izgubami tekočin in krvi med CR ter pomembnimi patofiziološkimi spremembami med vsakim obdobjem operacije. Čeprav je večina bolnikov mlajših in brez hujših pridruženih boleznih, je vodenje bolnika med tako operacijo za anesteziologa velik izziv.

Če le ni kontraindikacij, bolniku neposredno pred uvodom v anestezijo uvedemo epiduralni kateter v višini od 8. do 10. prsnega vretenca. Epiduralni kateter nam omogoča kakovostnejše lajšanje pooperativne bolečine, zaradi kombiniranja epiduralne in splošne anestezije pa tudi hitrejše zbujanje bolnika po dolgotrajnem kirurškem posegu. Poleg tega so ugotovili, da morajo vse bolnike, ki jim za operativni poseg niso vstavili epiduralnega katetra, premestiti na oddelek za intenzivno zdravljenje intubirane, več kot 40 % tistih, ki epiduralni kateter imajo, pa lahko tubus odstranijo že v operacijski dvorani takoj po operaciji (22).

CR in HIPEC traja povprečno 8 ur (6–14 ur) (2, 7, 8, 18, 22) in ima 2 obdobji.

Med prvim daljšim obdobjem citoredukcije moramo nadomeščati ogromne tekočinske in beljakovinske izgube (izpostavitve in odstranitev ogromnih površin peritoneja, drenaža ascitesa, dolgotrajnost postopka). Medoperativni tekočinski obrat bistveno presega tistega pri večjih abdominalnih posegih (6–8 ml/kg/h) in pri obsežni citoredukciji doseže tudi 12 ml/kg/h (22). To pomeni, da bolnik med operacijo prejme od 10 do 20 litrov različnih infuzij. Poleg kristaloidov uporabljamo tudi nadomestke plazme (zlasti sodobne izoonkotske raztopine škrobov) v razmerju 2 : 1 ali celo 1 : 1, da lažje vzdržujemo znotrajžilno prostornino plazme, ki se zmanjša tako zaradi krvavitve kot zaradi povečanega prehajanja tekočine in albuminov v zunajžilni prostor (zagon systemskega vnetnega odziva med operacijo). V tem obdobju pogosto pride do krvavitve, tudi do masivnih. Po izkušnjah največjih mednarodnih centrov od 50 do 75 % bolnikov med CR s HIPEC prejme transfuzijo avtologne krvi; kar tretjina transfuzij je masivna (bolnik dobi 6 ali več enot koncentriranih eritrocitov med operacijo) (23). Vzrokov za izgubo krvi je več, od kirurških (difuzne manjše krvavitve iz velikih površin, občasno poškodbe večjih žil) pa do razredčitvene koagulopatije in motenja strjevanja krvi zaradi podhladitve in velike izgube plazemskih beljakovin. Z multivariatno analizo so ugotovili, da je z masivno transfuzijo neodvisno povezanih 6 dejavnikov tveganja: operacija, daljša od 9 ur, predoperativna anemija (najpomembnejša!), prvi posegi na začetku delovanja centra za zdravljenje malignomov peritonealne površine, veliko tumorsko breme (PCI  $\geq$  16), predoperativno moteno strjevanje krvi in več kot 4 vrste peritonektomij na poseg (23). Po masivni krvavitvi se v pooperativnem obdobju skoraj zagotovo pojavljajo različni zapleti (krvavitve, okužbe), ki podaljšujejo hospitalizacijo, povečana pa je tudi perioperativna umrljivost. Kljub obsežni odstranitvi tumorskega tkiva in ogromni vrezni rani na trebuhu moramo vzdrževati normalno telesno temperaturo, saj je od nje odvisno normalno delovanje sistema strjevanja krvi, provnetnega sistema, presnovno ravnovesje in nevrološko stanje bolnika. Bistveno je, da do začetka HIPEC z dajanjem infuzij kristaloidov, nadomestkov plazme in po potrebi krvnih pripravkov vzpostavimo normovolemijo, saj lahko le tako med segrevanjem ohranjamo stabilnost srčno-žilnega sistema in preprečimo okvare ledvičnega

delovanja zaradi škodljivih vplivov sistemsko absorbiranih citostatikov. Pomembno je popraviti elektrolitno neravnovesje (predvsem hipokalcemijo in hipomagnezemijo) ter pogosto močno povečane vrednosti krvnega sladkorja.

V drugem obdobju HIPEC se osrednja telesna temperatura, merjena v nazofarinksu, požiralniku ali ob bobniču, poveča – lahko celo na 40,5 °C. Povzroči povečanje sistemske porabe kisika in hitrosti presnove, kar se pri bolniku kaže kot postopen dvig srčnega utripa in ravni CO<sub>2</sub> v krvi in izdihanim zrakom, s spremljajočo presnovno acidozo in povečanimi vrednostmi laktata v arterijski krvi, ki se najbolj povzpnejo ob koncu HIPEC (22). Pri »zaprtem načinu« HIPEC, ko segreto tekočino s citostatikom dajemo v zaprt trebuh, se ta napolni z 2 do 3 litri tekočine, ki deluje podobno kot plin pri laparoskopiji. Znotrajtrebušni tlak se zviša, zaradi stisnjenja splahnličnega žilja in omejenega odtoka krvi iz spodnje vene kave v srce pa se zmanjša venski priliv v srce in s tem minutni volumen srca. Tekočina v trebuhu odrija obe preponi navzgor in onemogoča enakomerno razporeditev prezračeniosti in prekrvljenosti pljuč, zato se zmanjša oksigenacija, poleg tega pa se nenadoma zviša osrednji venski tlak in ne daje več resničnih podatkov o tekočinski napoljenosti žilja. Zato med operacijo in po njej uporabljamo razširjeni hemodinamski nadzor na podlagi analize pulznega obrisa, predvsem Lidco Rapid™ in Vigileo™. Najboljše vodilo ustreznega nadomeščanja tekočin med celotno operacije predstavljajo zadostne urne diureze.

### Pooperativno vodenje bolnika na oddelku za intenzivno zdravljenje

Po posegu bolnike premestimo na oddelk za intenzivno zdravljenje. Tiste, ki potrebujejo dihalno podporo, lahko po navadi ekstubiramo v 24 urah po operaciji. Epiduralna analgezija zmanjšuje potrebo po pooperativni umetni ventilaciji, z njo pa tudi kakovostno lajšamo pooperativne bolečine. CR s HIPEC je zelo boleč poseg in bolniki potrebujejo to obliko analgezije povprečno 7 dni, kar je 2 dni dlje kot po torakotomiji (22).

Še 72 ur po operaciji bolnik izgublja ogromno tekočin, pretežno (> 40 %) po trebušnih drenih. Zaradi obsežnega in dolgotrajnega kirurškega posega, izdelave prebavnih anastomoz in učinka segretyh citostatikov se razvije obsežno peritonealno vnetje s sistemskim vnetnim odgovorom, ki pospešuje izgube tekočin iz žil v tkiva. Dnevne izgube tekočin lahko znašajo tudi 6 litrov (22). Pri tem se izgublja tudi velika količina beljakovin, predvsem albuminov.

Pozorni moramo biti na znake pooperativne krvavitve v trebušno votlino, saj je krvavitev poleg puščanja črevesnih anastomoz, perforacij črevesja in znotrajtrebušnih abscesov eden najpogostejših kirurških zapletov po CR in HIPEC. Drugi pomembni zapleti so dolgotrajna pareza črevesja, biliarna fistula, pankreatitis.

Zaradi pomembnih kirurških in onkoloških dejavnikov tveganja so pooperativni venski trombolizmi pri bolnikih po CR s HIPEC pričakovani pogostejši zaplet – pljučno embolijo naj bi doživelo 5 do 10 % bolnikov po CR in HIPEC, klinične znake in simptome pa naj bi imela le tretjina (24).

Sistemski toksični učinki pri HIPEC uporabljenih citostatikov so pogosti (4–11 %), predvsem po uporabi večjih odmerkov cisplatin oz. kombinacije cisplatin in doxorubicina (25). Kažejo se kot zavora kostnega mozga, okvara ledvičnega delovanja (tudi trajna), okužbe ob nevtropeniji in okvara pljuč (mitomicin C).

Zapleti v dihalih so lahko posledica sistemskega vnetnega odgovora na obsežno medoperativno kirurško poškodbo tkiva, masivno transfuzijo, krvavitev in sepsa, ki se ob perioperativnem nadomeščanju tekočin in hemodinamski nestabilnosti še poslabšajo. Dihalna stiska se lahko razvije po vdihavanju izbruhane želodčne vsebine ali ob kardiogenem pljučnem edemu. Po odstranitvi peritoneja s prepon ali resekciji in rekonstrukciji prepone lahko nastanejo pleuralni izliv, atelektaze ter pnevmo- ali hematotoraks. Pogost okužbeni zaplet so tudi pljučnice.

Najpogostejša vzroka smrti sta sepsa in septični šok, ki vodita do odpovedi več organov in bolnike po CR s HIPEC še posebno ogrožata. Neodvisen dejavnik tveganja za pooperativne okužbe je popolna peritonektomija. Gre za okužbe zaradi kirurških zapletov (subfrenični absces, abdominalni absces, peritonitis, empiem plevre, urinska fistula), do sepe pa lahko pride zaradi zdravljenjem povzročene nevtropenije (26). Pooperativno vodenje bolnika po CR in HIPEC je zelo kompleksno. Poleg izbire primernega bolnika k zmanjšanju pogostosti pooperativnih zapletov in umrljivosti najbolj pripomore skrbno pravočasno odkrivanje in zdravljenje številnih možnih zapletov.

### Značilnosti prvih CR in HIPEC, opravljenih na OI

Na OI smo v lanskem letu s CR in HIPEC zdravili 11 bolnikov. Prvi operaciji sta z našo ekipo opravila gosta, priznana onkološka kirurga, ki se usmerjeno ukvarjata s kirurgijo malignomov peritoneja, prof. Temple iz Toronta in prof. Deraco iz Milana.

Navajam nekaj osnovnih podatkov o poteku zdravljenja teh bolnikov s CR in HIPEC.

Zdravili smo 8 žensk in 3 moške. Srednja starost bolnikov je bila 50 let (24–68 let). Izvor PK pri 5 bolnicah je bil karcinom jajčnika, v 4 primerih kolorektalni karcinom, 1 bolnica je imela psevdomiksom, 1 bolnica pa primarni mezoteliom peritoneja. Vsi bolniki so bili vsaj enkrat že operirani v drugi ustanovi. Podatke o poteku operacij prikazuje tabela 3.

Značilnost	Srednje vrednosti (mediana) za vse bolnike (razpon) N = 11
ženske	8
starost (leta)	50 (24–68)
trajanje operacije (ure)	9 (4,5–10,5)
ocenjena izguba krvi med operacijo (l)	1,2 (0,2–10,0)
količina (l) med operacijo i.v. danih KR in KOL	KR 4,5 (1,5–7,5) KOL 2,5 (0,5–4,5)
količina (l) med operacijo i.v. danih KE in SZP	KE 1,0 (0, 3–3,4) SZP 1,4 (1,0–2,7)
trajanje zdravljenja na EIT (dnevi)	13 (8–51)
dolžina celotne hospitalizacije (dnevi)	25 (12–114)

i.v. – intravenozno, EIT – oddelek za intenzivno zdravljenje, KE – koncentrirani eritrociti, KR – kristaloidi, KOL – nadomestki plazme, SZP – sveža zmrznjena plazma

**Tabela 3.** Značilnosti bolnikov in perioperativnega poteka zdravljenja s CR in HIPEC od 1. 12. 2008 do 31. 12. 2009.

Transfuzijo krvi med operacijo je potrebovalo 8 od 11 bolnikov, od tega 2 bolnika masivno transfuzijo. Operativni poseg je povprečno trajal 9 ur; to je vrednost, ki napoveduje pogostejše pooperativne zaplete (8, 23). Posredno na bolj zapleten pooperativni potek zdravljenja kaže zelo dolg srednji čas zdravljenja na oddelku za intenzivno zdravljenje (13 dni); po podatkih iz literature je povprečno trajalo 4 dni (2, 6, 17, 21, 25). To lahko delno upravičimo tudi z drugačno organizacijo hospitalizacije in premeščanja bolnika med kliničnimi oddelki. Od pooperativnih zapletov smo najpogosteje (pri 8 od 11 bolnikov) srečevali dolgotrajno parezo prebavil, zaradi katere so bolniki potrebovali razbremenilno nosno-želodčno cevko oz. popolno parenteralno hrano dlje kot 5 dni po operaciji. Vrste in pogostost težjih pooperativnih zapletov, pri katerih je bilo potrebno zdravljenje z zdravili, interventni poseg oz. nujna operacija, prikazuje tabela 4. Taki zapleti – večinoma kirurški – so se pojavljali pri 5 od 11 bolnikov (45 %), kar ustreza zgornjim vrednostim (22–50 %) v literaturi (5–8, 10, 11, 18). Pogostost pooperativnih zapletov si razlagamo s tem, da smo na začetku delovanja skupine za zdravljenje s CR in HIPEC in smo si kot celota praktične izkušnje šele začeli nabirati. Enak potek dokazujejo tudi rezultati tujih centrov (11).

Vrsta zapleta	Število bolnikov z zapletom
absces v trebušni votlini	5
okužba kirurške rane	4
plevralni izliv	4
transfuzija KE	4
akutna ledvična odpoved	3
pljučnica	2
sepsa	2
okužba sečil	1
pankreatitis	1
perforacija črevesa	1
pljučna embolija	1
pnevmotoraks	1

KE – koncentrirani eritrociti

**Tabela 4.** Vrste in pogostost težjih zapletov zdravljenja s CR in HIPEC pri bolnikih, zdravljenih od 1. 12. 2008 do 31. 12. 2009 (n = 11).

Srednji čas od operacije do odpusta je znašal 25 dni. V 30 dneh po operaciji ni umrl noben bolnik, 1 bolnica pa je zaradi napredovanja bolezni umrla 4 mesece po odpustu.

### Sklep

V zadnjih letih je postala hipertermična intraperitonealna kemoterapija (HIPEC) po popolni kirurški odstranitvi tumorja možen način zdravljenja karcinoma peritoneja, ki podaljša preživetje bolnikov z območno napredovalo PK več vrst tumorjev. Na OI smo v lanskem letu s CR in HIPEC zdravili 11 bolnikov. Anesteziologi na OI sodelujemo v celotnem procesu zdravljenja bolnikov s CR in HIPEC. V prispevku so navedene posebnosti in izzivi v perioperativnem vodenju teh bolnikov z anesteziološkega vidika in naši prvi rezultati zdravljenja.

### Viri

1. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1

multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88: 358–63.

2. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2007; 15: 754–63.

3. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 703–27.

4. Esquivel J. Technology of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan and Korea. *Cancer J* 2009; 15: 249–54.

5. Gomez Portilla A, Cendoiya I, Olabarria I, et al. The European contribution to »Sugarbakers protocol« for the treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 97–106.

6. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3284–94.

7. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 5–12.

8. Deraco M, Baratti D, Kusamura S. Morbidity and quality of life following cytoreduction and HIPEC. In: Ceelen WP, ed. *Peritoneal carcinomatosis. A multidisciplinary approach*. New York: Springer, 2007: 403–18.

9. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2152–65.

10. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1637–45.

11. Moradi III BN, Esquivel J. Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2009; 100: 293–6.

12. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008; 98: 253–7.

13. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 14: 128–33.

14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–55.

15. Andrabi TR, Rozner MA. Preoperative anesthesia evaluation. In: Shaw AD, Riedel BJ, Burton AW, Fields AI, Feely TW, eds. *Acute care of the cancer patient*. Boca Raton: Taylor & Francis, 2005: 243–58.

16. Anaesthesierisiko. In: Heck M, Fresenius M, eds. *Repetitorium Anaesthesiologie. Vorbereitung auf die anaesthesiologische Facharztprüfung und das Europäische Diplom fuer Anaesthesiologie*. Berlin: Springer, 1999: 571–2.

17. Shen P, Stewart IV JH, Levine EA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: overview and rationale. *Curr Probl Cancer* 2009; 33: 133–41.

18. Kusamura S, Baratti D, Younan R, et al. Impact of cytoreductive

- surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2550–8.
19. Sahai SK, Zalpour A, Rozner MA. Preoperative evaluation of the oncology patient. *Anesthesiology Clin* 2009; 27: 805–22.
  20. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: 1971–96.
  21. Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, et al. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol* 2009; 100: 317–20.
  22. Schmidt M, Creutzenberg M, Piso M, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008; 63: 389–95.
  23. Saxena A, Yan TD, Chua TC, et al. Risk factors for massive blood transfusion in cytoreductive surgery: a multivariate analysis of 243 procedures. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2195–2203.
  24. Ahmed S, Oropello JM. Critical care issues in oncological surgery patients. *Crit Care Clin* 2010; 26: 93–106.
  25. Kusamura s, Baratti D, Younan R, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2550–8.
  26. Capone A, Valle M, Proietti F, Federici O, Garofalo A, Petrosillo N. Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2007; 96: 507–13.
- 