

ONKOLOGIA

Monika Stelmach

Pierwszy na świecie zabieg chemioterapii wewnątrztrzewnowej u niemowlęcia

Specjaliści z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed) przeprowadzili pierwszy na świecie zabieg cytoredukcji oraz chemioterapii wewnątrztrzewnowej (HIPEC) u dziecka poniżej 1. roku życia. W tym wypadku konieczne było wprowadzenie szeregu modyfikacji.



Fot. iStockphoto

U 7-miesięcznego pacjenta rozpoznano zapalny guz miofibroblastyczny (*inflammatory myofibroblastic tumor*). Jest to zwykle zmiana łagodna rosnąca miejscowo, jednak w tym przypadku towarzyszyły jej przerzuty w formie rozsiewu guza w jamie otrzewnej. Pierwszym objawem u dziecka był duży guz brzucha, który został wymiany przez rodziców i potwierdzony badaniem USG. W czasie zabiegu usunięcia guza w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie znaleziono przerzuty do otrzewnej. Pacjenta przekazano do kliniki onkologicznej GUMed, która jako jedyna w Polsce przeprowadza zabieg cytoredukcji oraz HIPEC u dzieci. Dotychczas wykonano ich tu siedem, ale u chorych powyżej 2. roku życia. Siedmiomiesięczna dziewczynka jest prawdopodobnie pierwszym przypadkiem na świecie przeprowadzenia tej procedury u noworodka.

Cytoredukcja warunkiem uzyskania dobrych wyników

Przerzuty nowotworów do otrzewnej określane są w klasyfikacji zaawansowania nowotworów jako przerzuty odległe. Zwykle wiążą się z zaawansowanym stadium choroby w chwili rozpoznania oraz

złym rokowaniem i częstymi nawrotami. Średnie przeżycie nieleczonych pacjentów wynosi ok. 6 miesięcy. Jednak u chorych, u których nie występują potwierdzone badaniami radiologicznymi (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, PET) przerzuty drogą krwi albo są one niewielkie i mogą być skutecznie leczone innymi metodami (pojedynczy przerzut do płuca, przerzuty raka jelita grubego do wątroby do 3 ognisk), rokowanie w przypadku samych przerzutów do otrzewnej jest lepsze. – *Warunkiem uzyskania dobrych wyników leczenia jest wykonanie całkowitej (CC-0) lub prawie całkowitej (CC-1) cytoredukcji masy nowotworu, czyli jego wycięcie. Zabiegi te są bardzo trudne technicznie oraz długotrwałe. Średni czas zabiegu wynosi 6–8 godzin, ale może być dłuższy. Z tego powodu bardzo ważna jest odpowiednia kwalifikacja do leczenia. Pomimo obecności zaawansowanej choroby nowotworowej pacjent musi być w dostatecznie dobrej kondycji fizycznej, aby mógł zostać poddany długotrwałej, obciążającej operacji oraz jednoczesnej (w trakcie tego samego zabiegu) chemioterapii dootrzewnowej w podwyższonej temperaturze* – mówi dr hab. n. med. Tomasz Jastrzębski,

Nowotwory rozsiane w jamie otrzewnej są odporne na dożylnie leczenie chemioterapeutyczne z powodu fizjologicznej bariery otrzewna-osocze, która ogranicza wchłanianie leków. Metodą pozwalającą na uzyskanie dobrych i bardzo dobrych wyników leczenia przerzutów do otrzewnej jest dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii – HIPEC

prof. GUMed, chirurg onkolog z Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej. Celem zabiegów cytoredukcyjnych jest wycięcie całej masy tkanki nowotworowej, aby umożliwić wykonanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii. Po otwarciu jamy brzusznej chirurg decyduje, czy technicznie jest możliwe wycięcie wszystkich struktur zajętych przez nowotwór. Zakres wycięcia może obejmować nie tylko część otrzewnej, lecz także odcinek jelita grubego z górną częścią odbytnicy, fragment żołądka, różne odcinki jelita cienkiego, sieć większą, pęcherzyk żółciowy, brzożny fragment wątroby, śledzionę, jajniki, macicę, część ściany pęcherza moczowego, ogniskowo fragmenty przepony. Z tego względu śródoperacyjną kwalifikację do zabiegu oraz sam zabieg powinien wykonywać bardzo dobrze wyszkolony chirurg mający duże doświadczenie oraz wiedzę

w zakresie możliwości leczenia nie tylko chirurgicznego, ale także onkologicznego. Rokowanie u chorych, którzy przebyli zabieg całkowitej cytoredukcji i HIPEC, jest zdecydowanie lepsze niżeli u chorych nieleczonych. W przypadku słuzaaka rzekomego otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*) można uzyskać wyleczenie aż u 95 proc. chorych we wczesnych stopniach zaawansowania. W przypadku raka jelita grubego przeżycie 5-letnie można uzyskać u 30–50 proc. chorych. Zabiegi te stosuje się także u pacjentów z przerzutami do otrzewnej raka żołądka, raka jajnika, raka trzustki, międzybłoniaka otrzewnej (*mesothelioma peritonei*), mięsaka przestrzeni zaotrzewnowej oraz innych nowotworów, w przypadku których otrzewna jest jedynym miejscem przerzutów. U 7-miesięcznego dziecka, które operowano w klinice GUMed, zabieg polegał

na usunięciu zmian przerzutowych wraz z otrzewną z najniższej części miednicy małej (zachyłka pęcherzowo-macicznego i maciczno-odbytniczego), a także całkowitej resekcji sieci mniejszej i kikutu więzadła sierpowatego wątroby, w których również znaleziono zmiany. Zabieg i okres pooperacyjny przebiegły nadspodziewanie dobrze mimo początkowych obaw lekarzy.

HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) – opis procedury

Nowotwory rozsiane w jamie otrzewnej są odporne na dożylnie leczenie chemioterapeutyczne z powodu fizjologicznej bariery otrzewna-osocze, która ogranicza wchłanianie leków. Metodą pozwalającą na uzyskanie dobrych i bardzo dobrych wyników leczenia przerzutów do otrzewnej jest dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii – HIPEC. Wyniki leczenia są tym lepsze, im mniejsze są przerzuty do otrzewnej i na mniejszym obszarze umiejscowione. Po wykonaniu zabiegu wycięcia

wszystkich makroskopowo widocznych ognisk nowotworu (CC-0) lub z pozostawieniem zmian nowotworowych nie większych niż 2,5 mm (CC-1) wykonywana jest procedura dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej (płyn podawany jest w sposób ciągły w obwodzie zamkniętym) w warunkach podwyższonej temperatury (hipertermia).

– Głównym wskazaniem do zabiegów typu HIPEC u dzieci są mięsaki tkanek miękkich, najczęściej guz typu DSRCT (desmoplastic small round cell tumor), na drugim miejscu rak jajnika, rzadziej guz Wilmsa, rak jelita grubego i rak wątrobowokomórkowy – mówi prof. dr hab. n. med. Piotr Czauderna, kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży GUMed.

Zabieg HIPEC może być wykonywany przy otwartej jamie brzusznej (technika Coliseum, metoda otwarta) lub po zamknięciu powłok (technika zamknięta). W pierwszym przypadku możliwa jest manualna ingerencja w celu poprawy przepływu we wszystkich częściach jamy otrzewnej. Po zabiegu cytoredukcji tkanki nowotworowej przeprowadza się HIPEC, a wszystkie zespolenia w obrębie przewodu pokarmowego wykonuje się po zastosowaniu chemioterapii dootrzewnowej. W przypadku metody zamkniętej HIPEC wykonuje się po zakończeniu całego postępowania chirurgicznego. Do jamy otrzewnej zakładane są 4 dreny: dwa podające płyn perfuzyjny i dwa odbierające. Każdy z nich jest zaopatrzony w termometr do pomiaru temperatury płynu wchodzącego do jamy otrzewnej i wychodzącego. Dodatkowo temperatura jest mierzona w okolicy podprzeponowej, w miednicy oraz

”

Rokowanie u chorych, którzy przebyli zabieg całkowitej cytoredukcji i HIPEC, jest zdecydowanie lepsze aniżeli u chorych nieleczonych. W przypadku śluzaka rzekomego otrzewnej (pseudomyxoma peritonei) można uzyskać wyleczenie aż u 95 proc. chorych we wczesnych stopniach zaawansowania

śróddjelitowo. Temperaturę centralną monitoruje czujnik temperatury umiejscowiony wewnątrzprzelykowo lub w tętnicy płucnej za pomocą cewnika Swana-Ganza. Po założeniu drenów podawany jest płyn perfuzyjny, zazwyczaj mleczan Ringera, 0,9 proc. NaCl lub 5 proc. roztwór glukozy, w zależności od stosowanych leków przeciwnowotworowych. Objętość podawanego płynu to 2–4 litrów. Temperatura wyjściowa wynosi 43–45°C. Po osiągnięciu temperatury, w której dochodzi do synergistycznego działania dwóch czynników przeciwnowotworowych wzmacniających się nawzajem (ok. 41–42°C), podawane są leki cytostatyczne. Podwyższona temperatura płynu perfuzyjnego sama w sobie ma działanie uszkadzające komórki nowotworowe. Poza tym zwiększa penetrację leków w obręb tkanki nowotworowej oraz nasila działanie przeciwnowotworowe cytostatyków. W przypadku stosowania HIPEC w leczeniu przerzutów raka żołądka do

otrzewnej najczęściej używa się cisplatyny i mitomycyny C, oksaliplatyny, cisplatyny i doksorubicyny lub samej mitomycyny C, ewentualnie także paklitakselu. Po podaniu leku czas perfuzji wynosi 30–90 minut. Po tym okresie płyn z cytostatykiem jest usuwany, następnie podaje się ok. 3 litrów czystego płynu perfuzyjnego do przepłukania jamy otrzewnej, który także jest usuwany. Czas zabiegu cytoredukcyjnego wraz z HIPEC wynosi ok. 5–10 godzin.

Zastosowanie HIPEC u niemowlęcia

– Do tej pory zabieg HIPEC był wykonywany u dzieci powyżej 2. roku życia. Problemami u małego dziecka, szczególnie niemowlęcia, są cienka błona otrzewnej i trudności śródoperacyjne związane z jej preparowaniem oraz usuwaniem, a także nieprzewidywalna reakcja dziecka na podaną dootrzewnowo chemioterapię – wyjaśnia prof. Czauderna.

Po zastosowaniu odpowiednich modyfikacji w gdańskim ośrodku udało się przeprowadzić HIPEC u 7-miesięcznego dziecka z rozpoznaniem mięsaka tkanek miękkich typu nie-RMS. Ze względu na wiek pacjenta lekarze musieli zmodyfikować standardową procedurę HIPEC. Zmieniona została dawka cytostatyku – z przeliczeniem na wagę ciała i z uwzględnieniem redukcji wynikającej z młodego wieku dziecka.

– Ze względu na ucisk przepony na jamy opłucnowe i ucisk płuc zwiększyliśmy ciśnienie w drogach oddechowych na czas procedury HIPEC. Dzięki współpracy zespołu anestezjologicznego z chirurgami zabieg odbył się w warunkach pełnego bezpieczeństwa dla dziecka – mówi dr hab. Tomasz Jastrzębski.

Zabieg został przeprowadzony w warunkach normotermii (37°C), a nie hipertermii (41,5°C) ze względu na ryzyko przegrzania organizmu i uszkodzenia m.in. mózgu w związku z małą masą dziecka. Zmodyfikowano też warunki techniczne: zmniejszono liczbę drenów doprowadzających i ograniczono szybkość przepływu płynu perfuzyjnego w obrębie jamy brzusznej ze względu na jej niewielką pojemność.

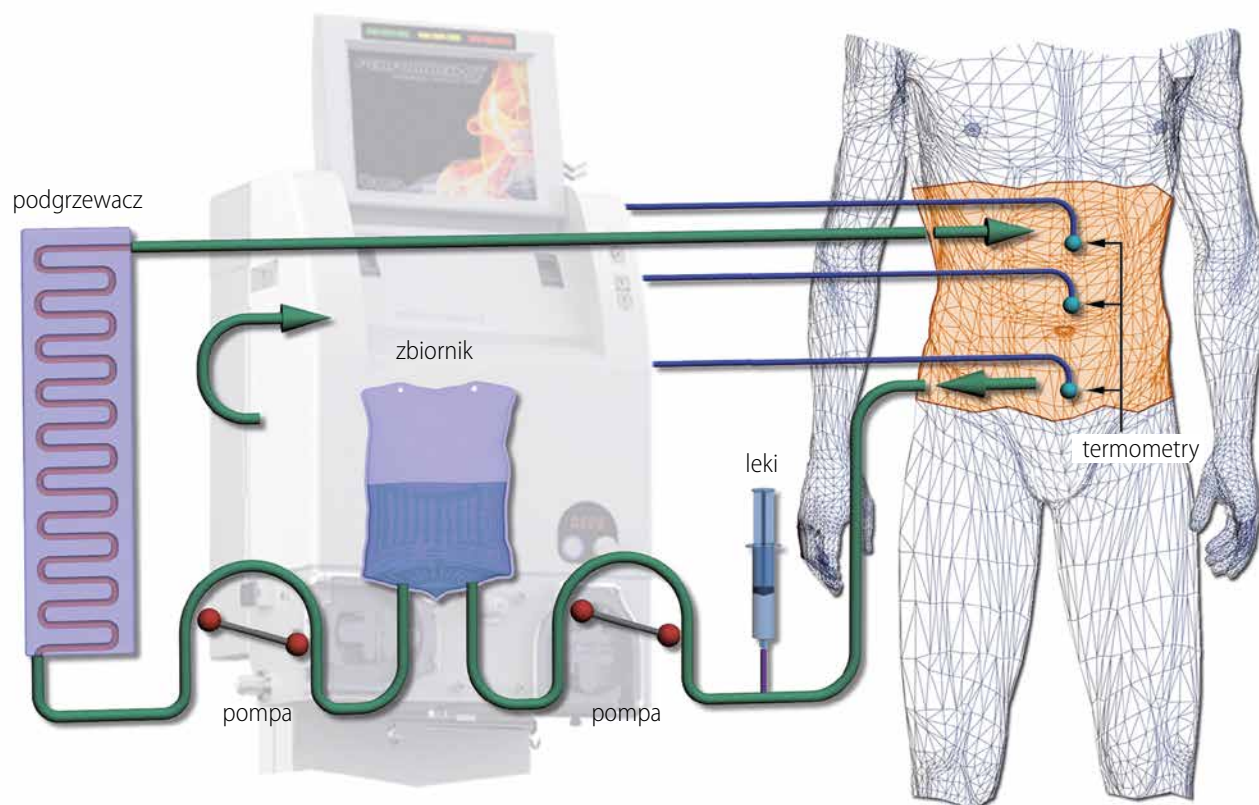
Zabieg cytoredukcji i chemioterapii wewnątrzotrzewnowej odbył się 6 czerwca. Pacjent został już wypisany do domu i będzie dalej leczony chemioterapią systemową w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie.

Zespołem operacyjnym kierowali prof. dr hab. n. med. Piotr Czauderna, kierownik Kliniki Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży GUMed, oraz dr hab. n. med. Tomasz Jastrzębski, prof. GUMed, z Kliniki Chirurgii Onkologicznej, koordynator Centrum Leczenia Nowotworów Otrzewnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

Według dostępnej literatury była to pierwsza chemioterapia wewnątrzotrzewnowa na świecie u niemowlęcia. ■

”

Do tej pory zabieg HIPEC był wykonywany u dzieci powyżej 2. roku życia. Problemami u małego dziecka, szczególnie niemowlęcia, są cienka błona otrzewnej i trudności śródoperacyjne związane z jej preparowaniem oraz usuwaniem, a także nieprzewidywalna reakcja dziecka na podaną dootrzewnowo chemioterapię



Rycina 1. Perfuzja otrzewnowa w hipertermii

Firma RanD udzieliła zgody na wykorzystanie ryciny do informacji związanych z procedurą HIPEC