

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 29.02.2023 • Zaakceptowano/Accepted: 10.03.2023

© Akademia Medycyny

Pacjentka z zaawansowaną chorobą nowotworową – współpraca ginekologa onkologa i anestezjologa

Advanced neoplasia diseases patient – cooperation of gynecologic oncologist and anaesthesiologist

Beata Osuch

Powiatowe Centrum Zdrowia w Otwocku, Oddział Ginekologiczno-Położniczy



Streszczenie

Leczenie chirurgiczne nowotworów złośliwych, pomimo dynamicznego rozwoju wszystkich dziedzin medycyny, pozostaje nadal, jedną z podstawowych metod terapeutycznych. Współczesnym standardem leczenia raka jajnika jest leczenie skojarzone, co oznacza połączenie maksymalnie radykalnego zabiegu chirurgicznego oraz systemowej chemioterapii. Celem chirurgicznego leczenia zaawansowanego raka jajnika jest wycięcie wszystkich zmian makroskopowych, czyli uzyskanie tzw. całkowitej cytoredukcji (R0), co często związane jest z koniecznością przeprowadzenia rozległej, wielonarządowej i wielogodzinnej operacji. Dlatego tego typu procedury powinny być udziałem zespołu wykwalifikowanych ginekologów onkologów, chirurgów onkologów oraz doświadczonych anestezjologów. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 108-111. doi:10.53139/AIR.20231714*

Słowa kluczowe: zaawansowana choroba nowotworowa, rak jajnika, operacja cytoredukcyjna

Abstract

Despite the dynamic development of all fields in medicine, surgical treatment of malignant tumors still remains one of the basic therapeutic methods. The modern standard of ovarian cancer treatment is combined treatment, which means a combination of maximally radical surgery and systemic chemotherapy. The goal of surgical treatment of advanced ovarian cancer is excision of all macroscopic lesions i.e. so-called complete cytoreduction (R0), which often is associated with the need for extensive, multidisciplinary and multi-hour surgery. Therefore, such procedures should be carried out by a team of qualified gynecologic oncologist, oncologic surgeons and experienced anesthesiologists. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 108-111. doi:10.53139/AIR.20231714*

Keywords: advanced neoplasia diseases, ovarian cancer, cytoreductive surgery

Leczenie chirurgiczne nowotworów złośliwych, pomimo dynamicznego rozwoju wszystkich dziedzin medycyny, pozostaje nadal, jedną z podstawowych metod terapeutycznych. Zasady dotyczące postępowania operacyjnego w leczeniu schorzeń nowotworowych żeńskich narządów płciowych, szczególnie raka jajnika, różnią się od reguł obowiązujących w chirurgii

onkologicznej innych narządów. Operacje o założeniu radykalnym wykonywane w przypadkach raka trzonu macicy, raka szyjki macicy czy raka sromu, najczęściej dotyczą przypadków we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania, gdzie ogólnie celem leczenia operacyjnego jest usunięcie narządu z marginesem tkanek zdrowych. Nieco odmiennie reguły dotyczą chorych,

u których podejrzewany jest rak jajnika, rak jajowodu lub otrzewnej. Z uwagi na tożsamą biologię oraz przebieg kliniczny wymienione jednostki chorobowe podlegają identycznym protokołom diagnostycznym i leczniczym i zwyczajowo nazywane są „rakiem jajnika”. Różnice wynikające ze specyfiki narządowej jajnika pojawiają się już na wstępnym etapie postępowania diagnostycznego. Podejrzenie raka jajnika ustala się na podstawie określonych, ale najczęściej niespecyficznych, objawów klinicznych, badania przedmiotowego oraz ginekologicznego badania ultrasonograficznego. W odniesieniu do raka jajnika i praktycznego postępowania diagnostycznego należy wyróżnić dwie zasadnicze grupy chorych. Pierwsza z nich to pacjentki z chorobą ograniczoną do przydatków (jajniki i jajowody), stanowiące niestety statystycznie zdecydowaną mniejszość w chwili rozpoznania i to najczęściej rozpoznania przypadkowego. Drugą grupę, liczącą około 75% nowo rozpoznanych przypadków raka jajnika, stanowią chore z zaawansowanym procesem nowotworowym, z przerzutami w różnych miejscach jamy brzusznej oraz przerzutami odległymi. W odróżnieniu od innych dziedzin onkologii, w dziedzinie ginekologii onkologicznej, postępowanie diagnostyczne, szczególnie przy podejrzeniu raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej i poza nielicznymi wyjątkami, nie przewiduje takich procedur, jak biopsja guza. Postępowanie takie, w określonych sytuacjach klinicznych, może poprzez przerwanie ciągłości torebki guza zmienić stopień klinicznego zaawansowania nowotworu i tym samym pogorszyć rokowanie. Zasada ta w mniejszym stopniu dotyczy chorych z podejrzeniem choroby zaawansowanej z przerzutami w różnych piętrach jamy otrzewnowej. W tej grupie pacjentek ograniczeniem diagnostycznym może okazać się brak zmian do uzyskania reprezentatywnego materiału tkankowego lub trudna lokalizacja guza, uniemożliwiająca przeprowadzenie bezpiecznej procedury.

Zaawansowany rak jajnika, to według klasyfikacji FIGO stopień III i IV choroby. Współczesnym standardem leczenia raka jajnika jest leczenie skojarzone, co oznacza połączenie maksymalnie radykalnego zabiegu chirurgicznego oraz systemowej chemioterapii. Celem chirurgicznego leczenia zaawansowanego raka jajnika jest wycięcie wszystkich zmian makroskopowych [1,2], czyli uzyskanie tzw. całkowitej cytoredukcji (R0), co w rzeczywistości oznacza pozostawienie choroby mikroskopowej. Jeśli stopień usunięcia zmian nowotworowych jest niecałkowity, to fakt ten stanowi o tzw. chorobie resztkowej (R), która jest jednym

z najistotniejszych czynników prognostycznych w zaawansowanym raku jajnika [2-4]. Określenie cytoredukcji odróżnia chirurgiczną koncepcję leczenia w ginekologii onkologicznej w porównaniu z innymi dziedzinami chirurgii onkologicznej, gdzie celem jest uzyskanie marginesu tkanek zdrowych. Osiągnięcie całkowitej makroskopowej cytoredukcji często związane jest z koniecznością przeprowadzenia rozległej, wielonarządowej i wielogodzinnej operacji. Dlatego tego typu procedury powinny być udziałem zespołu wykwalifikowanych ginekologów onkologów, chirurgów onkologów oraz doświadczonych atestezjologów.

Na podstawie kilku badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia zaawansowanego raka jajnika (FIGO IIB-IV) u prawie 12000 chorych, okazało się, że najistotniejszym czynnikiem prognostycznym determinującym długość przeżycia chorych (OS), był stopień pierwotnej cytoredukcji chirurgicznej (PDS). W przypadku pacjentek z uzyskanym efektem R0 pierwotnego leczenia chirurgicznego, całkowite przeżycie wynosiło 68-99 miesięcy, w grupie R<1cm 36-42 miesiące, zaś w przypadkach R>1cm 30-35 miesięcy. Wśród pacjentek z maksymalną cytoredukcją, inne oceniane czynniki prognostyczne, jak: wiek, stan wydolności, stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu, obecność wodobrzusza, wpływały na długość całkowitego przeżycia. Natomiast w grupie chorych z pozostawioną chorobą makroskopową znaczenie powyższych czynników biologicznych malało, co oznacza, że znaczenie prognostyczne choroby resztkowej w sposób istotny przewyższa inne czynniki biologiczne [1,2,5,6]. Kluczowym elementem determinującym planowanie operacji cytoredukcyjnej jest oczywiście bezpieczeństwo pacjentki i minimalizowanie ryzyka powikłań. Zawsze należy ocenić techniczne możliwości usunięcia wszystkich zmian chorobowych. Według wytycznych ESGO opublikowanych w 2017 roku [1], ograniczenia techniczne uniemożliwiające osiągnięcie R) to:

- rozlane głębokie naciekanie korzenia krezki jelita cienkiego,
- rozlane zmiany guzkowe surowicówki jelita, których wycięcie grozi zespołem krótkiego jelita,
- rozlane zajęcie żołądka, dwunastnicy, głowy i środkowej części trzonu trzustki,
- naciekanie pnia trzewnego, tętnic wątrobowych, lewej tętnicy żołądkowej,
- obecność centralnych lub wielosegmentowych przerzutów w mięszu wątroby,
- liczne przerzuty w mięszu płuc,

- przerzutowo zmienione węzły chłonne niemożliwe do resekcji,
- liczne przerzuty do mózgi.

Najczęściej chirurgicznym ograniczeniem procedury PDS były rozlane nacieki krezki i surowicówki jelita cienkiego (79,8%), naciek wnęki wątroby i więzadła wątrobowo-dwunastniczego (10,1%) oraz obecność zmian chorobowych nad przeponą (14,9%) [7].

Średni wiek chorych na raka jajnika to 60 rok życia. Często są to osoby obciążone niezależnymi chorobami współistniejącym, stosujące przewlekłe leki. Wymagające specjalistycznego przygotowania do zabiegu. Także sama biologia i przebieg choroby nowotworowej, z obecnością wodobrzusza, zmian wewnątrztrzewnowych, powoduje trudności w odżywianiu i w konsekwencji prowadzi do niedożywienia i utraty masy mięśniowej, które są niezależnymi czynnikami zgonu i powikłań okołoperacyjnych [8,9]. U każdej hospitalizowanej chorej należy ocenić stopień niedożywienia i wdrożyć odpowiednie postępowanie przed- i pooperacyjne.

Innym ważnym czynnikiem prognostycznym powikłań okołoperacyjnych jest tryb przeprowadzenia zabiegu. Na podstawie analizy grupy 5500 chorych na raka jajnika powyżej 65 roku życia, odnotowano śmiertelność okołoperacyjną wynosząca 5,6% w grupie operowanej planowo oraz 20% wśród pacjentek leczonych w trybie pilnym [10]. Wielodyscyplinarne planowanie leczenia chirurgicznego ma służyć optymalizacji przebiegu operacji, wczesnego okresu pooperacyjnego oraz odległych efektów leczenia. Doświadczony zespół anestezjologów, dysponujący nowoczesnymi narzędziami do monitorowania stanu chorej w sposób jednoznaczny wpływa na zmniejszenie ryzyka powikłań [11-13].

Ograniczenia pierwotnej operacji cytoredukcyjnej oraz wrażliwość komórek nowotworowych na leczenie systemowe stworzyło koncepcję leczenia chorych na raka jajnika z wykorzystaniem chemioterapii tzw. neoadiuwantowej (NACT) jako pierwszego etapu postępowania, której celem jest ograniczenie ognisk nowotworowych przed planowanym zabiegiem operacyjnym (IDS). Wyniki trwających od lat badań porównawczych są niejednoznaczne. Mediany OS w grupach leczonych wg schematu NACT/IDS w większości doniesień były krótsze (24-44 miesiące) w porównaniu z chorymi, u których zoperowano radykalnie w pierwszym etapie leczenia [14-17].

Całkowita cytoredukcja jest zatem celem zarówno

operacji pierwotnej, jak również odroczonej po zastosowaniu NACT, pomimo stałego balansowania w obu sytuacjach klinicznych, pomiędzy dążeniem do optymalnej cytoredukcji czyli R0, a utrzymaniem chorej w optymalnym, kontrolowanym stanie ogólnym.

Odrębnym zagadnieniem jest postępowanie lecznicze w przypadkach nawrotu choroby nowotworowej, które zazwyczaj nie jest leczeniem standardowym. W przypadku raka jajnika, ponad 75% chorych, pomimo osiągnięcia klinicznej remisji choroby po zastosowaniu leczenia skojarzonego, doświadcza wznowy choroby nowotworowej. Postępowanie lecznicze zawsze ustalane jest bardzo indywidualnie, a leczenie chirurgiczne jest jedną z rozpatrywanych opcji leczniczych. W przypadkach nawrotowego raka jajnika postępowanie operacyjne wyróżnia dwa zasadnicze rodzaje chirurgii, czyli ponownie postępowanie o założeniu radykalnej cytoredukcji mające na celu wydłużenie czasu wolnego do progresji (PFS) i całkowitego przeżycia (OS) oraz chirurgia paliatywna, której zasadniczym celem jest łagodzenie objawów postępującej choroby i poprawa jakości życia chorych np. w przypadkach niedrożności przewodu pokarmowego. Bardzo istotnym elementem kwalifikacji do ponownej operacji cytoredukcyjnej jest właściwa ocena kliniczna chorych, uwzględniająca stan ogólny, szczegółową analizę dotychczasowego przebiegu choroby, precyzyjne wyniki badań obrazowych. Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO) zastosowanie AGO score umożliwi właściwe wytypowanie do zabiegu tych pacjentek, u których udaje się uzyskać całkowitą cytoredukcję i wydłużenie PFS oraz OS [15].

Korzystnymi czynnikami prognostycznymi są:

- dobry stan ogólny (stopień 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*),
- całkowita resekcja w trakcie pierwotnego zabiegu,
- brak płynu w jamie otrzewnowej.

O ile w nowo rozpoznanym raku jajnika udowodniono wartość leczenia chirurgicznego, o tyle znaczenie wtórnej chirurgii cytoredukcyjnej podlega stałej dyskusji. Z jednej strony należy uwzględnić wysokie ryzyko powikłań śród- i pooperacyjnych, z drugiej stałe poszerzanie możliwości leczenia zachowawczego poprzez odkrycia biologii molekularnej stwarza nowe ścieżki terapeutyczne do zastosowania w tym trudnym rozpoznaniu.

Podsumowując należy stwierdzić, iż standardem chirurgicznego leczenia chorych na zaawansowanego

raka jajnika jest pierwotna operacja cytoredukcyjna z następującą chemioterapią. Maksymalna cytoredukcja jest celem zarówno podczas operacji pierwotnej, jak i odroczonej po neoadjuwantowej chemioterapii. W każdym przypadku niezbędna jest współpraca multidyscyplinarnych zespołów obejmujących ginekologów onkologów, chirurgów onkologów oraz anesteziologów zapewniających maksymalne bezpieczeństwo chorych okresie przed- sród- i pooperacyjnym.

Źródło finansowania / Source of funding

Opracowanie stanowi materiał do wykładu *Pacjentka z zaawansowaną chorobą nowotworową – współpraca*

ginekologa onkologa i anestezjologa, wygłoszonego w ramach XXX Jubileuszowej Konferencji “Anestezjologia i Intensywna Terapia III Dekady”, Jachranka 2023.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Beata Osuch

PCZ Otwock, Oddział Położniczo-Ginekologiczny

ul. Batorego 44; 05-400 Otwock

☎ (+48) 601 917 947

✉ bosuch@o2.pl

Piśmiennictwo/References

1. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1534-42.
2. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgicla outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multi center trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialcarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs National Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancers* 2009;115:1234-44.
3. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
4. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, et al. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013;130:493-8.
5. Bookman MA, Brady MF, McGiure WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27:1419-25.
6. Winter WE 3, Maxwell GI, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a GOG Study. *J Clin. Oncol* 2007;25:3621-7.
7. Heitz F, Harter P, Alesina PF, et al. Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery. *Gynecol Oncol* 2016;141:264-70.
8. Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr* 2020; 39: 3211-27.
9. Ubachs J, Ziemons J, Minis-Rutten IJG, et al. Sacropenia and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J cachexia Sacropenia Muscle* 2019;10:1165-74.
10. Thrall MM, Goff BA, Symons RG, et al. Thirty-day mortality after primary cyto-reductive surgery for advanced ovarian cancer in the elderly. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 537-47.
11. Joosten A, Coeckelenbergh S, Delaporte A, et al. Implementation of closed-loop-assisted intra-operative goal-directed fluid therapy during major abdominal surgery: A case-control study with propensity matching. *Our J Anaesthesiol* 2018;35: 650-8.
12. Kratz T, Simon C, Fendrich V, et al. Implementation and effects of pulse-contour-automated SVV/CI guided goal directed fluid therapy algorithm for the routine management of pancreatic surgery patients. *Techno Health Care* 2016;24:899-907.
13. Russo A, Aceto P, Grieco DL, et al. Goal-directed hemodynamic management in patients undergoing primary debulking gynecological surgery. A matched-controlled precision medicine study. *Gynecol Oncol* 2018; 151: 299-305.
14. Vergote I, Trope CG, Amant R, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer *N Engl J Med* 2010; 363: 943-53.
15. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open label randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249-57.
16. Onda T, Satoh T, Ogawa G, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Our J Cancer* 2020; 130:114-25.
17. du Bois A, Baert T, Vergote I: Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:2398-2405.
18. Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A, et al. Recommendation of the Polish Society of Oncological Gynecology on the diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 233-43.