

Izolovaná perfuze horní končetiny s TNF- α – dvojité kanylace žilního systému

Isolated Perfusion of the Upper Extremity with TNF- α – Double Venous Cannulation

Špaček M.¹, Mitáš P.¹, Vočka M.², Lacina L.³, Hodková G.¹, Špunda R.¹, Kodet O.³, Krajsová I.³, Petruželka L.², Trnka J.^{4,5}, Kubinyi J.⁴, Matějovský Z.⁶, Lambert L.⁷, Lindner J.¹

¹II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

²Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁴Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

⁵Oddělení radiační ochrany, VFN v Praze

⁶Ortopedická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁷Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Izolovaná perfuze končetin s použitím TNF- α a melfalanu (TM-ILP), v kombinaci s následnou kompletní resekcí tumoru, je efektivní metoda léčby u nemocných s neresekovatelným sarkomem měkkých tkání končetin, spojená se záchranou končetiny ve více než 80 % případů. Metoda ILP je indikována též u nemocných s maligním melanomem končetin, s četnými in-tranzitními metastázami. Autoři prezentují technickou variantu kanylace pro mimotělní oběh u vybraných pacientů s postižením horní končetiny. **Soubor pacientů:** Z celkového počtu 55 ILP provedených na našem pracovišti od roku 2009 bylo devět výkonů na horní končetině (v obdobném poměru v indikaci sarkom měkkých tkání (n = 4) i maligní melanom (n = 4 + 1 × reoperace)). Standardní technika kanylace brachiální žíly u malého kompartmentu horní končetiny vzhledem k nižším průtokům v systému a relativně velké ploše vzhledem k hmotnosti přináší obtíže s nedostatečným a déle trvajícím ohřátím perfundovaného kompartmentu horní končetiny. Jednoduchá technika „Y“ kanylace žilního systému cestou hluboké brachiální žíly a současně povrchního systému cestou v. basilica přináší až o 20 % vyšší minutový průtok v systému mimotělního oběhu, rychlejší ohřátí horní končetiny a stabilní teplotní prostředí po celou dobu ILP horní končetiny, což je základní podmínkou úspěchu léčby. **Závěr:** Uvedená technika se vzhledem ke svým přednostem stala na našem pracovišti standardní při ILP horní končetiny.

Klíčová slova

izolovaná perfuze končetiny – maligní melanom – sarkom měkkých tkání – horní končetina – mimotělní oběh

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Miroslav Špaček, Ph.D.

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
120 00 Praha
e-mail: mirekspacek@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 1. 2017

Přijato/Accepted: 15. 1. 2017

doi: 10.14735/amko2017213

Summary

Background: The authors present a technical variation of the standard cannulation for cardiopulmonary bypass perfusion during hyperthermic isolated limb perfusion (ILP) procedures in selected patients with unresectable soft tissue sarcoma or malignant melanoma. **Patients:** Of 55 ILP procedures performed at our institution since the procedure was established in 2009, nine were performed at the upper extremity. Standard single venous cannulation was used in five cases, and extended, double venous cannulation in the last four. The standard technique for brachial vein cannulation in a small compartment of the upper extremity entails a problematic and longer perfusion of the upper extremity. This is due to the lower flow rate in the venous system and relatively large surface area with respect to weight. We present a simple technique based on a "Y" cannulation of the venous system via the deep brachial vein and superficial venous system via the basilic vein, delivering a 20% increase in flow rate in the extracorporeal circulation. Faster heating of the upper extremity and a stable thermal environment throughout upper-extremity ILP are essential for successful treatment. **Conclusion:** Extended technique of venous cannulation for extracorporeal circulation setting, due to their advantages, became standard in the upper limb ILP procedure at our institution.

Key words

isolated limb perfusion – malignant melanoma – soft tissue sarcoma – upper limb – extracorporeal circulation

Úvod

Izolovaná perfuze končetiny (isolated limb perfusion – ILP) využívá terapeutických účinků hypertermie v ohraničeném kompartmentu končetiny spolu s působením mnohonásobně vyšší koncentrace cytostatika, než by bylo možné dosáhnout v rámci systémové chemoterapie. Metodu uvedli do klinické praxe Creech a Kremenz v roce 1956 u pacientů s nerezekovatelným sarkomem měkkých tkání nebo melanomem lokalizovaným na končetině [1]. V průběhu 50leté historie metody bylo testováno podání řady látek pomocí ILP [2–4]. Zlatým standardem se stala hypertermická perfuze končetiny s použitím melfalanu (Alkeran, Aspen Pharma, Irsko), od druhé poloviny 90. let 20. století též v kombinaci s tasonerminem (tumor nekrotizující faktor – TNF- α 1a, Beromun[®], Boehringer Ingelheim, Německo) [5,6]. Účinnost této kombinace byla prokázána u senzitivních sarkomů měkkých tkání končetin a u pacientů s tzv. bulky disease postižením končetiny maligním melanomem [7,8]. Přípravek Beromun je produkován rekombinantní technologií prostřednictvím bakterií *E. Coli* a patří do skupiny imunostimulancií.

Charakteristika a působení TNF- α

TNF- α je pleiotropní cytokin. Molekulu poprvé izoloval v roce 1975 Carswell a pro svou schopnost indukovat nekrózu buněk sarkomu byl působelem nazván tumor nekrotizující faktor. Strukturně je TNF- α homotrimerický protein, aminokyselinový řetězec je složen ze

157 reziduí. Prekurzorová molekula (27 kDa) je vázána na buněčnou membránu a následně po odštěpení vzniká definitivní molekula (17 kDa), která může být secernována. Přechod z inaktivní proformy na aktivní formu zajišťuje enzym konvertující TNF- α (TACE). Aktivovaná molekula se dále váže na specifické receptory TNFR-p55 (TNFR-1, CD120a) a TNFR-p75 (TNFR-2, CD120b). TNFR-1 sice vykazuje nižší aviditu vazby TNF- α , je ale přítomen na všech somatických buňkách, a proto je mu připisována většina biologických účinků TNF- α . TNFR-2 váže TNF- α silněji, ale je exprimován jen na buňkách imunitního systému a endotelu. Aktivovat receptor je schopna i membránově vázaná solubilní molekula. Transmembránový receptor je za normálních okolností sekvestrován v Golgiho aparátu uvnitř buňky, v případě stimulace je pak externalizován na povrch cytoplazmatické membrány buňky.

Superrodina TNF účinně reguluje řadu signálních buněčných drah [9]. Jako klíčový se jeví především nukleární faktor B (NF- κ B), mechanismus působení však není doposud přesně popsán. Funkce TNF- α a příbuzných cytokinů jsou neobyčejně široké, ovlivňují většinu tkání lidského organismu. V některých případech je nápadná divergence funkcí v závislosti na situaci organismu. Prolongovaná stimulace TNF- α vede k celkové kachexii organismu, proto je historicky užíváno synonymum kachexin. TNF- α může stimulovat proliferaci polymorfonukleárů během zánětlivé odpovědi, stejně tak ale za jistých okol-

ností může přispívat k indukci jejich apoptózy. Při stimulaci buňky tímto cytokinem dochází k odpoutání konstitutivně vázaného inhibitoru SODD (silencer of death domain) a následně interakci mezi TNFR-1 a TRADD (TNFR1-associated death domain protein) [10]. Další kroky kaskády vedou k aktivaci kaspázy-8 a k apoptóze buňky. Produkce TNF- α je schopno více typů buněk. Za jeho významný zdroj v lidském těle jsou považovány zejména makrofágy, ale i lymfocyty a NK buňky. TNF- α vznikající po stimulaci makrofágů lipopolysacharidem sehrává významnou úlohu např. při septické reakci na bakteriální patogeny. Role TNF je prokázána v celé řadě dalších patologických pochodů.

Tasonermin působí na cílovou tkáň jak přímým, tak i nepřímým mechanismem. Přípravek má výrazný účinek na proliferaci aktivovaných B a T lymfocytů vč. cytotoxických T lymfocytů, které se účastní likvidace nádorových buněk a vedou k aktivaci granulocytů a zesílení fagocytární odpovědi [5]. Lék moduluje produkci dalších cytokinů s protinádorovým účinkem [4]. Tasonermin dále modifikuje expresi sekretorických proteinů a buněčných epitopů, což společně s indukci zánětlivé odpovědi vede k prokoagulačnímu stavu a vzniku mikrovaskulárních trombóz specificky v nádorové tkáni. Lék podstatně zvyšuje vychytávání melfalanu selektivně v nádorové tkáni a umožňuje tak maximalizovat jeho selektivní účinek. Synergie kombinace tasonerminu s melfalanem při hypertermii zvyšuje účinnost léčby ILP, zatímco samotné použití TNF- α efektivitu léčby nezvyšuje [7].

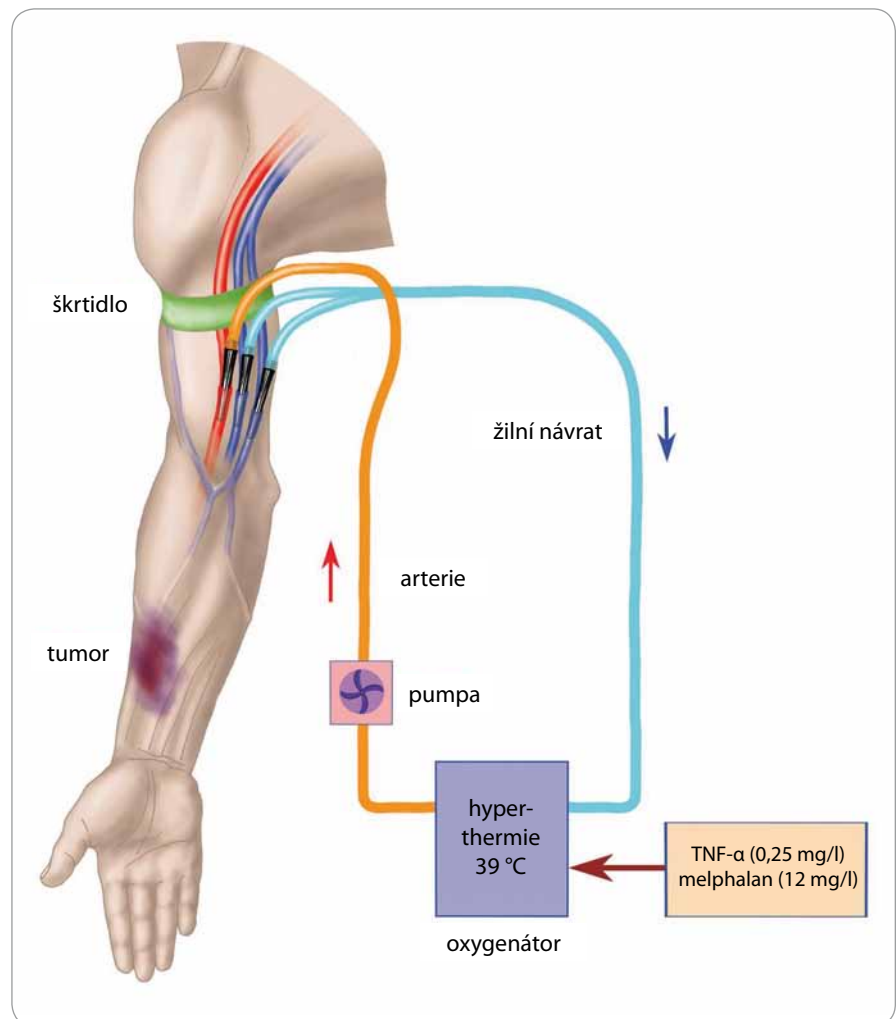
Technika provedení ILP

Technické provedení hypertermické ILP obecně spočívá v preparaci cév dané lokality a následné kanylaci pro zajištění lokálního mimotělního oběhu. Volba místa kanylace závisí na lokalizaci a cévním zásobením nádoru a event. metastáz. Na horní končetině nejčastěji kanylujeme brachiální, event. axilární cévy z krátké, kosmeticky příznivé kožní incize. Současně preparujeme v. basilica, která se průsvitem často vyrovná hluboké brachiální žíle a dle našich zkušeností umožňuje zvýšení minutového průtoku až o 20 % (obr. 1). Při ILP dolních končetin se s problémem nedostatečného průtoku a stability teploty při správné poloze žilní kanyly ve v. femoralis nesetkáváme.

Kanylace zvolených tepen a žil se provádí z příčné tomie cévy asi v rozsahu poloviny jejich obvodu. Centrálně jsou hlavní cévy při plné heparinizaci dočasně uzavřeny svorkami. Součástí přístroje pro mimotělní oběh je oxygenátor zajišťující výměnu plynů, aby se minimalizovalo riziko hypoxie končetiny po dobu její perfuze. Izolace kolaterál se provádí naložením a utažením dvou Esmarchových škrtidel nebo pneumatického turniketu proximálně od perfundované oblasti. Pokud není tumorem postižena vlastní ruka nebo chodidlo, měly by být chráněny bandáží podle Esmarcha (expulzní bandáž) z důvodu ochrany Vater-Paciniho tělísek. I tuto bandáž nakládáme až po celkové heparinizaci pacienta z důvodu prevence trombóz v cévním řečišti ruky, resp. chodidla.

Výměník tepla zajišťuje potřebné ohřátí roztoku tak, aby cílová teplota tkání dosahovala 39 °C. Monitorování cílové teploty je průběžně zajišťováno senzory svalového a podkožního teplotoměru. Lokální hypertermii napomáhá uložení končetiny do sterilní vodní podložky. Standardní doba ohřevu končetiny je kolem 30 min.

Po dosažení cílové teploty tkání (38–39 °C) je do perfuzátu přidán tasonermin. Perfuzát cirkuluje v kompartmentu končetiny po dobu 10 min a *de facto* slouží ke zvýšení citlivosti cílové tkáně k cytostatickým účinkům melfalanu. Dávkování tasonerminu je standardizováno. Ve starších léčebných schématech byla při perfuzi dolní konče-



Obr. 1. Schéma kanylace pro mimotělní oběh při ILP horní končetiny.

Tepenná linka cestou arteria brachialis, žilní návrat zajištěn kanylací vena basilica a vena brachialis. Centrálně škrtidlo, spolu s centrálním uzávěrem velkých cév, minimalizuje únik perfuzátu do systémového oběhu během výkonu.

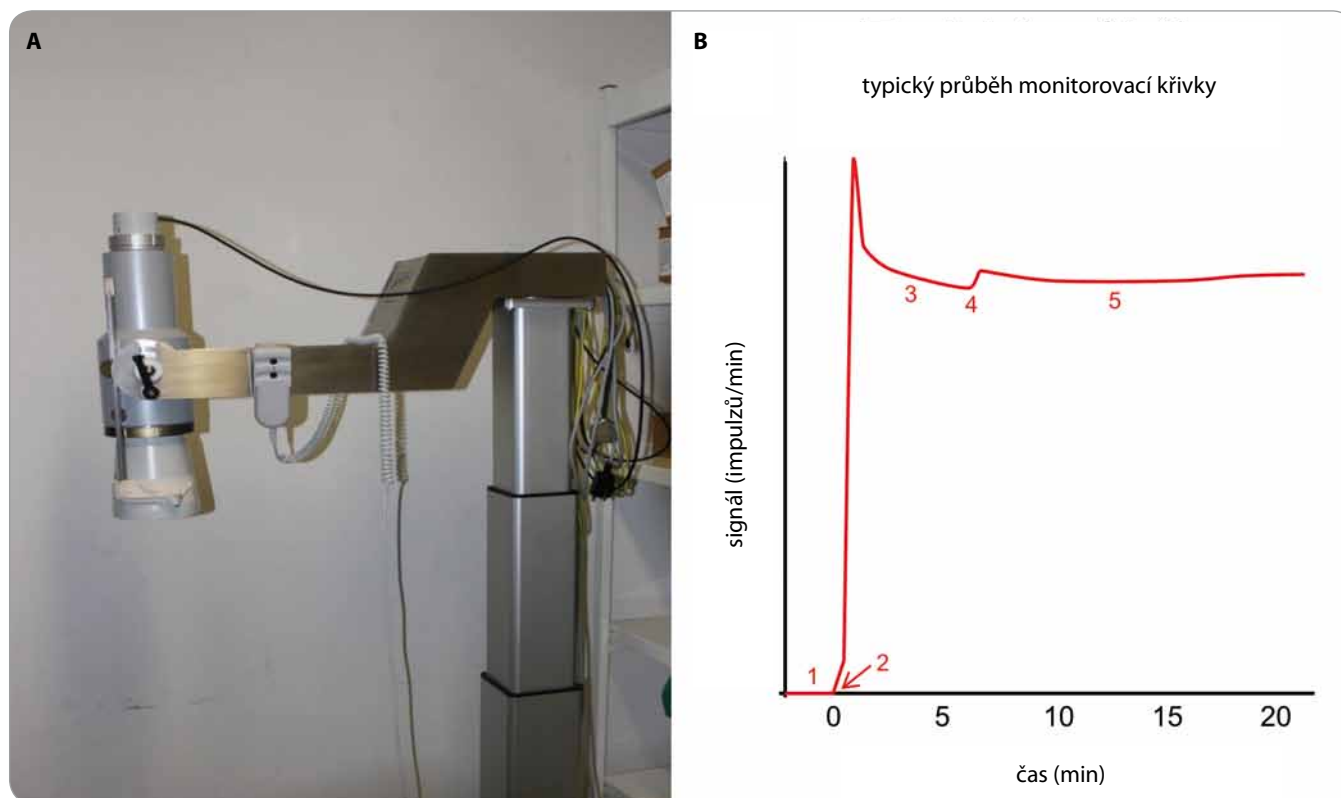
tiny aplikována dávka 3–4 mg (high-dose TNF), při perfuzi horní končetiny dávka 3 mg. Novější schémata snižovala dávku tasonerminu na 2 mg (low-dose TNF), nedoporučuje se však podávat dávku nižší než 0,25 mg/l perfundovaného objemu končetiny. Vyšší dávka je spojena s vyšší četností kompletní odpovědi.

Následně je mírně zvýšena teplota perfuzátu (39–40 °C), přidán roztok cytostatika (melfalan) v množství, které závisí na objemu končetiny. Standardně podáváme 12 mg/l objemu horní končetiny (resp. 10 mg/l objemu dolní končetiny). Objem končetiny je možno stanovit několika metodami, nejběžněji výpočtem objemu válcových segmentů. Pločas rozpadu cytostatika je krátký, proto se jeho

příprava zahajuje současně se zahájením perfuze. Hlavním faktorem určujícím eliminační poločas u pacientů je spontánní degradace spíše než metabolizace. Doba perfuze s cytostatikem je 90 min, a to za dodržení dosažené teploty. Na závěr jsou do arteriální linky přidány 2 l izotonického roztoku k vymytí perfuzátu. Ten je likvidován dle zásad práce s biologickým materiálem a cytostatiky. Po dekanylaci provedeme příčnou suturu arteriotomie a venotomií, event. s jejich rekonstrukcí.

Bezpečnost ILP

Základní podmínkou bezpečnosti ILP při použití tasonerminu je peroperační monitorování úniku perfuzátu z končetiny do systémového oběhu. Krev systémo-



Obr. 2. Scintilační kamera (A) a typický průběh monitorovací křivky (B).

1 – měření pozadí, 2 – aplikace radiofarmaka do systémového oběhu, 3 – homogenizace aktivity v krvi se stabilizací signálu, 4 – aplikace radiofarmaka do perfuzního oběhu s mírným skokovým zvýšením signálu, 5 – perfuze končetiny při konstantním signálu

vého oběhu, stejně jako perfuzát (oběh v kompartmentu končetiny a systému hadic mimotělního oběhu), jsou označeny vypočteným množstvím radiofarmaka na bázi albuminu značeného ^{99m}Tc , avšak v řádově rozdílné koncentraci. Pomocí scintilační sondy (s krystalem na bázi jodidu sodného s příměsí thalia) směřované nad prekordium se sleduje aktivita v systémovém oběhu, která by měla být v ideálním případě konstantní (obr. 2) [11]. Případný únik perfuzátu je charakterizován nárůstem aktivity v prekordiu. Je běžné, že během perfuze dochází k mírnému průniku tekutiny z oběhu izolovaného kompartmentu končetiny do oběhu systémového (např. krevním oběhem dlouhých kostí). Na základě hodnoty rostoucího systémového pozadí lze snadno výpočtem odhadnout aktuální únik i očekávaný celkový únik na konci perfuze. Za předpokladu, že se do kolaterálního oběhu aplikovalo 10x více aktivity a že objem izolovaného kompartmentu končetiny je mnohem menší než objem systémového oběhu,

je maximální dovolený nárůst systémového pozadí roven přesně 2,0, což odpovídá maximálně tolerovanému 10% úniku perfuzátu do systémového oběhu. Reálně je však hodnota úniku během operace menší, ve většině případů mezi 1 a 3 %. Celý řetězec monitoringu je zatížen řadou náhodných i systematických chyb a je třeba uvažovat interval spolehlivosti úniku min. ± 1 procentní bod v okolí odhadované hodnoty. Dále je třeba vést v patrnosti, že tímto postupem se *de facto* monitoruje pouze koncentrace radiofarmaka s předpokladem, že radiofarmakum z kolaterálního oběhu se distribuuje stejně jako účinná látka. Radiační zátěž personálu je vzhledem k malému množství ^{99m}Tc značeného radiofarmaka a nízké frekvenci zákroku prakticky zanedbatelná. Radiační zátěž pacienta je rovněž zanedbatelná.

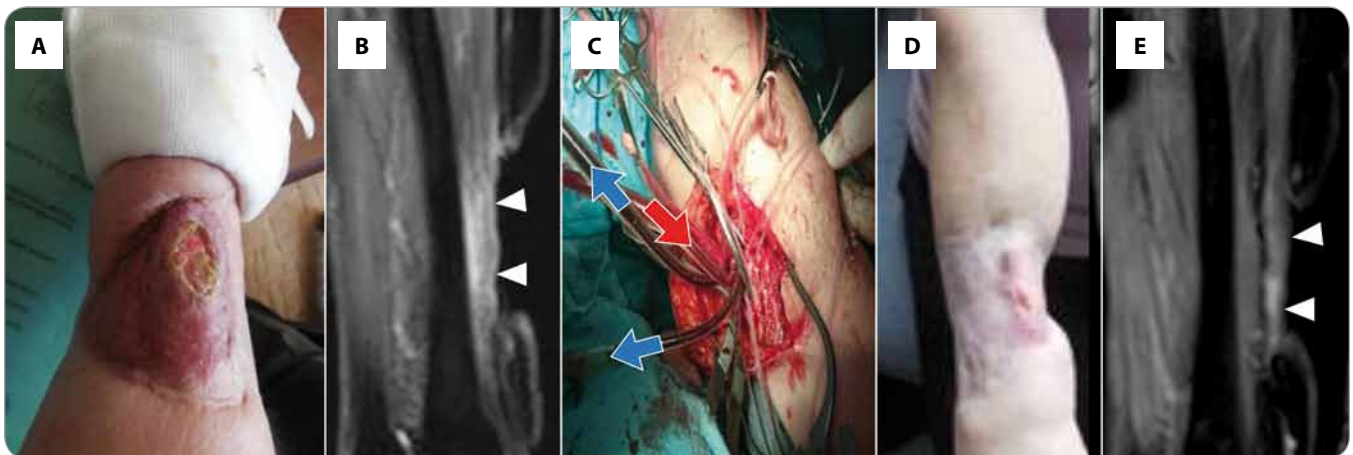
Ilustrační kazuistiky

Z celkového počtu 55 ILP uskutečněných na našem pracovišti od roku 2009 bylo na horní končetině provedeno devět

výkonů. Pacienti se sarkomem měkkých tkání ($n = 4$) tvoří prakticky stejný počet jako pacienti s maligním melanomem horní končetiny ($n = 4 + 1 \times$ reoperace). Pro ilustraci uvádíme případy tří pacientů.

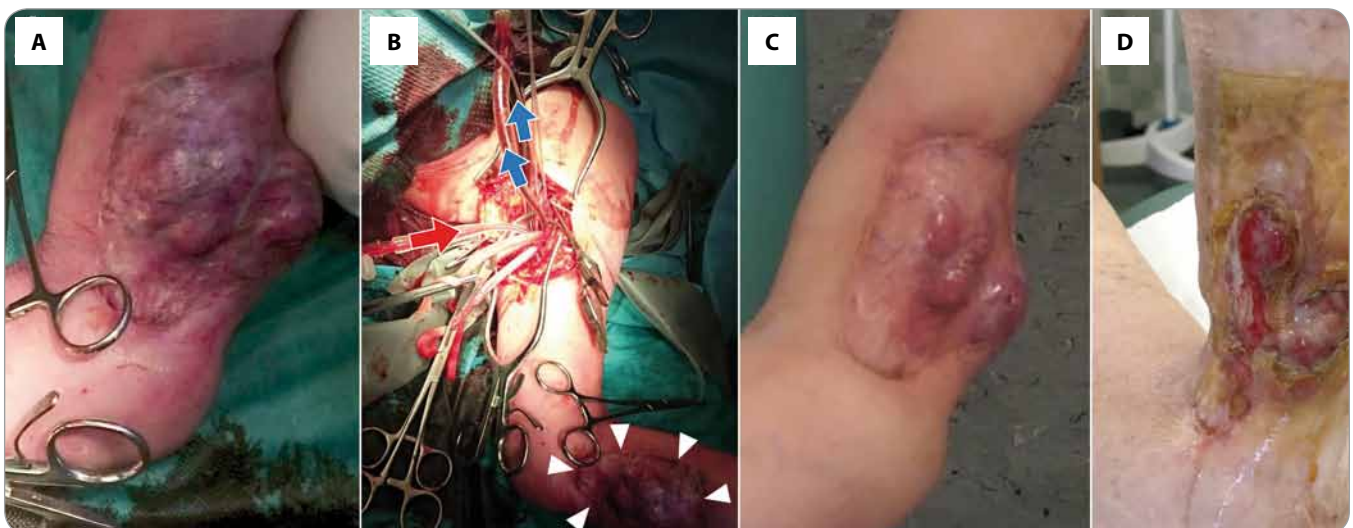
Kazuistika I

U 66leté pacientky s recidivujícím pleomorfním nediferencovaným sarkomem na předloktí pravé horní končetiny po opakovaných resekcích výkonech v průběhu posledních 5 let, která byla indikována k amputaci horní končetiny, jsme provedli ILP jako alternativní výkon požadovaný pacientkou. Před operací byla velikost recidivy tumoru 4×8 cm (viz MRI nález). Jednalo se o plošný tumor, terén předloktí modifikován několika resekcemi výkony, které byly provedeny od roku 2011, vč. plastiky defektu na předloktí. Lokální nález a MRI vyšetření shodně ukázaly úplnou regresí nálezu 3 měsíce po výkonu (obr. 3), následně je nemocná tč. sledována 6 měsíců po operaci v dobrém stavu.



Obr. 3. U 66leté pacientky s recidivujícím pleomorfním nediferencovaným sarkomem na předloktí pravé horní končetiny, která byla původně indikována k amputaci horní končetiny, jsme provedli ILP.

Předoperační fotografie (A) a MRI vyšetření (B), peroperační fotografie (C) se zobrazením dvou žilních kanyl (modré šipky) a jedné tepenné kanyly (červená šipka), fotografie (D) a MRI vyšetření (E) 3 měsíce po výkonu ukazující regresí nálezu.



Obr. 4. Pacientka s diagnózou pleomorfního nediferencovaného sarkomu (G III, pT1b M0 N0) předloktí levé horní končetiny, která odmítla amputaci, podstoupila paliativní ILP.

Po 2 měsících od výkonu došlo k částečné regresí a byla provedena lokální resekce reziduálního nádoru. Peroperační fotografie (A), fotografie 2 měsíce po výkonu ukazující regresí nádoru (B), fotografie lokálního nálezu po resekci reziduálního nádoru (C).

Kazuistika II

Druhá pacientka s diagnózou pleomorfního nediferencovaného sarkomu (G III, pT1b M0 N0) předloktí levé horní končetiny, která odmítla amputaci, byla indikována k paliativní ILP (obr. 4). Po 2 měsících od výkonu došlo k částečné regresí a byla provedena lokální resekce reziduálního nádoru.

Kazuistika III

U 89letého pacienta s asi roční anamnézou mokřavého nehojícího se ložiska v oblasti distálního článku palce pravé

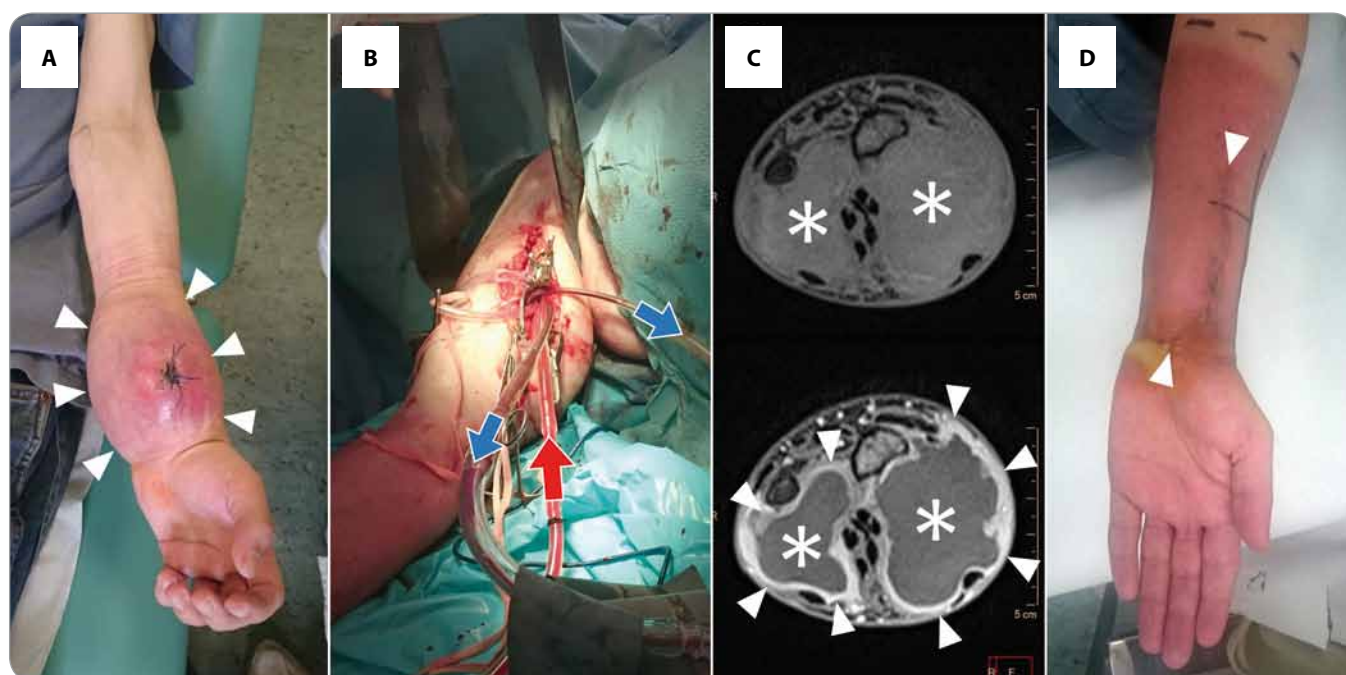
horní končetiny byl diagnostikován akrolentiginózní maligní melanom. Po amputaci palce byl tumor definitivně hodnocen jako Breslow 3,4 mm, Clark IV, s ulcerací, bez známek regrese. V pravé axile byla zastižena jedna sentinelová uzlina, která byla hodnocena jako pozitivní, ostatních sedm uzlin nebylo nádorem infiltrováno, proto s ohledem na věk pacienta nebylo přikročeno k radikální exenteraci. Po 6 měsících od amputace byl zaznamenán výsev mnohočetných intranzitních kožních metastáz (obr. 5). Molekulárně biologickými metodami

nebyla prokázána v nádoru mutace *BRAF* v kodonu 600 a 601, u pacienta tedy byla zvažována systémová chemoterapie. Vzhledem k věku, komorbiditám a současně i v soulasu s přáním pacienta byla provedena ILP. Po provedeném výkonu došlo k rychlému oploštění mnohočetných intranzitních metastáz, paradoxně došlo ale i k jejich barevnému zvýraznění. Histologicky ve vyšetřené následně excizi z těchto černých makul však byl zastižen pouze nepříznačný obraz regresivní změny, slučitelný s klinicky zvažovanou regresí melanocytární léze, jejíž



Obr. 5. Pacient, 89 let, s lokálně pokročilým melanomem palce pravé ruky.

Pacient podstoupil amputaci palce – primární nádor (A), foto po zhojení pahýlu (B), s nálezem výsevu četných in-tranzitních metastáz na horní končetině. Stav po provedení ILP pravé horní končetiny, klinický obraz regrese s makulozními reziduálními pigmentacemi (C). V bioptickém preparátu (D) je patrný histologický obraz regrese s početnými melanofágy, ale bez zastižení nádorových struktur.



Obr. 6. Pacient, 25 let, s rhabdomyosarkomem na distálním předloktí (A).

Pacient podstoupil ILP (B, peroperační foto). Na kontrolním MRI vyšetření (C, nativní a postkontrastní T1 vážené obrazy) 5 týdnů je patrná kolikvace centrální části nádoru (*) a sycení jeho pouzdra (šipky). Následně provedena extirpace reziduálního nádoru a zahájena radioterapie (D).

reziduální struktury však nebyly zastiženy ani s použitím imunohistochemického vyšetření. V průběhu následujících 18 měsíců u většiny regredovaných ložisek přetrvával tento zcela plošný makulozní charakter, pouze v ojedinělém případě byla patrná růstová aktivita. Tato sporadická aktivní zóna byla excidována, histologicky byl nález slučitelný

s metastázou melanomu do kůže. Ani při opakovaných PET/CT vyšetřeních však nebyla prokázána generalizace onemocnění. V tomto případě byla dosažena jednorázovým výkonem ILP u pacienta ve vysokém věku velmi dobrá kontrola onemocnění bez potřeby následné další onkologické léčby. Bylo současně dosaženo maximálního udržení kvality života

pacienta, uchování kompetence a současně byla minimalizována i nutnost hospitalizační péče.

Kazuistika IV

Pacient, 25 let, s roční anamnézou progresující rezistence na volární straně levého distálního předloktí se bál amputace, a proto navštívil lékaře až poté, co

nemohl používat myš při práci grafika. Histologicky byl ověřen vřetenobuněčný rhabdomyosarkom G3. Pro odmítnutí ablativního výkonu byla na onko-týmu zvažena, vzhledem k příznivé histologické diagnóze, možnost kombinované terapie s využitím ILP. Pacient absolvoval čtyři třídní cykly HD ifosfamid + doxorubicin + etoposid v intervalech 3 týdnů. Následně byl referován k provedení ILP s TNF- α na levé horní končetině. Poté byl podán ještě 5. cyklus stejné chemoterapie, po kterém následovala, v důsledku výrazného zmenšení nádoru, široká, ale v oblasti interoseální membrány jen intralezionální totální exstirpace nádoru, který histologicky vykazoval 10% vitalitu a na několika místech dosahoval až k hranici resekce. Z tohoto důvodu následovala ještě adjuvantní radioterapie 60 Gy (obr. 6). V současné době je pacient 8 měsíců od zahájení léčby bez známek onemocnění, jen s minimálním omezením supinace, volární a dorzální flexe, pracuje a opět hraje na kytaru. Tato kazuistika je příkladem alternativní indikace ILP v rámci komplexní onkologické péče, kdy pacient jednoznačně odmítá ablativní výkon a má příznivou chemo- a radiosenzitivní histologickou diagnózu, u které lze předpokládat příznivou odpověď na chemoterapii potencovanou ILP. Přes všechny tyto faktory však byla u uvedeného pacienta dosažena jen 90% a nikoli 100% histologická odpověď. Z tohoto důvodu by bylo chybné se domnívat, že kombinace jen chemoterapie s ILP, bez chirurgické a radiační léčby, bude dostatečnou pro dosažení dlouhodobé či trvalé lokální remise sarkomů měkkých tkání.

Závěr

Hypertermická ILP s použitím kombinace tasonerminu (TNF-1 α) a melfalanu

rozšiřuje terapeutické možnosti u lokálně neresekovatelných nebo obtížně resekovatelných sarkomů měkkých tkání končetin u pacientů, kteří by jinak podstoupili amputaci končetiny. V ČR je indikace k léčbě stanovena v rámci doporučení Modré knihy České onkologické společnosti ČLS JEP. Všeobecně přijímaná je indikace k této léčbě u vybraných pacientů s maligním melanomem, s četnými intrazitními metastázami, které jsou omezené na končetinu. Pracoviště Všeobecné fakultní nemocnice, podílející se na léčbě nemocných pacientů, byla certifikována pro použití TNF- α v rámci ILP končetin v roce 2011. Zatím chybí standardní úhradový mechanismus. Hypertermická ILP by měla být prováděna ve specializovaných centrech s funkčním mezioborovým týmem.

Vzhledem k relativně malé hmotnosti horní končetiny a jejímu většímu povrchu dochází k výraznějším tepelným ztrátám jak ze samotné končetiny, tak i z přírodních a odvodných hadic systému pro mimotělní oběh. Technika současné kanylace povrchního i hlubokého žilního systému horní končetiny zlepšuje drenáž, přináší vyšší minutový průtok přístrojem pro mimotělní oběh, který umožňuje při standardním teplotním gradientu ve výměníku tepla rychlejší ohřátí končetiny (resp. perfuzátu v kompartmentu) a spolehlivě udržet stabilní teplotní prostředí s předpokládaným zlepšením synergického působení teploty, TNF- α a lokálně vysoké koncentrace melfalanu k dosažení maximálního léčebného účinku.

Poděkování

Autoři děkují Mgr. Janu Kacvinskému z Anatomického ústavu 1. LF UK v Praze za zhotovení grafického sché-

matu principu metody. Děkujeme též za poskytnutí MRI dokumentace Radiodiagnostické klinice Nemocnice Na Bulovce v Praze a pracovišti Dr. Magnet, s.r.o., Bratislava, SK.

Literatura

1. Creech O, Kremenz ET, Ryan RF et al. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958; 148(4): 616–632.
2. Kooops HS, Garbe C, Hohenberger P. Is isolated limb perfusion of metastatic malignant melanoma of the extremity worthwhile? *Eur J Cancer* 1996; 32A(10): 1633–1640.
3. Kremenz ET, Carter RD, Sutherland CM et al. Regional chemotherapy for melanoma. A 35-year experience. *Ann Surg* 1994; 220(4): 520–535.
4. Fraker DL, Alexander HR, Ross M et al. A phase III trial of isolated limb perfusion for extremity melanoma comparing melphalan alone versus melphalan plus tumor necrosis factor (TNF) plus interferon-gamma (IFN). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002: 8.
5. Eggermont AM, Schraffordt Kooops H, Klausner JM et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996; 224(6): 756–765.
6. Špaček M, Petruželka L, Laciná L et al. Tasonermin jako součást izolované perfuze končetin. [online]. *Farmakoterapie* 2011; 5. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/farmakoterapie-clanek/tasonermin-jako-soucast-izolovane-perfuzekoncetin-36816>.
7. Taeger G, Grabellus F, Podleska LE et al. Effectiveness of regional chemotherapy with TNF-alpha/melphalan in advanced soft tissue sarcoma of the extremities. *Int J Hyperthermia* 2008; 24(3): 193–203. doi: 10.1080/02656730701868387.
8. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010; 15(4): 416–427. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0325.
9. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(1): 11–22.
10. Wu Y, Zhou BP. TNF-alpha/NF-kappaB/Snail pathway in cancer cell migration and invasion. *Br J Cancer* 2010; 102(4): 639–644. doi: 10.1038/sj.bjc.6605530.
11. Trnka J, Špaček M, Šírová V et al. Hypertermická izolovaná perfuze končetin v kombinaci s tasonerminem – technika monitorování úniku perfuzátu. *Klin Onkol* 2016; 29(5): 375–379. doi: 10.14735/amko2016375.
12. Kroon HM, Moncrieff M, Kam PC et al. Outcomes following isolated limb infusion for melanoma. A 14-year experience. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(11): 3003–3013. doi: 10.1245/s10434-008-9954-6.