

# Chemioterapia perfuzyjna – nowa metoda leczenia czerniaka

Na czerniaka skóry kończyn sposób jest prosty jak kaniule, które wyłączają chorą kończynę z krążenia systemowego i pozwalają podawać duże dawki cytostatyków. Wystarczy połączyć je z hipertermią i osiąga się lepsze efekty niż przy leczeniu systemowym. Takie pionierskie operacje przeprowadzane są w warszawskim Centrum Onkologii-Instytut.

**C**zerniak wprawdzie nie jest najczęstszym nowotworem skóry, bowiem co roku diagnozuje się ok. 3 tys. chorych, ale dynamika wzrostu zachorowań jest duża. Mniej więcej co 10 lat podwaja się w Polsce ich liczba, co wynika z zachowań kulturowych. – Więcej się opalamy, korzystamy z solariumów – mówi prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski, kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii-Instytucie. – Trafiają do nas chorzy ze zmianami na skórze, którym nikt wcześniej nie zwrócił uwagi, że są niebezpieczne.

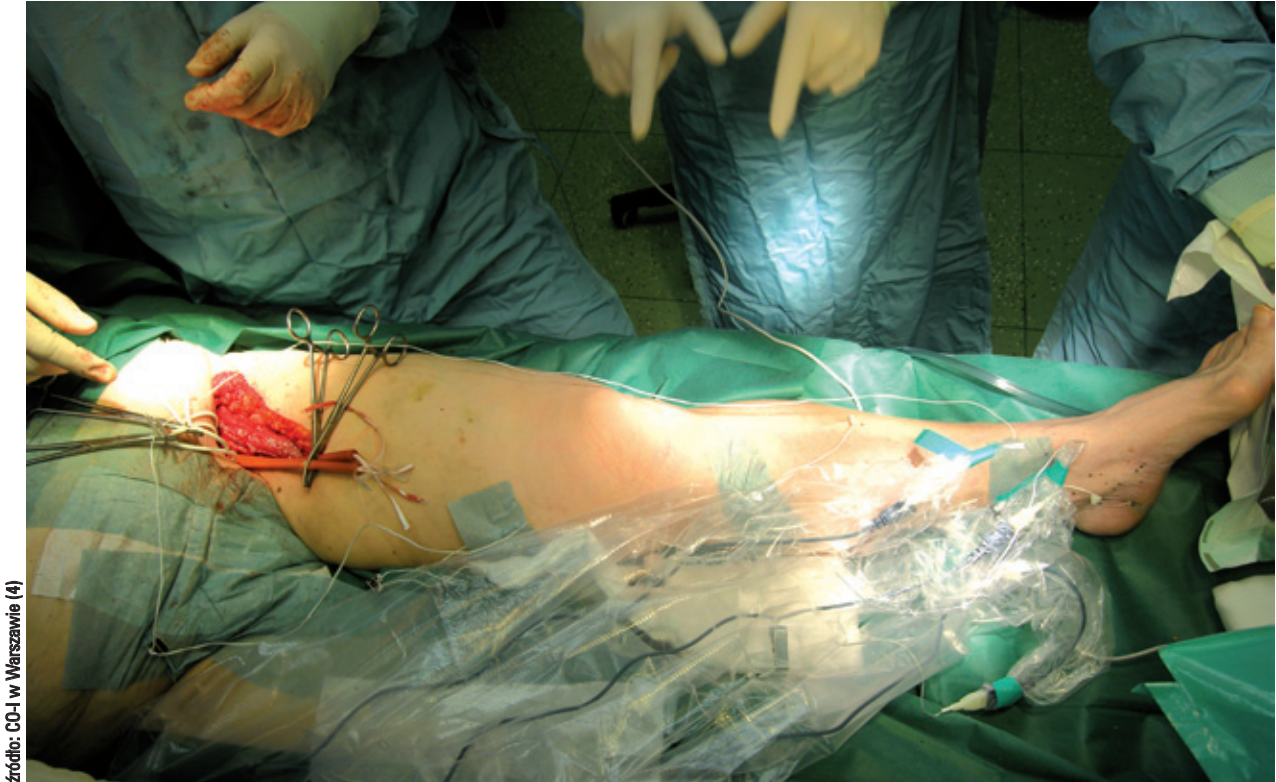
## NOWE SPOSOBY LECZENIA PRZERZUTÓW

Ponieważ rokowania pierwotnego czerniaka złośliwego o grubości do 1 mm są w Polsce dobre, to dla tych chorych chirurgia jest podstawą terapii. W Europie wykrywalność czerniaka w takim stadium zaawansowania stanowi ok. 60 proc. wszystkich przypadków, u nas 30 proc. Stąd wynika zapewne podstawowa różnica w wyleczalności tego nowotworu. W Niemczech i USA przeżycie pięcioletnie wynosi 90 proc. W Polsce przeżywalność jest na poziomie 60-70 proc.

Możliwości terapii w przypadku przerzutów są nadal ograniczone. Pojawiły się jednak dwa nowe sposoby leczenia: immunoterapia – ukierunkowana na limfocyty (przeciwciała monoklonalne) oraz leczenie związane z zaburzeniami genetycznymi, głównie mutacjami genów *BRAF*.

– To zahamowało przerzuty w zaawansowanej grupie chorych – mówi prof. Rutkowski. – Ale jest grupa czerniaków (ok. 10 proc. czerniaków nawrotowych), w której wysiew następuje drogą układu chłonnego do tkanki podskórnej, pomiędzy ogniskiem pierwotnym a np. kolaniem lub pachwiną. Takich nowotworów nie da się wyciąć, napromienić. Pozostawało mało skuteczne leczenie systemowe.

Tak zrodziła się potrzeba sięgnięcia do chemioterapii perfuzyjnej kończynowej (HILP – *Hyperthermic Isolated Limb Perfusion*). Ta technologia regionalnej chemioterapii w Europie jest stosowana od blisko 25 lat, u nas z przyczyn finansowych i administracyjnych jej premiera miała miejsce dopiero 1,5 roku temu. Metoda polega na izolacji kończyny z krążenia systemowego i podawaniu cytostatyku poprzez dostęp chirurgiczny do wyizolowanych naczyń pachowych lub udowych/biodrowych w krążeniu pozaustrojowym. Najczęściej stosowanym do perfuzji chemioterapeutykiem jest melfalan, który okazał się najskuteczniejszy u tych chorych. Próby wykorzystania innych chemioterapeutyków, np. cisplatyny, dawały gorsze wyniki.



źródło: CO-I w Warszawie (4)

Fot. 1. Kończyna przygotowana do założenia kaniul naczyniowych i rozpoczęcia krążenia „izolowanego”. Widoczne kable to termometry, dzięki którym kontrolujemy, czy nie przegrzewamy kończyny.

– Odsłaniając naczynia pachowe czy udowe, odcinamy na czas zabiegu kończynę od krążenia systemowego. Do jej naczyń wstawiamy kaniule naczyniowe, przez które podajemy chemioterapię w wysokim stężeniu i w hipertermii nie wyższej niż 40-41°C. W ten sposób skutecznie likwidujemy komórki nowotworowe, nie niszcząc całego organizmu – tłumaczy dr Marcin Zdzienicki, chirurg naczyniowy z warszawskiego Centrum Onkologii-Instytutu.

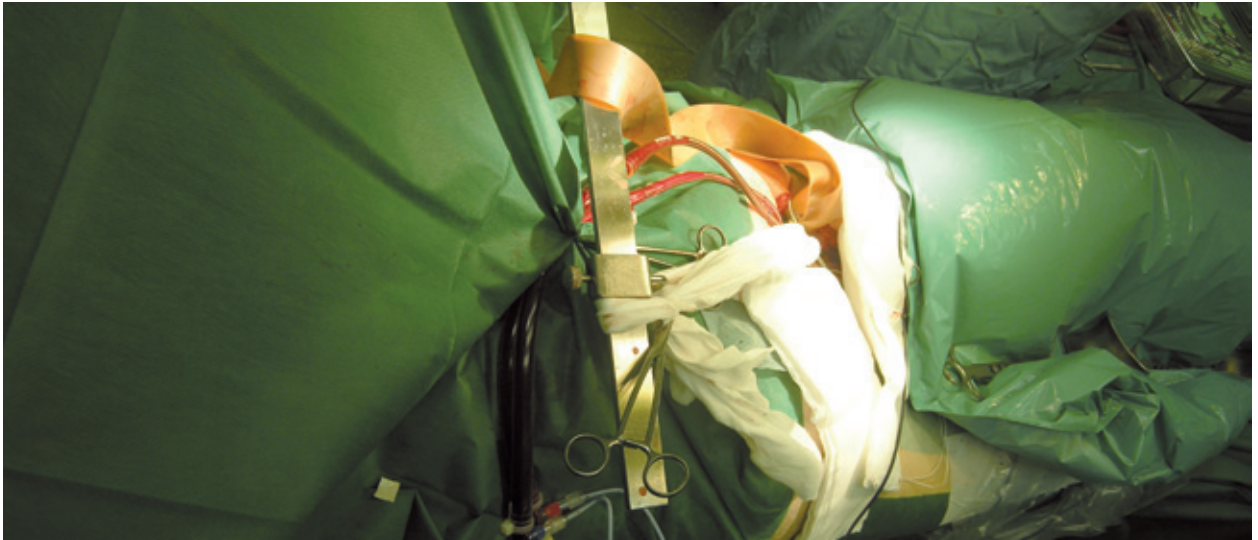
W takiej temperaturze zwiększa się kilkaset razy aktywność leku, a samo jego stężenie jest w kończynie wielokrotnie większe w porównaniu z podaniem systemowym. Jednak, jak podkreślają onkolodzy, każdy dodatkowy stopień temperatury poprawia wprawdzie skuteczność chemioterapii o wysokim stężeniu, ale zwiększa jednocześnie ryzyko powikłań. Dochodzi do obrzęków (występują u prawie wszystkich chorych) oraz odczynów związanych z wysoką temperaturą. Zabieg trwa od 60 do 90 minut, a w jego trakcie skóra i mięśnie mogą zostać uszkodzone przez połączone działanie chemioterapii i wysokiej temperatury. Ryzyko groźnych powikłań, nawet związanych z utratą kończyny, rośnie wraz ze wzrostem temperatury. W celu zmniejszenia ryzyka tych powikłań temperatura tkanek jest w trakcie zabiegu ściśle monitorowana przy użyciu termometrów, zarówno ułożonych na skórze, jak i wprowadzanych do mięśni chorej kończyny.

### WSKAZANIA I PRZECIWSKAZANIA

Tego typu metoda wymaga połączenia kilku technik i ścisłej współpracy specjalistów: perfuzjonisty, chemioterapeuty, chirurga-onkologa, posiadającego doświadczenie z zakresu chirurgii naczyniowej, i anestezjologa. Centrum Onkologii dysponuje odpowiednim sprzętem, umożliwiającym regionalną perfuzję i, co ważne, ma akceptację AOTM dla tej metody. Nie jest to jednak zabieg do powszechnego stosowania. Jego skuteczność spada, gdy stosuje się go u starszego pacjenta, ze względu na postępujące z wiekiem i nasilające się różne choroby, takie jak np. cukrzyca, miażdżyca, zaburzenia krążenia. Naczynia krwionośne chorego muszą być w dobrym stanie, pacjent nie może mieć przerzutów poza operowaną kończyną (działanie chemioterapii w hipertermii jest ograniczone jedynie do kończyny). Typowym wskazaniem do zabiegu są niersiekcyjne przerzuty *in-transit* w obrębie kończyn, przy braku lub obecności przerzutów do węzłów chłonnych. Technicznym (względny) przeciwwskazaniem do zabiegu jest wcześniejsza limfadenektomia, znacznie utrudniająca dostęp do naczyń. Odsłonięcie naczyń w polu wcześniejszego leczenia operacyjnego, w bliźnie, wiąże się z istotnie większym ryzykiem powikłań naczyniowych, które mogą prowadzić do utraty kończyny.

– Chodzi o to, żeby pacjent w stanie niedokrwienia pozostawał jak najkrócej – mówi dr Zdzienicki. – Każda





Fot. 2-4. Pachwina z założonymi kaniulami naczyniowymi w trakcie krążenia. Poza kaniulami dalsza część drenów jest osłaniana aluminiową folią, aby zminimalizować ochłodzenie roztworu.

## Nowatorskie metody

interwencja na naczyniach niesie ze sobą ryzyko, że coś może się nie udać, np. może dojść do zakrzepicy tętniczej, żylniej. Ryzyko amputacji przy tego typu zabiegach szacowane jest na ok. 1-2 proc.

Są dwa wskazania do tego typu zabiegu w izolowanej perfuzji kończyny w hipertermii. Jedna grupa to chorzy z przerzutami czerniaka w obrębie kończyny górnej lub dolnej. Druga grupa, której jeszcze nie leczy się w Polsce, ale są przymiarki do tego, to osoby z rozległymi mięsakami tkanek miękkich. Cel tego typu zabiegu w obu grupach jest różny. W odniesieniu do chorych na czerniaka, u mniej więcej połowy udaje się uzyskać długotrwałe zniszczenie całkowite nowotworu, a nawet wyleczenie. W przypadku mięsaków zabieg wykonuje się w celu zmniejszenia nowotworu. Dzięki perfuzji jest szansa, że mięsak radykalnie się zmniejszy do rozmiarów, przy których operacja będzie możliwa. Wskazanie to obejmuje chorych, u których radykalne leczenie chirurgiczne byłoby utrudnione ze względu na lokalizację guza i jego topografię (np. bliskość dużych pni nerwowych, naczyń,

dużych stawów). Zmniejszenie rozmiarów nowotworu, czasem nawet niewielkie, poprawia warunki planowanej operacji. Dzięki temu zwiększamy odsetek operacji ratujących kończynę. Ale to jest przyszłość.

Obecnie lekarze z warszawskiego Centrum Onkologii szykują się do siódmego zabiegu HILP. A poprzednie? – U jednej osoby jest pełne cofnięcie choroby, pozostałe mają częściową remisję ze stabilizacją długotrwałą – podkreśla dr Zdzienicki.

– Z dotychczasowych sześciu chorych jedynie dwie osoby po 1,5 roku wymagały dodatkowego leczenia. W Europie długotrwałe remisje (dwu-trzy-letnie) sięgają ok. 60 proc. To oznacza, że zabieg przedłuża życie, a nawet prowadzi do wyleczenia, w zaawansowaniu choroby, który uznawaliśmy za nieuleczalny – uważa prof. Rutkowski.

**Ryszard Sterczyński**

Konsultacja medyczna: prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski