

Neoadjuvantní užití hypertermické izolované perfuze končetiny v léčbě nediferencovaného vřetenobuněčného sarkomu dolní končetiny s dosažením kompletní patologické odpovědi

Neoadjuvant Hypertermic Isolated Limb Perfusion in Treatment of Undifferentiated Spindle Cell Sarcoma of Lower Limb with Achieved Complete Pathologic Response

Vočka M.¹, Špaček M.², Matějovský Z.³, Trnka J.⁴, Hodková G.², Skibová D.⁴, Zogala D.⁴, Lindner J.², Petruželka L.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

² II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

³ Ortopedická klinika 1. LF UK a Nemocnice na Bulovce, Praha

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

Souhrn

Východiska: Hypertermická izolovaná perfuze končetiny využívá terapeutických účinků hypertermie v ohraničeném kompartmentu končetiny spolu s působením mnohonásobně vyšší koncentrace cytostatika, než by bylo možné dosáhnout v rámci systémové chemoterapie. Zlatým standardem se stal melfalan (Alkeran) v kombinaci s tasonerminem (Beromun, tumor nekrotizující faktor alfa). Účinnost této kombinace byla prokázána u sarkomů měkkých tkání končetin a u pacientů s tzv. bulky disease postižením končetiny maligním melanomem. **Případ:** Popisujeme případ 65leté pacientky s nediferencovaným vřetenobuněčným sarkomem levého lýtka léčené multidisciplinárním týmem na II. chirurgické klinice kardiovaskulární chirurgie a na Onkologické klinice VFN v Praze a na Ortopedické klinice Nemocnice na Bulovce s cílem zachování končetiny i přes vstupně pokročilé onemocnění. Pacientce byla provedena hypertermická izolovaná perfuze končetiny s tasonerminem a melfalanem s částečnou odpovědí dle vyšetření magnetickou rezonancí. Následně byla provedena široká excize s nálezem kompletní patologické remise dle histologického vyšetření se současným zachováním plně funkční končetiny. Pacientka je dále dispenzarizovaná bez známek recidivy. **Závěr:** Hypertermická izolovaná perfuze končetiny s tasonerminem a melfalanem představuje důležitou součást multimodálního přístupu v léčbě končetinových sarkomů s vysokým procentem odpovědí, které zvyšují procento končetinu zachovávajících resekcí. Tato možnost by měla být multidisciplinárním týmem zvažována vždy u pacientů s lokalizovanými končetinovými sarkomy a měla by být prováděna ve specializovaných centrech se zkušenostmi s tímto postupem.

Klíčová slova

hypertermická izolovaná perfuze – sarkom měkkých tkání – dolní končetina – kompletní remise – tasonermin

Tato práce byla podpořena projektem Progres Q28-LF1.

This work was supported by project Progres Q28-LF1.

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. Michal Vočka
Onkologická klinika
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: michal.vočka@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 3. 2019

Přijato/Accepted: 3. 3. 2019

doi: 10.14735/amko2019211

Summary

Background: Hyperthermic isolated limb perfusion uses therapeutic effect of hyperthermia in the bounded compartment of the limb together with increased concentration of chemotherapy effect than what would be achieved in systemic application. Gold standard was melphalan (Alkeran) in combination with tasonermin (Beromun, tumor necrosis factor alpha). The efficacy of this combination has been demonstrated in limb soft tissue sarcomas and in patients with limb isolated bulky disease of malignant melanoma. **Case:** We describe a case of a 65-year-old female patient with undifferentiated spindle-cell sarcoma treated by a multidisciplinary team at the 2nd Surgical Clinic of Cardiovascular Surgery and Clinic of Oncology General University Hospital in Prague and at the Department of Orthopaedics Na Bulovce Hospital with the aim of preserving the limb despite the advanced disease. The patient underwent hyperthermic isolated limb perfusion with tasonermin and melphalan with partial response on magnetic resonance imaging. Subsequent wide resection was done with complete pathological remission according to histological examination maintaining a fully functional limb. The patient is followed without signs of recurrence. **Conclusion:** Hyperthermic isolated limb perfusion with tasonermin and melphalan is an important part of a multimodal approach in the treatment of extremity sarcomas with a high percentage of responses that increase the percentage of limbs retaining resections. Multidisciplinary team should consider this option in patients with localized limb sarcomas and should be performed in specialized centers with experience in this procedure.

Key words

hyperthermic isolated perfusion – soft tissue sarcoma – lower limb – complete remission – tasonermin

Úvod

Hypertermická 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.

První výsledky léčby hypertermickou končetinovou perfuzí poprvé publikoval Creech et al v roce 1958 [1]. V průběhu dalších let byla testována řada cytostatik pro podání pomocí ILP. Zlatým standardem se stal melfalan (Alkeran) v kombinaci s tasonerminem (Beromun, tumor nekrotizující faktor alfa – TNF- α) [2]. Účinnost této kombinace byla prokázána u senzitivních sarkomů měkkých tkání končetin a u pacientů s tzv. bulky disease postižením končetiny maligním melanomem [3,4].

Melfalan, poprvé syntetizovaný v roce 1953, je bifunkční alkylační činidlo se schopností alkylovat dvě guaninové báze v řetězci DNA. Vytvoří se tak pevná příčná vazba, která zabrání oddělení řetězců při replikaci DNA, čímž se zastaví buněčné dělení [5,6].

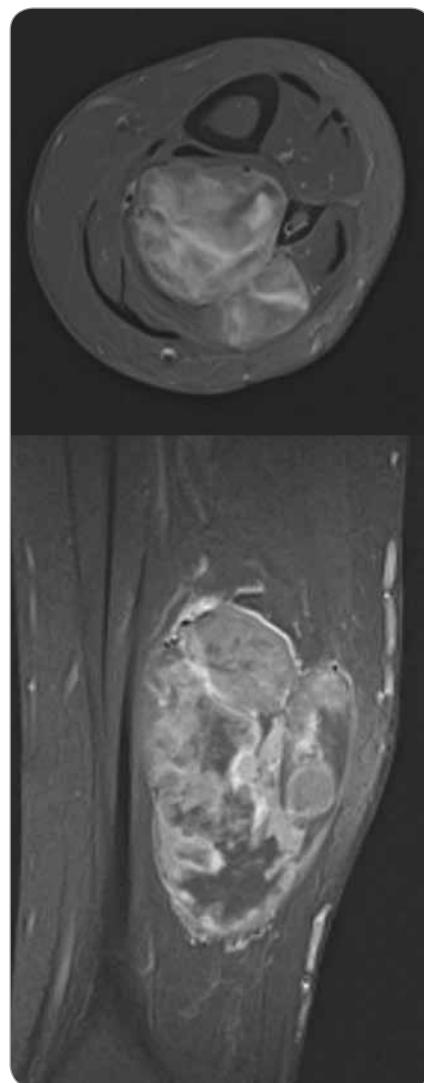
TNF- α je pleiotropní cytokin, poprvé izolovaný v roce 1975, který byl pro svou schopnost indukovat nekrózu buněk sarkomu nazván tumor nekrotizující faktor [7]. Tasonermin (rekombinantní TNF- α) působí na cílovou tkáň přímo i nepřímo. Přípravek má výrazný účinek na proliferaci aktivovaných B i T lymfocytů vč. cytotoxických a vede k akti-

vaci granulocytů a zesílení fagocytární odpovědi [8] a zároveň moduluje produkci protinádorově působících cytokinů [9]. Tasonermin 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 [4,10].

Od roku 2009 byla ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) v Praze provedena ILP u více než 60 pacientů (u některých i opakovaně) s dobrými výsledky stran tolerance i výsledků terapie [11]. Základní podmínkou bezpečnosti ILP při použití tasonerminu je peroperační monitorování úniku perfuzátu z končetiny do systémového oběhu [12].

Kazuistika

Pacientka ve věku 65 let, léčená dlouhodobě pro astma bronchiale a hypofunkci štítné žlázy, byla vyšetřována praktickým lékařem pro hubnutí a únavu v červnu 2016. Nález byl uzavřen jako borelióza a pacientka byla léčena antibiotiky (Doxycybenem). V průběhu terapie v červenci 2016 zakopla a v oblasti kotníku vlevo se objevila malá kulovitá rezistence, která byla opakovaně vyšetřena se závěrem benigní léze. V březnu 2017 se ložisko mírně zvětšilo, byl proveden ultrazvuk a následoval pokus o odsátí domnělého hematomu. Rezistence nad zevním kotníkem se s odstupem cca 3 měsíců začala zvětšovat a v září 2017 bolet.



Obr. 1. Magnetická rezonance sarkomu v laterální části bérce nad zevním kotníkem – vyšetření před hypertermickou izolovanou perfuzí končetiny (leden 2018).

V lednu 2018 byla vyšetřena v Kolíně, kde byla provedena magnetická rezonance s nálezem suspektního sarkomu o rozměrech 80 × 45 × 38 mm na laterální straně bérce nad zevním kotníkem (obr. 1). Pacientka byla následně odeslána k rozhodnutí o dalším postupu na Ortopedickou kliniku Nemocnice na Bulovce. Nález byl verifikován jako nediferencovaný vřetenobuněčný high-grade sarkom (Ki-67 60 %) stadia T1bN0M0. Byla provedena počítačová tomografie trupu bez nálezu vzdálených metastáz.

Vzhledem k možnému zachování končetiny v případě zmenšení sarkomu byla pacientka referována ke zvážení ILP s tasonerminem a melfalanem na Onkologickou kliniku a II. Chirurgickou kliniku 1. LF UK a VFN v Praze. Zde byla 7. 3. 2018 provedena ILP s tasonerminem (2 mg) a melfalanem (85 mg), výkon i pooperační průběh byl bez komplikací a pacientka byla po týdnu propuštěna do domácího léčení.

Na kontrolní magnetické rezonanci o 4 týdny později bylo konstatováno zmenšení nálezu (52 × 30 × 22 mm) a pacientka byla indikována k široké excizi se zachováním končetiny, která byla provedena 27. 4. 2018 na Ortopedické klinice Nemocnice na Bulovce. Histologický závěr byl kompletní patologická remise s nálezem pouze nekrotické hmoty bez viabilní nádorové tkáně.

Pacientka od té doby dispenzarizována a při poslední zobrazovací kontrole v lednu 2019 bez známek onemocnění.

Diskuze

ILP s použitím kombinace tasonerminu (TNF- α) a melfalanu rozšiřuje terapeutické možnosti u lokálně neresekovatelných nebo obtížně resekovatelných sarkomů měkkých tkání končetin u pacientů, kteří by jinak podstoupili amputaci končetiny. Zároveň lze tento výkon zvažovat u vybraných pacientů s maligním melanomem s četnými intrazitními metastázami omezenými na končetinu.

ILP by měla být prováděna ve specializovaných centrech s funkčním mezioborovým týmem. Pracoviště VFN v Praze, podílející se na léčbě pacientů, bylo certifikováno pro použití TNF- α v rámci ILP končetin v roce 2011.

Alternativním postupem k ILP v případě končetinových sarkomů je systémová chemoterapie, která s sebou nese řadu významných nežádoucích účinků a zároveň je výrazně časově náročnější [13–16]. V některých případech je možné obě metody kombinovat a již sekvenčně za sebou, nebo vložením ILP mezi cykly chemoterapie. Výhodou podání systémové chemoterapie je možné snížení rizika vzdálených metastáz. Další možnou lokální metodou je zevní radioterapie, která taktéž může vést k zmenšení primárního tumoru, nicméně oproti ILP bez kontroly spádových uzlin [13,16,17].

Závěr

Hypertermická končetinová perfuze s tasonerminem a melfalanem představuje účinnou a velmi dobře tolerovanou možnost indukční terapie předcházející radikální resekci končetinového sarkomu s cílem zachovat funkčnost končetiny. Tato možnost by měla být multidisciplinárním týmem zvažována vždy u pacientů s lokalizovanými končetinovými sarkomy a měla by být prováděna ve specializovaných centrech se zkušenostmi s tímto postupem.

Literatura

1. Creech O Jr, Kremenz ET, Ryan RF et al. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958; 148(4): 616–632.
2. Eggermont AM, Schrafordt Koops 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.
3. 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.

4. 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.
5. Bergel F, Stock JA. Cytotoxic alpha amino acids and endopeptidase. *Br Emp Cancer Comp Annu* 1953; 31: 6–21.
6. Sarosy G, Leyland-Jones B, Soochan P et al. The systemic administration of intravenous melphalan. *J Clin Oncol* 1988; 6(11): 1768–1782. doi: 10.1200/JCO.1988.6.11.1768.
7. Green S, Chiasson MA, Shah RG. Evidence for the presence of an antitumor factor in serum of normal animals. *Cancer Lett* 1979; 6(4–5): 235–240.
8. Eggermont AM, Schrafordt Koops 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.
9. 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). *Ann Surg Oncol* 2002; 9(1): S8.
10. Špaček M, Petruželka L, Lacina L et al. Tasonermin jako součást izolované perfuze končetin. *Farmakoterapie* 2011; 5. [online]. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/farmakoterapie-clanek/tasonermin-jako-soucast-izolovane-perfuzy-koncetiny-36816>.
11. Špaček M, Mitáš P, Vočka M et al. Isolated Perfusion of the Upper Extremity with TNF- α – Double Venous Cannulation. *Klin Onkol* 2017; 30(3): 213–219. doi: 10.14735/amko2017213.
12. 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.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [online]. Dostupné z: www.nccn.org.
14. Issels RD, Lindner LH, Verweij J. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 561–570. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
15. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6): 812–822. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30334-0.
16. Palassini E, Ferrari S, Verderio P et al. Feasibility of Preoperative chemotherapy with or without radiation therapy in localized soft tissue sarcomas of limbs and superficial trunk in the Italian Sarcoma group/grupo Español de investigación en Sarcomas randomized clinical trial: three versus five cycles of full-dose epirubicin plus ifosfamide. *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3628–3634. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9394.
17. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(3): 572–580. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.062.