



Mari Pohjola

LL, erikoislääkäri
kliininen opettaja
OYS, OpTa, Anestesia ja tehohoito
mari.pohjola@ppshp.fi



Sinikka Rantala

LL, erikoislääkäri
OYS, OpTa, Anestesia ja tehohoito
sinikka.rantala@ppshp.fi

Sytoreduktiivinen kirurgia ja HIPEK-hoito Suomessa

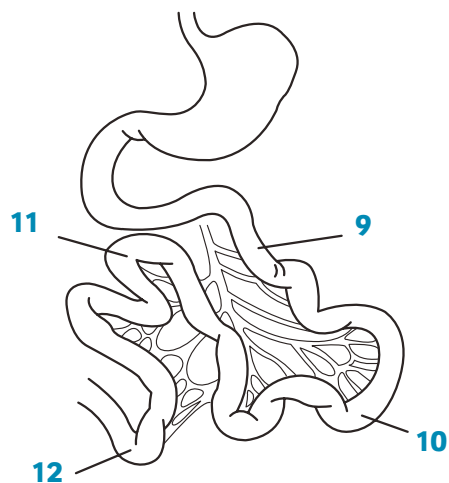
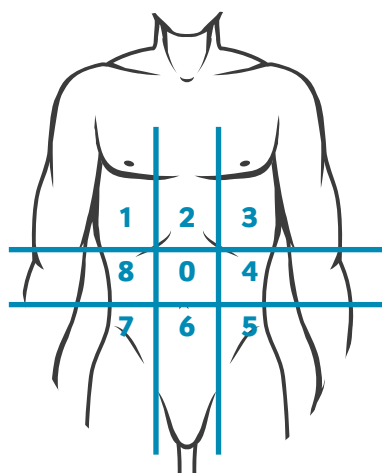
Levinnyt syöpä ei aina tarkoita kuolemantuomiota. Vatsan alueen karsinoosin kuratiiviseen hoitoon tähtäävää sytoreduktiivisen kirurgian ja hypertermisen vatsaontelonsisäisen solunsalpaajahuuhtelun yhdistelmää toteutetaan Suomessa kahdessa keskuksessa, Oulussa ja Helsingissä. Tässä artikkelissa käymme läpi HIPEK-potilaiden hoitoa anestesilogisesta näkökulmasta.

HIPEK-hoidolla (Hyperterminen IntraPERitoneaalinen Kemoterapia) tarkoitetaan vatsaonteloon tapahtuvaa solunsalpaajahuuhtelua, jota edeltävän sytoreduktiivisen kirurgian (cytoreductive surgery, CRS) tavoitteena on poistaa kaikki näkyvä tuumorikudos vatsaontelosta. HIPEK-arvioon päätyvillä potilailla on yleensä suolistosta lähtöisin oleva syöpä, joka on levinnyt vatsakalvon pinoille. Kasvainpesäkkeitä voi löytyä parietaalisilta ja viskeraalisilta pinnoilta, ja karsinoosin kehittyminen noudattaa vatsaontelonesteen kiertoa: syöpäsolut kulkevat nesteen mukana ja kiinnittyvät ensin vatsaontelon kaarevien pintojen pohjiin. (1)

Oulussa, jossa hoitoa on toteutettu vuodesta 2013, päätyy vuosittain viitisenkymmentä potilasta leikkauspöydälle HIPEK-valmiudessa. Usein diagnoosi on tässä vaiheessa vielä epä-

varma, ja kaikilla HIPEK-hoidon indikaationa olevaa peritoneaalista tautia ei leikkauksessa lopulta todeta. HIPEK-valmiudessa vuosittain leikkavista potilaista keskimäärin 30–35:ltä löytyy indikaatiot täyttävä karsinoosi, mutta näistä potilaista keskimäärin 20 %:lla levinneisyys on liian laaja ja tilanne inoperaabeli. Lohduttomia tilanteita nähdään varsinkin kolorektaalikarsinoman yhteydessä. Mikäli leikkauskelvottoman tilanteen mahdollisuus arvioidaan merkittäväksi, voidaan leikkaus aloittaa vatsaontelon tähsytyksellä tilanteen selventämiseksi. HIPEK-tiimi hoitaa myös muita laajoja sytoreduktioita ilman HIPEK-valmiutta, esimerkiksi ovarioperäisten karsinoomien sytoreduktiot.

Tämän artikkelin laatimiseen mennessä Oulussa on operoitu yhteensä 157 karsinoosipotilasta HIPEK-valmiudessa, ja heistä 125:lle tehtiin HIPEK-hoito.



Peritoneaalikarsinoosi-indeksi (Peritoneal Cancer Index, PCI)

Alueet:

- 0 Keskialue
- 1 Oikea ylävatsa
- 2 Keskiylävatsa
- 3 Vasen ylävatsa
- 4 Vasen kylki
- 5 Vasen alavatsa

- 6 Lantio
- 7 Oikea alavatsa
- 8 Oikea kylki
- 9 Yläjejunum
- 10 Alajejunum
- 11 Yläileum
- 12 Alaileum

Pesäkkeen koko:

- 0 Ei kasvainta
- 1 Pesäkkeen läpimitta enintään 0,5 cm
- 2 Pesäkkeen läpimitta enintään 5 cm
- 3 Pesäkkeen läpimitta yli 5 cm tai yhtenäinen matto

Kuva 1. Peritoneaalikarsinoosi-indeksiä käytetään arvioimaan taudin levinneisyyttä.

Kenelle HIPEK?

Suomessa indikaatiot HIPEK-hoidoille ovat hyvin harvinainen umpilisäkkeestä lähtöisin oleva pseudomyksooma (Pseudomyxoma Peritonei) ja siihen liittyvä karsinoosi, kolorektaalikarsinomaan liittyvä operaabeli peritoneaalikarsinoosi sekä leikkaushoidon piirissä levinneisyydeltään oleva vatsaontelon mesoteliooma. Gynekologisten syöpien osalta HIPEK-hoidon hyödyistä verrattuna pelkkään sytoreduktiiviseen kirurgiaan (yhdistettynä onkologisiin adjuvanttihoitoihin) ei ole vielä laajamittaista näyttöä, minkä vuoksi Suomessa gynekologiset syövät ovat vielä käytännössä HIPEK-hoitojen ulkopuolella (2).

Taudin levinneisyys arvioidaan leikkauksen aikana peritoneaalikarsinoosi-indeksillä (Peritoneal Cancer Index, PCI, kuva 1). Vatsaontelo jaetaan 13 alueeseen, joiden tautikuormaa arvioidaan pisteillä 0–3 riippuen kasvainsolu-

kon esiintyvyydestä. Pseudomyksooman osalta pisteyläräjä ei ole, mutta kolorektaalisyövän karsinoosin osalta HIPEK-hoidon yläräjäna pidetään yleensä 25 pistettä. Jo 20 pisteen ylittäminen kertoo taudin laajasta leviämisestä ja huonommasta ennusteesta. (1)

Hoitoprosessi käytännössä

Leikkausta edeltävä arviointi

Anestesiaalääkäri arvioi potilaan soveltuvuuden HIPEK-toimenpiteeseen yhdessä kirurgin kanssa. Laaja ja pitkäkestoinen kirurgia aiheuttaa jo itsessään omat vaatimuksensa potilasvalinnalle. Vaikka sytostaatti annostellaan vatsaonteloon, on sillä myös systeemisiä sivuvaikutuksia: luuydinsuppressiota, maksa-, sydän- ja munuaistoksisuutta. Pääosin HIPEK-hoitoon ohjautuu hyväkuntoisia ja nuorehkoja ASA 1–2(–3) potilaita.

Yli vuorokauden kestävä leikkaus ei ole tavaton.

>>



Kuva 2. Sytoreduktio-
vaihe on usein pitkä
ja haastava myös
anestesiologisesti.
Kuvassa kirurgit Jukka
Rintala ja Heikki Takala
työn touhussa. Kuva
Sinikka Rantala, 2020.



Kuva 3. HIPEK-vaiheessa toinen anestesiahoitajis-
ta huolehtii sytostaattia kierrättävästä pumpusta.
Kuvassa anestesiahoitaja Esa Ylisuvanto säättää imua,
jolla voidaan vaikuttaa nesteen pinnankorkeuteen.
Ensimmäinen annos sytostaattia on jo annettu (oranssi
ruisku). Kuva Sinikka Rantala, 2020.



Kuva 4. Kirurgi Marjo Koskela seuraa HIPEK-vaiheen etenemistä. Suojavarustukseen
kuuluvat erityisvahvistettu takki, suojalasit, suojakengät, sytostaatin kestävät hans-
kat ja kahteen suuntaan suodattava FFP3-maski. Kuva Sinikka Rantala, 2020.

Preoperatiivisella käynnillä kiinnitetään huomiota paitsi potilaan perussairauksiin ja näiden hoitotasapainoon, myös suorituskykyyn ja ravitsemustilaan. Mahdollinen syöpään liittyvä aliravitsemus heikentää potilaan mahdollisuuksia toipua suuresta leikkauksesta ja voi viitata käsistä karanteeneeseen tautiin. (3,4) Ravitsemustilan arviointiin on kehitetty seulontatyökaluja; muun muassa NRS 2000 -seulonta toimenpideohjeineen on erittäin käyttökelpoinen (5). Potilailta tutkittaviin laboratorioparametreihin kuuluvat perusverenkuva erittelylaskentoihin, kreatiniini, maksa-arvot, hyytymisstatus ja albumiinitaso sekä EKG.

Tarvittavat lisätutkimukset, konsultaatiot ja mahdollisen raudanpuuteanemian korjaus voidaan toteuttaa polikliinisesti, jolloin potilas voi saapua leikkaukseen jopa aamulla kotoa. Tavallisempaa on kuitenkin, että potilas asettuu vuodeosastolle jo edeltävänä päivänä kanylointia varten. Jokaiselle potilaalle asennetaan nimittäin valmiiksi tunneloitu kestoepiduraalikatetri ja tarvittaessa myös keskuslaskimokatetri.

Leikkauksen valmistelu

Leikkaussalin minimivaatimuksena on riittävä, asianmukainen ilmastoitus ja alipaineistusmahdollisuus. Runsaan laitteiston ja tavallista suuremman henkilöstömäärän vuoksi salin on hyvä olla riittävän iso. Leikkaukset ovat pitkiä jatkuen jopa aamuyöhön, joten tarvittavat henkilöstö- ja tarvikepäätökset on oltava helposti saatavilla ja henkilöstölle olisi hyvä olla taukopaikka lähistöllä.

Kuten potilaan, myös leikkaussalin valmistelut aloitetaan usein jo edeltävänä päivänä. Tarvitaan potilaan lämmitys- ja jäähdytyslaitteisto, riittävä määrä ruiskupumppuja ja nesteenlämmittimiä, sytostaatin annosteluun tarvittava laitteisto, sytostaattijätteitä varten riittävän suuret ja tiiviisti suljettavat jäteastiat sekä kirurginen erityislaitteisto. Leikkaussalin taso ja lattia suojataan mahdollisilta sytostaattiroiskeilta. Leikkauspäivän aamuna varmistetaan vielä sytostaatin saatavuus ja teho-osaston paikkatilanne.

Anestesia

Tavallisimmin anestesiamuoto lienee laskimoanestesia. Koska yli 24 tunnin leikkaus ei ole tavaton, saattaa propofolin kokonaismäärä nousta korkeaksi. Varhaisen propofoli-infuusiosyndrooman riski on pidettävä mielessä (6), joskin erotusdiagnostiikka on tämän tyyppisten leikkausten yhteydessä haastava: laktaattiasidoosia tahtoo

kehittyä jossain määrin kaikille potilaille. Osa keskuksista käyttää sytoreduktiivisen kirurgian aikana kaasuanestesiaa ja siirtyy laskimoanestesiaan vasta leikkauksen edetessä HIPEK-vaiheeseen.

Postoperatiivisen kivunhoidon kulmakivenä on kestoepiduraalipuudutus. Huomioiden leikkaukseen liittyvä maksa- ja munuaisarvojen nousutaipumus ja suolilama, se on yksinkertaisin ja tehokkain kivunlievitysmenetelmä. Kestoepiduraalia hyödynnetään luonnollisesti myös leikkauksen aikana vähentämään suonensisäisten opioidien tarvetta.

HIPEK-leikkaus vaatii syvän lihasrelaksation, onhan osa kasvainpesäkkeistä vaikeasti saavutettavissa pallean pinnalla, onkaloissa tai syvällä lantion pohjassa. Huono lihasrelaksatio hankaloittaa ja pitkittää leikkausta. Potilaan reagoiminen sytostaattihuuhtelun aikana on epätoivottavaa ja voi johtaa sytostaatin valumiseen ulos vatsaontelosta aiheuttaen kontaminaatiota ympäristöön.

Lämpötaloudesta huolehtiminen pitkässä leikkauksessa on olennaista. Tavanomaisten lämmittimien ja lämmitettävien nesteiden lisäksi sytoreduktiivisessa leikkauksessa Arctic Sun -tyyppinen sekä lämmittämiseen että jäähdyttämiseen kykenevä laitteisto on käyttökelpoinen.

Nesteytys sytoreduktiivisen leikkauksen aikana on usein haasteellista varsinkin, kun osa potilaista tarvitsee tavanomaista runsaampaa nesteytystä. Tästä huolimatta leikkauksen aikana potilaat usein happamoituvat, hemoglobiinissa nähdään nouseva trendi ja vasoaktiivitarve lisääntyy. Usein huomataan myös nesteiden vuotaminen kudoksiin, mikä näkyy turvotuksina. Tämä selittyy laajaan leikkaukseen liittyvällä systeemillä inflammatorisella reaktiolla. (7) Erityisen hankalaa SIRS-reaktiota voidaan hoitaa systeemillä kortikosteroidi-infuusiolla (8). Tilanne rauhoittuu yleensä ensimmäisen post-operatiivisen vuorokauden aikana.

Osalle potilaista kehittyä leikkauksen aikana koagulopatia ja pahimmassa tapauksessa DIC. Tämän ennaltaehkäisyä ja hoitona on ensisijaisesti huolellinen kirurginen hemostaasi (9). Tarvittaessa potilaalle annetaan myös verituotteita, joiden antoa ohjaamaan suositellaan tromboelastografian tai tromboelastometrian käyttöä.

HIPEK-vaihe

Leikkauksen aikana leikkaavat kirurgit tekevät levinneisyysarvion (PCI) ja leikkauksen

Postoperatiivisen kivunhoidon kulmakivenä on kestoepiduraalipuudutus.

>>

Tavoitteena on saavuttaa vatsaontelossa 41–42 asteen lämpötila.

radikaliteetti arvioidaan (CC 0–3-luokitus). Mikäli vatsaonteloon ei ole jäänyt lainkaan tai on jäänyt alle 0,25 cm kasvainmuutoksia, leikkausta pidetään radikaalina ja edetään sytostaattihuuhteluun. Muussa tapauksessa hoitolinja on palliatiivinen.

HIPEK-hoito kestää 90 minuuttia. Sen aikana vatsaonteloon johdetaan 43–44 asteista sytostaatti-keittosuolaliuosta (tai joissain tapauksissa sokeriliuosta). Tavoitteena on saavuttaa vatsaontelossa 41–42 asteen lämpötila. Tähän käytetään erityistä nesteensiirtolaitteistoa, joista on sekä omatekoisia että kaupallisia versioita. Tavallisimmin käytetty sytostaatti on mitomysiini; mesotelioomassa käytetään myös cisplatiinia ja doksorubisiinia. Käytettävän sytostaatin valitsee onkologi diagnoosin perusteella. Suurin haaste sytostaattihuuhtelun aikana on sentraalisen lämpötilan nousu ja siihen liittyvät ongelmat. Potilaan systeemiseen jäädyttämiseen ja erityisesti ylävartalon, kaulan ja pään jäädyttämiseen kiinnitetään erityistä huomiota. HIPEK-potilailla on kuvattu neurologista oireistoa, joka voi liittyä hypertermiaan. (10,11)

Koska mitomysiini on ennen kaikkea munuaistoksinen, tulee ennen sytostaattihuuhtelua huolehtia riittävästä nesteytyksestä. Tarvittaessa sydäntä ja munuaisten verenkiertoa tuetaan dobutamiinilla. Reipas diureesi pidetään käynnissä furosemidilla. Elektrolyyttitasoja seurataan ja tarvittaessa korjataan.

Suojautuminen

Henkilökunnan suojaaminen sytostaatilta on työturvallisuuskysymys. Suojaukseen kuuluvat FFP3-maski, suojalasit, suojatakki sekä sytostaatteja läpäisemättömät käsineet ja kengät. Leikkausali alipaineistetaan ja ylimääräistä kulkua ovista vältetään. Kaikki salissa syntyvä jäte kerätään leikkauksen lopuksi suljettaviin, tiiviisiin jäteastioihin. Sytostaattihuuhtelun jälkeen kaikkia eritteitä käsitellään erityisen huolellisesti.

Leikkauksen lopuksi

Sytostaattihuuhtelun jälkeen kirurgi tekee tarvittavat ruuansulatuskanavan rekonstruktiot ja avanteet, mukaan lukien mahdollisten suolileesioiden korjaus. Dreenejä vältetään. Potilas siirretään yleensä yleisanestesiassa teho-osastolle, jossa kuitenkin pyritään nopeaan herätykseen lämpötilojen tasauduttua ja tilanteen vakauduttua. Sinänsä ei ole estettä herättää potilasta myös leikkauksalissa, joskin potilailla esiintyy usein

tärinää ihon ja ihonalaiskudoksen alkaessa lämmetä. Osa potilaista on myös hemodynaamisesti tässä vaiheessa vielä huomattavan epävakaita.

Teho-osastolla

Potilaat viettävät teho-osastolla yleensä yhdestä kahteen vuorokautta. Tänä aikana verenkierto vakautuu, nesteentarve tasoittuu ja turvotuksien purku furosemidilla voidaan aloittaa. Osalle potilaista kehittyy syvä neutropenia, jonka hoitoon voidaan käyttää filgrastiimia. Ensimmäisenä postoperatiivisena päivänä nähdään usein maksa-arvojen ja kreatiniinin nousu, ja hyytymistatus voi viitata hypokoagulaatioon. Toisaalta potilailla on myös korkea tromboosiriski, mikä on huomioitava verituoitteiden antoa harkittaessa. Mekaaninen tromboosiprofylaksia (antiemboliasukat ja laskimopumput) aloitetaan jo anestesiainduktion yhteydessä, ja sitä jatketaan teho-osastolla. Farmakologinen profylaksia on syytä aloittaa korotetulla annoksella heti, kun välitön vuotovaara on väistynyt. Kestoepiduraalipuudutus tekee kivunhoidosta vaivatonta.

Morbiditeetti ja mortaliteetti

Sytoreduktiivinen kirurgia yhdistettynä sytostaattihuuhteluun on raskas hoito hyväkuntoisellekin potilaalle. Morbiditeetti vaihtelee eri tutkimuksissa 10–70 %:n ja mortaliteetti yhden ja viiden prosentin välillä (2, 12–14). Oulun 157:stä potilaasta kaksi on menehtynyt leikkaukseen liittyviin komplikaatioihin. Keskimääräinen sairaalassaoloaika on 2–3 viikkoa.

Potilaiden ennuste

Sytoreduktiivinen kirurgia sytostaattihuuhteluneen on vaikuttavaa hoitoa oikein kohdennettuna. Hoito voidaan myös joissain tapauksissa toistaa taudin uusiutuessa.

Pseudomyksoomaa hoidettiin aiemmin toistuvilla dreneerauksilla tai primaarituumorin ja omenttimassan poistolla. Debulking-kirurgia paransi 10-vuotisen ennusteen 32 %:iin; 70-luvun lopussa keksitty ja 90-luvulla kehittynyt sytoreduktio yhdistettynä vatsaontelon sytostaattihoitoon pidensi tautivapaata aikaa sekä ennustetta edelleen. Nykyään pseudomyksoomapotilaan 10 vuoden ennuste on jo yli 60 % ja keskimääräinen elinikä hoidon jälkeen 16 vuotta. (2,15)

HIPEK-hoito liitettyä radikaaliin sytoreduktioon on parantanut merkittävästi myös mesotelioomapotilaiden elinajan ennustetta

– vain yhdestä vuodesta reiluun neljään vuoteen. Ennusteeseen vaikuttaa kuitenkin merkittävästi syövän histologinen tyyppi. (2)

Myös vatsaonteloon levinneen paksusuolisyövän ennuste on parantunut huomattavasti sytoreduktion ja HIPEK-hoidon myötä (13 % vs. 35 % 5 vuoden kohdalla), joskin varsinaisen sytostaattihuuhtelun osuus ennusteen paranemisessa on edelleen epäselvä. (2)

Munasarjasyövän vatsaontelokarsinoosin hoidon kulmakivi on toistaiseksi Suomessa ollut sytoreduktio ilman HIPEK-hoitoa. Jatkossa, näytön lisääntyessä, voinee HIPEK-hoidon yhdistäminen sytoreduktioon tulla harkittavaksi. Joissakin tutkimuksissa myös mahalaukun syövän rajoittuneessa karsinoosissa on HIPEK-hoidolla saatu ennusteellista hyötyä. (2)

Suurin haaste HIPEK-kirurgiassa onkin potilaiden tunnistaminen ja tuominen hoidon piiriin. Tietoisuus radikaalin sytoreduktiivisen kirurgian ja HIPEK-hoidon mahdollisuuksista voi pelastaa aiempaa useampia potilaita tai ainakin antaa arvokkaita lisävuosia. ■

Viitteet

1. Lepistö A. Vatsakalvolle levinneen paksusuolisyövän uusi hyväksytty hoitomuoto. *Duodecim* 2016;132(10):912–6.
2. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, ym. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 7;19(41):6979–94.
3. Benoist S, Brouquet A. Nutritional assessment and screening for malnutrition. *J Visc Surg*. 2015;152 Suppl 1:S3–S7.
4. Galan A, Rousset P, Mercier F, ym. Overall survival of pseudomyxoma peritonei and peritoneal mesothelioma patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy can be predicted by computed tomography quantified sarcopenia. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Nov;44(11):1818–1823.
5. Kuppinger D, Hartl WH, Bertok M, ym. Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for extra-abdominal surgery. *Nutrition*. 2013;29(2):399–404.
6. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth*. 2019 Apr;122(4):448–459.
7. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg*. 2016 Jul;264(1):73–80.
8. Kilger E, Heyn J, Beiras-Fernandez A, ym. Stress doses of hydrocortisone reduce systemic inflammatory response in patients undergoing cardiac surgery without cardiopulmonary bypass. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Mar;77(3):268–74.
9. Bar-Natan M, Hymes KB. Management of Intraoperative Coagulopathy. *Neurosurg Clin N Am*. 2018;29(4):557–565.
10. Kiyatkin EA. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2010 Jan 1;15:73–92.
11. Walter EJ, Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Crit Care*. 2016 Jul 14;20(1):199.
12. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, ym. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 4;2(1):e186847.
13. Simkens GA, van Oudheusden TR, Braam HJ, ym. Treatment-Related Mortality After Cytoreductive Surgery and HIPEC in Patients with Colorectal Peritoneal Carcinomatosis is Underestimated by Conventional Parameters. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):99–105.
14. Simkens GA, Verwaal VJ, Lemmens VE, ym. Short-term outcome in patients treated with cytoreduction and HIPEC compared to conventional colon cancer surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e5111.
15. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, ym. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2449–56.