

Chemioterapia w hipertermii: nowa nadzieja dla pacjentów?

Chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (HILP; hyperthermic isolated limb perfusion) jest technologią regionalnej chemioterapii, polegającą na podawaniu cytostatyku poprzez dostęp chirurgiczny do wyizolowanych naczyń pachowych lub udowych/biodrowych (w zależności od lokalizacji zmian nowotworowych) w krążeniu pozaustrojowym i w hipertermii na poziomie 39°-40°C.

Do odsłoniętych naczyń wprowadzane są obwodowo kaniule, a przepływ dogłówny jest zamykany. Temperatura w kończynie podczas zabiegu jest ściśle monitorowana.

IWONA BĄCZEK

Pionierskie w Polsce zabiegi operacyjne w Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie u chorych na zaawansowane czerniaki kończyn (z tzw. przerzutami in transit) przeprowadza zespół Kliniki Nowotworów Tkanki Miękkich, Kości i Czerniaków w składzie dr med. Marcin Zdzienicki, prof. Piotr Rutkowski, dr med. Wirginia Dzięwirski.

Zaawansowane czerniaki kończyn

Prof. Piotr Rutkowski, kierownik kliniki, zaznacza, że najczęściej stosowanym do perfuzji chemioterapeutykiem jest melfalan. Jest to metoda z wyboru w przypadku rozległych, mnogich zmian o charakterze przerzutów in transit czerniaków zlokalizowanych na kończynie. Wśród jej zalet należy wymienić możliwość zwiększenia stężenia chemioterapeutyku w tkankach perfundowanej kończyny od 10 do nawet 100 razy, w porównaniu z podaniem systemowym.

Jednocześnie powikłania ogólne są rzadkie – przeciek chemioterapeutyku do krążenia centralnego ocenia się na mniej niż 1% ogólnej dawki leku, jednak powikłania miejscowe mogą prowadzić w pojedynczych przypadkach do konieczności amputacji kończyny.

– Istnieje udowodniony wpływ HILP na poprawę długości przeżyć i przeżyć wolnych od progresji miejscowej przy zastosowaniu chemioterapii perfuzyjnej – podkreśla prof. Rutkowski.

Dodaje, że w przeglądzie systematycznym dotyczącym HILP w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka obejmującym 22 badania na 2018 chorych, mediana odsetka całkowitych odpowiedzi wyniosła 58%, a mediana odpowiedzi ogółem 90%. Mediana odsetka przeżyć całkowitych (OS, overall survival)

36,5% (5-letnie OS: 30-45%), z kolei mediana przeżyć wolnych od nawrotu choroby (DFS, disease-free survival) 20 miesięcy.

Duże badania wykazują odsetek wolny od nawrotów/progresji choroby w perfundowanej kończynie na poziomie przekraczającym 50% w długotrwałej obserwacji.

Zaawansowane mięsaki tkanek miękkich

Metodę tę stosuje się również u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich o lokalizacji kończynowej.



PROF. BEATA ŚPIEWANKIEWICZ,

kierownik Kliniki Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii w Warszawie

Według danych epidemiologicznych, w roku 2011 odnotowano w Polsce ponad 3,6 tys. zachorowań na raka jajnika i ponad 2,5 tys. zgonów z tego powodu. Bez wątpienia jest to najgorzej rokujący nowotwór złośliwy spośród wszystkich rozwijających się w obrębie narządów płciowych kobiecych. Rak jajnika jest trudny do rozpoznania i bardzo trudny do leczenia, dlatego każdy przełom w terapii witany jest z nadzieją na poprawę sytuacji.

Zespół Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie przygotowuje się obecnie do wprowadzenia tej metody – wymaga ona dołączenia rekombinowanego czynnika martwicy nowotworów (TNF alfa) z monitorowaniem ewentualnego przecieku systemowego za pomocą radioizotopu.

Technika ta pozwala na zaoszczędzenie kończyny w ponad 70% przypadków granicznie operacyjnych lub nieresekcyjnych. Duże europejskie badanie (186 chorych) o charakterze retrospektywnym u chorych na wyjściowo nieresekcyjne/granicznie resekcyjne miejscowo zaawansowane mięsaki kończyn (poddane HILP melfalan + TNFalfa) wykazało u 18% chorych całkowite odpowiedzi, u 57% częściowe odpowiedzi oraz u 82% wykonano zabiegi oszczędzające kończynę z radykalnym wycięciem mięsaka. Uzupełniająca radioterapia jest postępowaniem z wyboru (tak jak w przypadku większości mięsaków tkanek miękkich podczas leczenia skojarzonego) po resekcji resztkowego mięsaka po HILP, ponieważ dodatkowo poprawia kontrolę miejscową.

Jak informuje prof. Rutkowski, w przeglądzie systematycznym wyników leczenia chorych na zaawansowane mięsaki za pomocą HILP (w większości przypadków melfalan + TNFalfa) uwzględniono 18 badań obejmujących 1030 chorych: odsetek odpowiedzi ogółem 72%, odsetek odpowiedzi całkowitych 22%, odsetek operacji oszczędzających kończynę 81%.

Nawroty miejscowe wystąpiły u 27% chorych, a przerzuty odległe u 40% chorych, amputacje z powodu powikłań metody jedynie u 1,2% chorych. 5-letnie przeżycia specyficzne dla mięsaka po resekcji R0 wyniosły 63% (co jest podobne do wyników w populacji chorych na MTM o wysokim stopniu złośliwości histologicznej). Badanie II fazy porównujące HILP z 4 różnymi dawkami TNF-alfa wskazuje, że nie ma różnic w odpowiedziach w zależności od dawki, ale toksyczność systemowa jest znacznie mniejsza przy stosowaniu niższych dawek (1 mg).

Przełom w terapii raka jajnika?

– Według danych epidemiologicznych, w roku 2011 odnotowano w Polsce ponad 3,6 tys. zachorowań na raka jajnika i ponad 2,5 tys. zgonów z tego powodu. Bez wątpienia jest to najgorzej rokujący nowotwór złośliwy spośród wszystkich rozwijających się w obrębie narządów płciowych kobiecych – mówi prof. Beata Śpiewankiewicz, kierownik Kliniki Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Dodaje: – Rak jajnika jest trudny do rozpoznania i bardzo trudny do leczenia, dlatego każdy przełom w terapii witany jest z nadzieją na poprawę sytuacji. Wydaje się, że chemioterapia dootrzewnowa w warunkach hipertermii (HIPEC) jest obiecującym postępowaniem, mogącym odmienić losy chorych na raka jajnika

– HIPEC to procedura, która składa się z operacji cytoredukcyjnej i następczej podaży do jamy otrzewnej chemioterapii w warunkach hipertermii – wyjaśnia specjalistka.

Prof. Śpiewankiewicz zwraca uwagę, że metoda ta dotyczy głównie chorych z nawrotowym rakiem jajnika (nawrót choroby co najmniej po roku od leczenia pierwotnego ze względu na tzw. platynowrażliwość, która związana jest z lepszą odpowiedzią na HIPEC). Późne wznovy po kilku rzutach chemioterapii także kwalifikują się do tego leczenia pod warunkiem spełnienia ścisłych kryteriów.

– Trzecią grupą pacjentek, bardzo obiecującą, są chore, w przypadku których podczas operacji pierwotnej ze względu na duże zaawansowanie nie jesteśmy w stanie dokonać kompletnego usunięcia masy nowotworu (brak widocznych ognisk w ocenie makroskopowej). Wówczas, po pobraniu wycinków i ustaleniu rozpoznania na podstawie badania histopatologicznego, podajemy chemioterapię neoadjuwantową. Te pacjentki, którą na nią odpowiedzą, kwalifikują się do następczej operacji cytoredukcyjnej, połączonej z HIPEC – zaznacza prof. Beata Śpiewankiewicz.

Wskazuje, że obecnie wyłoniła się czwarta grupa, obejmująca pacjentki, u których w trakcie leczenia guzów jajnika stosowana jest laparoscopia, a zmiany te nieoczekiwanie okazują się być śródoperacyjnie nowotworem złośliwym – w tych sytuacjach uszkodze- **///**

Zapraszamy do lektury
serwisu **Onkologia**
w portalu rynekzdrowia.pl



Serwis dedykujemy onkologom, ordynatorom oddziałów i dyrektorom zarządzającym specjalistycznymi placówkami, również decydentom i politykom zdrowotnym.

Piszą i wypowiadają się dla nas wybitni specjaliści z dziedziny onkologii, m.in.: konsultanci, kierownicy klinik, przedstawiciele Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.

Główna tematyka serwisu:

- prawo w ochronie zdrowia – w zakresie istotnym dla specjalistów z dziedziny onkologii,
- najważniejsze decyzje podejmowane przez Ministerstwo Zdrowia,
- polityka lekowa,
- najnowsze terapie i trendy w onkologii,
- organizacja i finansowanie leczenia onkologicznego.

nie torebki guza prowadzi do rozsięgu śródtrzewnego, co wiąże się z natychmiastowym pogorszeniem rokowania. Dlatego coraz więcej mówi się obecnie, że w takich przypadkach podanie chemioterapii dootrzewnowej w warunkach hipertermii jest zabezpieczeniem dla tych chorych.

– Najistotniejszym elementem warunkującym powodzenie procedury HIPEC jest prawidłowy dobór pacjentek do tej metody. Kwalifikacja musi być zespołowa, jako że w onkologii nie ma miejsca na jednoosobowe decyzje. Nie może się ona odbywać na podstawie samego wyniku badań obrazowych, ale podejmowana być musi w gronie specjalistów: ginekologa onkologa, radiologa, chirurga onkologa, uczestniczących w analizie przebiegu badania spiralnej tomografii komputerowej z kontrastem lub/i badań rezonansu magnetycznego oraz PET/CT (badania te muszą być aktualne, to znaczy wykonane w ciągu miesiąca) – podkreśla prof. Śpiewankiewicz.

Dłuższy czas bez nawrotu choroby

– W naszej klinice wykonanych zostało dotychczas ponad 90 zabiegów HIPEC, wyłonionych po kwalifikacji zespołowej spośród ponad 300 pacjentek. Dodatkowo, już śródoperacyjnie zdyskwalifikowane zostały trzy chore – były to przypadki, w których nie był widoczny w badaniu tomograficznym naciek na kręską jelita – dodaje specjalistka.

Przypomina ponadto, że minęły dwa lata od momentu, kiedy w klinice zaczęto wykonywać HIPEC. – Mamy 20 pacjentek, które przez okres tych dwóch lat obserwujemy. Dwie spośród nich zmarły. Pięć miało wznowę wymagającą leczenia, ale żyją. Natomiast 60% chorych nie ma przez cały ten okres objawów wznowy choroby. Można zatem powiedzieć na pewno, że ta metoda daje przedłużenie czasu wolnego od nawrotu – zwraca uwagę profesor.

Prof. Beata Śpiewankiewicz wyjaśnia, że HIPEC wykonywany jest



PROF. PIOTR RUTKOWSKI,

kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii w Warszawie

Najczęściej stosowanym do perfuzji chemioterapeutykiem jest melfalan. Jest to metoda z wyboru w przypadku rozległych, mnogich zmian o charakterze przerzutów in transit czerniaków zlokalizowanych na kończynie. Wśród jej zalet należy wymienić możliwość zwiększenia stężenia chemioterapeutyku w tkankach perfundowanej kończyny od 10 do nawet 100 razy, w porównaniu z podaniem systemowym.

w Klinice Ginekologii Onkologicznej CO-I metodą zamkniętą: bezpośrednio po zamknięciu powłoki brzusznej pozostawiane są w jamie otrzewnowej cztery dreny oraz termometry, które umożliwiają bezpieczne przeprowadzenie chemioterapii dootrzewnowej i ścisły pomiar temperatury w trakcie zabiegu.

– Niektórzy nazywają tę metodę „cieplą chemią”, ale nie ma to nic wspólnego z podgrzewaniem cytostatyku w pierwszym etapie leczenia – mówi kierownik Kliniki Ginekologii Onkologicznej CO-I.

– Polega on na podawaniu płynów infuzyjnych do jamy otrzewnowej i podnoszeniu temperatury narządów w jej obrębie do 41-42 stopni (temperaturę taką osiąga się zwykle w 30-40 minut). Płyn w objętości 3 l jest perfundowany w ilości 1500 ml na minutę – podajemy do niego cytostatyki, które krążą około godziny. Dawka cytostatyku jest taka

sama jak przy leczeniu systemowym, ale ze względu na hipertermię stężenie cisplatyny, podstawowego leku w ginekologii onkologicznej, jest 30-krotnie wyższe. Następnie rozpoczyna się płukanie jamy otrzewnowej płynem obojętnym, usuwane są termometry i dreny – tłumaczy prof. Śpiewankiewicz.

Decyduje wynik badania histologicznego

Podkreśla, że integralną częścią HIPEC jest kojarzenie go z leczeniem systemowym rozpoczętym około 3 tygodnie po zabiegu.

Takie postępowanie zabezpiecza przed ewentualnym rozwojem choroby w przestrzeni zaotrzewnowej i narządach mięszzowych (drogą układu krwionośnego bądź chłonnego). O liczbie kursów chemioterapii decyduje wynik badania histologicznego uzyskanego po operacji z procedurą HIPEC. //