

W związku ze wzrastającą liczbą zachorowań na czerniaka skóry poszukuje się nowych metod jego leczenia, we wszystkich stadiach zaawansowania. Jedną z nich jest chemioterapia perfuzyjna, wykorzystywana do leczenia przerzutów *in-transit* na kończynach. Zabieg ten wykonywany jest w warunkach znieczulenia ogólnego i polega na czasowym oddzieleniu krążenia kończynowego od ogólnoustrojowego. Dokonuje się tego poprzez kaniulizację naczyń żylnych i tętniczych oraz uciśnięcie naczyń żylnych skóry i w tkance podskórnej poprzez zaciśnięcie opasek Esmarcha. Kaniulizację naczyń można przeprowadzić na poziomie naczyń podobojczykowych lub pachowych na kończynie górnej lub na poziomie naczyń biodrowych, pachwinowych lub podkolanowych na kończynie dolnej. Krew w układzie krążenia pozaustrojowego przepływa z naczynia żylnego drogą drenów poprzez oksygenator, gdzie jest utlenowana, do wymiennika ciepła, gdzie jest ogrzewana. Obieg jest wymuszony działaniem pompy perystaltycznej. Podwyższona temperatura, hipertermia, jest jednym z zasadniczych elementów terapeutycznych. Jej zastosowanie wpływa na większą penetrację cytostatyków do komórek nowotworowych i intensywniejsze działanie. Sama hipertermia działa uszkadzająco na komórki szybko dzielące się, do jakich należą komórki nowotworowe. Po uzyskaniu odpowiedniej temperatury tkanek podaje się do krążenia kończynowego cytostatyki, którym najczęściej jest melphalan. Dodatkowo zastosowanie kachektyny (Tumor Necrosis Factor) pozwala na zwiększenie efektywności leczenia, ale jednocześnie obarczone jest większą liczbą powikłań. W pracy omówiono dokładnie technikę zabiegu chemioterapii kończynowej w hipertermii, leki używane w zabiegu, działanie hipertermii, a także efekty lecznicze oraz powikłania związane z zabiegiem.

Słowa kluczowe: czerniak, chemioterapia, perfuzja, hipertermia.

# Chemioterapia perfuzyjna w hipertermii w leczeniu zaawansowanego czerniaka kończyn

*Hyperthermic isolated limb perfusion as a treatment of advanced melanoma*

Tomasz Jastrzębski, Andrzej Kopacz

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku

## WSTĘP

Zachorowalność na czerniaka skóry stale rośnie. Liczba zachorowań w skali całego świata ulega podwojeniu mniej więcej co 10 lat. W Polsce zapadalność na czerniaka w 1992 r. wynosiła 1 176 nowych przypadków [26]. Coraz większa świadomość społeczeństwa przyczynia się do tego, iż częściej wykrywa się zmiany we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego. Dzięki metodzie wykrywania węzła wartownika, zarówno z użyciem barwnika (błękit metylenowy), jak i z użyciem znacznika izotopowego, możliwe jest wczesne wykrycie przerzutów czerniaka do węzłów chłonnych w I° zaawansowania klinicznego i wykonanie *limfangiectomii* [7].

Niestety, u części chorych, stanowiącej ok. 6 proc. ogółu przypadków, dochodzi do wznowy miejscowej w miejscu wycięcia lub wysiewu komórek nowotworowych w skórze i tkance podskórnej (przerzuty *in-transit*) [19]. W takich sytuacjach najczęściej stosuje się miejscowe wycięcie zmian przerzutowych, krioterapię, radioterapię, laseroterapię. Jest to postępowanie doraźne, nie zapewniające zahamowania postępów choroby. Lepszym sposobem jest podanie chemioterapii dotęt-

niczo. Ograniczeniem tej metody jest jednak ilość leku, jaka może być podana do krążenia ogólnego. Podane powyżej sposoby leczenia miejscowo zaawansowanego czerniaka często nie przynoszą korzyści choremu, zaś efektem ostatecznym może być decyzja o amputacji kończyny.

Alternatywnym sposobem leczenia miejscowo zaawansowanego czerniaka kończyn jest izolowana chemioterapia perfuzyjna. Po raz pierwszy chemioterapię dotętniczą w leczeniu nowotworów kończyn zastosował Klapp w roku 1950. Creech opisał w 1958 r. pierwszą chemioterapię perfuzyjną z zastosowaniem melphalanu, wprowadzając anatomiczną izolację kończyny. Pozwoliło to zastosować duże dawki leków cytostatycznych, unikając jednocześnie wystąpienia skutków ubocznych związanych z działaniem leków.

W roku 1967 Cavaliere zastosował hipertermię, a 2 lata później, w 1969 r., Stehlin dołączył hipertermię do chemioterapii perfuzyjnej. Zastosowanie przez Lejeune i Lienarda TNF (*tumor necrosis factor*) w leczeniu czerniaka i mięsaków tkanek miękkich kończyn za pomocą perfuzji, doprowadziło do uzyskania ponad 90 proc. remisji. Doświad-

Tab. 1. Leki cytostatyczne najczęściej stosowane w zabiegu chemioterapii perfuzyjnej kończyn

Cytostatyki	Dawkowanie	CR + PR	Publikacja
Melphalan	1,5–2,0 mg/kg m.c.	74–94 proc.	1, 3, 20, 22, 23
Mitoxantron	14 mg/m <sup>2</sup>	*	5
Cisplatyna	1 mg/kg m.c. lub 20 mg/L kończyny	67 proc.	17, 18, 22
Melphalan Dactynomycyna	1,5 mg/kg m.c. 0,0014 mg/kg m.c.	84 proc.	22
Melphalan RTNF Interferon gamma	1,5–2,0 mg/kg m.c. 3–4 mg 0,2 mg	90–100 proc.	8, 12, 15, 21

\* w publikacji podano jedynie wyniki przeżycia odległego; uzyskano wynik podobny do tego, jaki osiągnięto po zastosowaniu Melphalanu

Increasing incidents of melanoma requires a new strategies of treatment in different stages of the disease. The isolated limb perfusion is one of them. This method is usually used for treatment of *in-transit* metastases. The perfusion is performed under general anesthesia and is based on separation of limb circulation from systemic circulation. Caniulisation is performed on the subclavian or axillar level in upper limb or on iliac, inguinal or popliteal level in lower limb. The dermal and subdermal venous vessels are pressed by Esmarch tourniquets. The blood in extrasystemic circulation passes through oxygenator and heat exchanger. The circulation is forced by the peristaltic pump. The hyperthermia is one of the essential elements of the therapy in isolated limb perfusion. This element exerts on cytotoxic effects of cytotoxic drugs and produces a damage effects in melanoma cells. After reaching temperature of 42°C, the cytostatic (melfalan usually) is administered into limb circulation. Tumor necrosis factor is more effective but its application is connected with several toxic effects. This paper discusses the technique of hyperthermic isolated regional limb perfusion, drugs used, therapeutic effects, side effects and diferent problems connected with this type of treatment.

Key words: melanoma, chemotherapy, perfusion, hyperthermia.

czenia polskie w perfuzji kończyn opierają się na pracach Meyzy i wsp., które prowadzone były na początku lat 60. [16]. Niedoskonałość metody w tych czasach oraz ograniczenia finansowe nie doprowadziły do rozwoju tego sposobu leczenia w Polsce.

Chemioterapię perfuzyjną w hipertermii, wg współcześnie obowiązujących norm, opisanych przez Kroona [14], przedstawił w Polsce po raz pierwszy zespół Kliniki Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku w 1996 r. [7].

Zakres wskazań do izolowanej perfuzji kończyny obejmuje występowanie przerzutów *in-transit*, przy braku lub obecności przerzutów do węzłów chłonnych (stopień III, IIIb, IIIab), a także stopień II (wznowa miejscowa, guzki satelitarne) [11, 13, 14, 18].

Według niektórych autorów chemioterapia perfuzyjna pozwala na uzyskanie 2-letniego przeżycia u 74 proc. chorych i 5-letniego u 45 proc. chorych w III<sup>o</sup> zaawansowania klinicznego (przerzuty *in-transit*) [1, 11].

### LEKI CYTOSTATYCZNE STOSOWANE W ZABIEGU PERFUZJI KOŃCZYNOWEJ

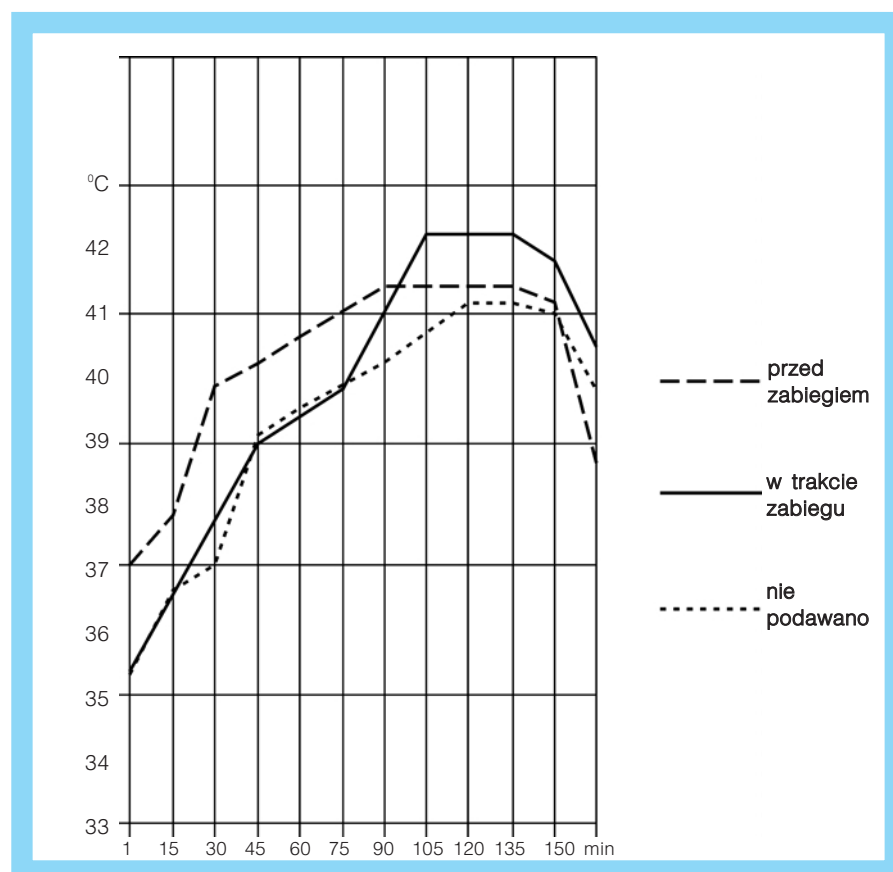
Istnieje wiele leków, stosowanych w perfuzji, zarówno w monoterapii, jak i w różnych połączeniach. Najczęściej stosowanym lekiem jest melphalan (Alkeran, Wellcome, GB), w dawce 1,5–2,0 mg/kg m.c. Opublikowane dane wskazują, że jest to najbardziej odpowiedni cytostatyk do tego sposobu leczenia. Stosowanie innych leków, takich

Tab. 2. Powikłania występujące po zabiegu chemioterapii perfuzyjnej

Powikłania	Proc. występowania
ogólne:	
nudności/wymioty	20 proc.
leukopenia	2–6 proc.
trombocytopenia	2 proc.
pneumonia	1 proc.
zator naczyń płucnych	1 proc.
zgon	1–2 proc.
miejscowe:	
zakażenie rany	7–15 proc.
obrzęk/zaczerwienienie	20–60 proc.
krwawienie	3 proc.
neuropatia	1–15 proc.
artropatia	1 proc.
powikłania wymagające amputacji kończyny	0,5–1 proc.

jak cisplatyna, mitoxantrone czy połączenia melphalanu z daktynomycyną nie wykazało wyższości nad zastosowaniem melphalanu w monoterapii. Leki stosowane współcześnie w perfuzji kończynowej, dawkowanie oraz odsetek remisji przedstawiono w tab. 1.

Zastosowanie cisplatyny wymaga odpowiedniego nawodnienia chorego po zabiegu w celu zapobieżenia wystąpienia toksycznego uszkodzenia nerek [18]. W przypadku zastosowania mitoxantronu stwierdzono podobne działanie, jak melphalanu, ale obserwo-



Ryc. 1. Zależność pomiędzy czasem wywołania blokady współczulnej poprzez podanie 0,25 proc. Bupiwakainy do przestrzeni zewnątrzoponowej a uzyskaniem odpowiedniej temperatury skóry i tkanki podskórnej kończyny perfundowanej

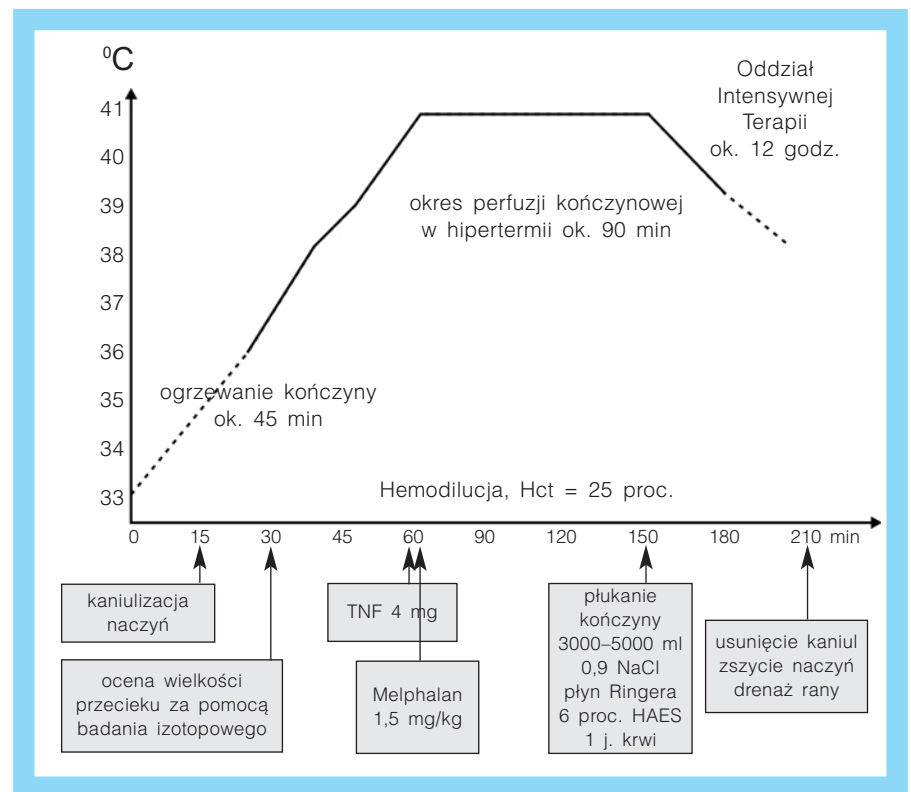
wano o wiele więcej powikłań miejscowych i ogólnych po zabiegu [5].

W wysoko specjalistycznych ośrodkach możliwe jest zastosowanie leczenia opartego na podawaniu w trakcie perfuzji melphalanu, czynnika martwicy guza (rTNF) oraz interferonu gamma. W połączeniu tych leków z hipertermią uzyskuje się największy odsetek całkowitych remisji ze wszystkich stosowanych schematów leczniczych [8, 12, 13, 15, 21]. Zastosowanie rTNF wynika z jego działania przeciwnowotworowego drogą przedstawionych poniżej mechanizmów. Działa on bezpośrednio na komórki nowotworowe wywołując efekt apoptozy. Wpływa także na wzrost produkcji wielu cytokin i mediatorów, takich jak np. IL-1, IL-6, IL-8, interferon, wolne rodniki tlenowe, produkty kwasu arachidowego, które posiadają udowodnione działanie przeciwnowotworowe. Dodatkowo TNF powoduje uszkodzenie endothelium naczyń odżywiających guz nowotworowy, podczas gdy naczynia tkanek zdrowych nie są uszkodzane [4, 6, 15]. Działanie to jest dodatkowo potęgowane przez interferon gamma (0,2 mg) podawany wraz z rTNF [15]. Dawka 3–4 mg, stosowana w zabiegu perfuzji, jest ponad 10-krotnie większa niż dawka, którą można bezpiecznie podać do krążenia systemowego (200  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ). TNF jest ważnym czynnikiem odpowiedzi zapalnej. Jako taki odgrywa zasadniczą rolę w możliwości wystąpienia powikłań po zabiegu perfuzji i jest odpowiedzialny za występowanie uszkodzeń mięśniowych w zespole wstrząsu septycznego [4]. Zastosowanie rTNF wymaga więc wyjątkowo szczelnej izolacji kończyny, w celu zapobieżenia powikłaniom toksycznym oraz stosowania czynności zapobiegających wystąpieniu wstrząsu septycznego po perfuzji z zastosowaniem rTNF.

## ROLA HIPERTERMII W ZABIEGU PERFUZJI

Hipertermię wykorzystuje się w leczeniu nowotworów od ponad 30 lat. Zaobserwowano, że ogrzanie kończyny zwiększa efekt leczniczy chemioterapii perfuzyjnej [4, 11]. Opierając się na wynikach przeprowadzonych badań podzielono zakres stosowanych temperatur na tzw. *kontrolowaną* normotermię (37–38°C) [9, 11, 17, 20, 24, 25], *łagodną* hipertermię (39–40°C) [2, 9, 20, 24, 25] oraz *prawdziwą* hipertermię (40–41,5°C) [1, 13, 17, 22, 24]. Kierując się zasadą, że im wyższa temperatura, tym lepszy efekt leczniczy i opierając się na badaniach doświadczalnych wykazujących, że temp. do 43°C nie powoduje poważnych uszkodzeń tkanek kończyny [23], niektórzy autorzy stosowali temp. do 42°C [2, 3, 18]. Wykazano, że zarówno warunki normotermii, jak i *łagodnej* hipertermii nie przynoszą spodziewanej korzyści leczniczej. Uzyskuje się ją stosując temp. powyżej 40°C [9, 14, 17].

Wykonując zabiegi perfuzji w klinice autorów, stwierdzono zależność pomiędzy cza-



Ryc. 2. Schemat zabiegu chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii

sem wykonania blokady współczulnej a tempem przyrostu temperatury i osiągniętymi wartościami w porównaniu do grupy kontrolnej, u której nie wykonano blokady. Wyniki przedstawia ryc. 1. Stwierdzono, że najbardziej korzystny wpływ na możliwości uzyskania podwyższonej temperatury tkanek kończyny uzyskuje się stosując blokadę współczulną w trakcie zabiegu, gdy kończyna jest już częściowo ogrzana za pomocą materaca grzewczego. Postępowanie takie pozwala na uzyskanie temp. >41,5°C.

## TECHNIKA ZABIEGU CHEMIOTERAPII PERFUZyjNEJ

Zabieg wykonuje się zawsze w znieczuleniu ogólnym. Po dokładnym wymyciu pola operacyjnego zakłada się czujniki termiczne do oznaczania temperatury skóry, tkanki podskórnej i mięśni na udzie i podudziu, lub ramieniu i przedramieniu. Dodatkowo kontroluje się temperaturę ciała termometrem umiejscowionym w odbyticy.

Dostęp do naczyń krwionośnych uzyskuje się na poziomie naczyń biodrowych, udowych lub podkolanowych na kończynie dolnej lub na poziomie naczyń podobojczykowych na kończynie górnej. Wybór poziomu kaniulacji zależy od umiejscowienia zmiany nowotworowej. Należy pamiętać, że w przypadku kończyny dolnej dodatkowe podwiązanie żyły biodrowej wewnętrznej znacznie ogranicza przeciek do krążenia systemowego [12]. Jednocześnie dostęp poprzez naczynia biodrowe zwiększa odsetek powikłań miejscowych [10].

Po przygotowaniu pola operacyjnego zakłada się gwoździe Steinmana, wbijając je w talerz kości biodrowej lub zakładając je podskórnie i wykonując kontrnaciąg w stosunku do zakładanych opasek Esmarcha. Postępowanie to powoduje uciśnięcie naczyń krwionośnych w obrębie skóry i tkanki podskórnej, w celu uniknięcia przecieku krwi do krążenia systemowego drogą tych naczyń. Kończynę owija się mankietem grzewczym i okłada materiałami izolacyjnymi. Po wypreparowaniu naczyń i przygotowaniu ich do wprowadzenia kaniuli należy dokładnie podwiązać lub ucisnąć wszystkie naczynia żyłne w okolicy, w celu ograniczenia przecieku. Przed wprowadzeniem kaniuli należy podać do krążenia systemowego heparynę w ilości 3,3 mg/kg masy ciała i oznaczyć aktywny czas krzepnięcia. Po uzyskaniu wyniku powyżej 400 s można rozpocząć wprowadzanie kaniuli. Średnica kaniuli wprowadzanej do żyły ma istotne znaczenie. Im węższa jest jej średnica, tym odbiór krwi jest mniejszy, co powoduje wzrost przecieku krwi z kończyny do krążenia systemowego. Z tego powodu należy używać kaniuli o średnicy powyżej 5 mm [12].

Krew krąży poprzez oksygenator – urządzenie służące do utlenowania krwi i wymiennik ciepła. Ogrzewa się ją do temp. 42°C. Ciśnienie żyłne w kończynie nie powinno przekraczać 10 cm H<sub>2</sub>O. Prędkość przepływu krwi jest różna dla kończyny górnej i dolnej. Wynosi odpowiednio 250–400 ml/min i 400–1 200 ml/min. Należy zwracać uwagę na stabilność krążenia perfuzyjnego, gdyż jego wahaniami mogą zwiększać przeciek [12]. Uważa się, że zmniejszenie szybkości przepływu powodu-



Fot. 1. Obraz przed wykonaniem zabiegu izolowanej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (ICPH)



Fot. 2. Obraz 2 tyg. po zabiegu ICPH



Fot. 3. Obraz 6 mies. po zabiegu ICPH, wycięciu zmiany i położeniu wolnego przeszczepu skóry niepełnej grubości

je obniżenie wielkości przecieku pomiędzy krążeniem kończynowym a systemowym [4]. Jednocześnie istnieje proporcjonalna zależność pomiędzy szybkością przepływu a szybkością ogrzewania kończyny [8]. Wynika z tego wniosek, że powodzenie zabiegu i jednoczesne ograniczenie przecieku opiera się na równowadze parametrów krążenia pozaustrojowego.

Przed podaniem leków do krążenia kończynowego (podaje się je do linii tętniczej), należy oznaczyć wielkość przecieku i monitorować go w trakcie całego zabiegu. W tym celu podaje się do krążenia kończynowego znacznik izotopowy ( $Tc^{99}$ ) związany z albuminą. Znając stosunek objętości kończyny do objętości reszty ciała (przed zabiegiem wykonuje się scyntyografię całego ciała z podaniem izotopu do krążenia systemowego) i dawkę izotopu – można ocenić wielkość przecieku. Gamma-kamera (NeoProbe) umiejscowiona jest nad mostkiem na wysokości serca. Przekiek nie powinien być wyższy niż 10 proc., zaś w przypadku stosowania rTNF nie powinien przekraczać 3 proc. [12].

Po oznaczeniu wielkości przecieku podajemy cytostatyki do krążenia kończynowego, do linii tętniczej. Ponieważ częstość i jakość powikłań zależy od stężenia leku we krwi, niektórzy zalecają dzielenie go na 2–3 dawki, podając je w odstępach 10-minutowych [3]. W przypadku stosowania rTNF, przed podaniem leku zalecane jest postępowanie przeciwdziałające powikłaniem związanym z jego działaniem. Profilaktyka ta polega na podaniu dopaminy we wlewie ciągłym w ilości 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , przed podaniem rTNF. Stosuje się także przewodnienie układu krążenia po uzyskaniu izolacji kończyny. Użycie cewnika Swan-Ganza pomaga monitorować układ krążenia w trakcie zabiegu i w okresie pooperacyjnym. Stosuje się także indometacynę, naturalny inhibitor TNF-u [15].

Po osiągnięciu odpowiedniej temperatury podaje się leki do krążenia kończynowego. Okres ich krążenia wynosi 45–90 min. Następnie są one wypłukiwane poprzez podawanie krystaloidów, koloidów i krwi. Kaniule są usuwane, naczynia zszywa się szwem naczyniowym, natomiast ranę zszywa się z pozostawieniem drenu.

Przez cały okres perfuzji monitorowane są parametry krwi w krążeniu kończynowym i systemowym co 10–15 min (morfologia, jonogram, gazometria, czas krzepnięcia). W okresie pooperacyjnym pacjent przebywa na oddziale intensywnej terapii przez 24 godz. W przypadku podania rTNF-u wymagana jest intubacja przez przynajmniej 12 godz. i intensywny nadzór, w celu uniknięcia powikłań związanych z działaniem kachektyny (hipotensja, ARDS). Schemat zabiegu przedstawiono na ryc. 2.

Należy uważnie obserwować kończynę pod kątem powikłań miejscowych. W przypadku podejrzenia zespołu wzmoczonego ucisku należy wykonać fasciotomię. W tab. 2. przedstawiono najczęstsze powikłania, związane z zabiegiem perfuzji kończynowej. W przypadku stosowania rTNF należy liczyć się dodatkowo z wystąpieniem hipotensji, hipertermii, wzmoczonej trombocytopenii i leucopenii oraz hiperbilirubinemii. Objawy te występują na szczęście rzadko, zaś odpowiednie monitorowanie chorego w trakcie i po zabiegu zapobiega ich występowaniu.

## PIŚMIENNICTWO

- Bryant P, Balderson G, Mead P, Egerton W. *Hyperthermic isolated limb perfusion for malignant melanoma: response and survival*. World J Surg 1995; 19: 363-8.
- Fenn N, Horgan K, Johnson R, Hughes L, Mansel R. *A randomized controlled trial of prophylactic isolated cytotoxic perfusion for poor-prognosis primary melanoma of the lower limb*. Eur J Surg Oncol 1997; 23: 6-9.
- Ghussen F, Kruger I, Smalley R, Groth W. *Hyperthermic perfusion with hemotherapy for melanoma of the extremities*. World J Surg 1989; 13: 598-602.
- Gutman M, Inbar M, Shlush D, Abu-Abid S, Mozes M, Chaitchik S, Meller I, Klausner J. *High dose tumor necrosis factor and melphalan administered via isolated limb perfusion for advanced limb soft tissue sarcoma results in a >90 proc. Response rate and limb preservation*. Cancer 1997; 79: 1129-37.
- Huber R, Kruger I, Kuper K, Huber P, Pichlmair H. *Isolated hyperthermic perfusion with mitoxantrone or melphalan in malignant melanoma of the limb*. Am J Surg 1995; 170: 345-52.
- Jakóbsiak M. *Immunologia* (praca zbiorowa). PWN, 1995; 230-8.
- Jastrzębski T, Kopacz A, Świerblewski M, Krukowski W. *Metoda znakowania węzła „wartownika”: wskazanie do selektywnego wycięcia węzłów chłonnych w I stopniu zaawansowania klinicznego czerniaka złośliwego skóry*. Pol Przegl Chir 1996; 3: 267-71.
- Jastrzębski T, Kopacz A, Myśliwska J, Zorena K, Rogowski J, Paprocka A, Świerblewski M, Zdzitowiecki J, Sokółowski D. *Chemioterapia perfuzyjna w hipertermii u chorych z zaawansowanym miejscowo czerniakiem kończyn*. Ann Acad Med. Gedan 1998; 28: 89-97.
- Klaase J, Kroon B, Eggermont A, van Geel A, Schrafford Koops H, Oldhoff J, Lienard L, Lejeune F, Berkel R, Franklin B, Hart A. *A retrospective comparative study evaluating the results of mild hyperthermic versus controlled normothermic perfusion for recurrent melanoma of the extremities*. W: *Regional isolated perfusion for melanoma of the extremities*. Universiteit van Amsterdam, 1993; 49-61.
- Klaase J, Kroon B, van Slooten G, Benckhuijsen C. *Relation between calculated melphalan peak concentrations and toxicity in regional isolated perfusion for melanoma*. W: *Regional isolated perfusion for melanoma of the extremities*. Universiteit van Amsterdam 1993; 143-50.
- Klaase J, Kroon B, van Geel A, van Wijk J, Eggermont A, Hart A. *Limb recurrence-free interval and survival in patients with recurrent melanoma of the extremities treated with normothermic isolated perfusion*. J Am Coll Surg 1994; 178: 564-72.
- Klaase J, Kroon B, van Geel A, Eggermont A, Franklin H. *Low frequency of isotopically measured systemic leakage in a flow and venous pressure controlled isolated perfusion methodology of the limb*. Universiteit van Amsterdam 1993; 169-77.
- Kopacz A, Jastrzębski T, Świerblewski M, Rogowski J, Suchorzewska J, Kirkor Z, Lass P, Romanowicz G, Myśliwska J, Sokółowski D, Trenkner M, Stec W, Koziolkiewicz M. *Izolowana chemioterapia perfuzyjna w zaawansowanym miejscowo czerniaku oraz mięsaku tkanek miękkich*. Pol Przegl Chir 1998; 4: 382-91.
- Kroon B. *Regional isolation perfusion in melanoma of the limbs; accomplishments, unsolved problems, future*. Eur J Surg Oncol 1988; 14: 101-10.
- Lejeune F, Lienard D, Leyvraz S, Mirimanoff R. *Regional therapy of melanoma*. Eur J Cancer 1993; 29A (4): 606-12.
- Mezyza J, Malinowski Z, Brzezińska-Werner H, Kołodziejki T, Kułakowski A, Niemand D. *Badania wartości i wskazań do leczenia nowotworów kończyn za pomocą perfuzji*. Nowotwory 1963; XIII: 245-52.

17. Omlor G, Gross G, Ecker K, Burger I, Feifel G. *Optimization of isolated hyperthermic limb perfusion*. World J Surg 1992; 16: 1117-19.
18. Papa M, Klein E, Karni T, Koller M, Davidson B, Azizi E, Ben-Ari G. *Regional hyperthermic perfusion with cisplatin following surgery for malignant melanoma of the extremities*. Am J Surg 1996; 171: 416-20.
19. Schrafford Koops H, Vaglini M, Suci S, Kroon B, Thompson J, Gohl J, Eggermont A, DiFilippo F, Kremenz E, Ruiter D, Lejeune F. *Prophylactic isolated limb perfusion for localized high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial*. J Clin Oncol 1998; 16: 2906-12.
20. Sonneveld E, Vrounraets B, van Geel B, Eggermont A, Klaase J, Nieweg O, van Dongen J, Kroon B. *Systemic toxicity after isolated limb perfusion with melphalan for melanoma*. Eur J Surg Oncol 1996; 22: 521-7.
21. Thom A, Alexander H, Andrich M, Barker W, Rosenberg S, Fraker D. *Cytokine levels and systemic toxicity in patients undergoing isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor, interferon gamma and melphalan*. J Clin Oncol 1995; 13 (1): 264-73.
22. Thompson J, Hunt J, Shannon K, Kam P. *Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma*. Arch Surg 1997; 132: 903-7.
23. van der Zee J, Kroon B, Nieweg O, van de Merwe S, Kampinga H. *Rationale for different approaches to combined melphalan and hyperthermia in regional isolated perfusion*. Eur J Cancer 1997; 33 (10): 1546-50.
24. Vrounraets B, Eggermont A, Klaase J, van Geel B, van Dongen J, Kroon B. *Long-term neuropathy after regional isolated perfusion with melphalan for melanoma of the limbs*. Eur J Surg Oncol 1994; 20: 681-5.
25. Vrounraets B, Klaase J, Kroon B, van Geel B, Eggermont A, Franklin H. *Long-term morbidity after regional isolated perfusion with melphalan for melanoma of the limbs: the influence of acute regional toxic reactions*. Arch Surg 1995; 130: 43-7.
26. Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1992 roku*. Warszawa, Centrum Onkologii 1995.

**ADRES DO KORESPONDENCJI**

dr n. med. **Tomasz Jastrzębski**  
Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Akademii Medycznej  
ul. Dębinki 7  
80-211 Gdańsk  
e-mail: jasek@post.pl

**KOMUNIKAT • KOMUNIKAT • KOMUNIKAT • KOMUNIKAT • KOMUNIKAT • KOMUNIKAT • KOMUNIKAT**

## KALENDARZ

działalności naukowo-szkoleniowej Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w 2001 r.

### 12–16 LISTOPADA 2001 r.

#### **XIII Szkoła Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej Kurs onkologii klinicznej – wprowadzający (obowiązkowy dla lekarzy w trakcie specjalizacji z zakresu onkologii klinicznej)**

**Zachęcamy do wzięcia udziału w kursie wszystkich chętnych lekarzy rodzinnych**

Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut  
Organizacja: Prezes i Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej  
Szczegółowe informacje w sekretariacie Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego COI.  
tel./fax (022) 644 01 21 lub (022) 644 50 24 wew. 24–48  
e-mail: meder@coi.waw.pl

Liczba miejsc ograniczona, kwalifikacja uczestników wg kolejności zgłoszeń.

Opłata wpisowa wynosi 122 zł (100 zł + VAT) – dla członków PTOK  
Opłata wpisowa wynosi 244 zł (200 zł + VAT) – dla pozostałych lekarzy  
Możliwość rezerwacji miejsc hotelowych w COI.

### 26–30 LISTOPADA 2001 r.

#### **XIV Szkoła Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej Współczesne metody, diagnostyka i leczenie nowotworów układu chłonnego**

Kurs dla 20–30 lekarzy przed egzaminem specjalizacyjnym z zakresu specjalizacji onkologicznych i hematologii. Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut

Szczegółowe informacje: sekretariat Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego COI.

tel./fax (022) 644 01 21 lub (022) 644 50 24 wew. 24–48  
e-mail: meder@coi.waw.pl

Opłata wpisowa wynosi 122 zł (100 zł + VAT) – dla członków PTOK  
Opłata wpisowa wynosi 244 zł (200 zł + VAT) – dla pozostałych lekarzy

Możliwość rezerwacji miejsc hotelowych w COI.  
Liczba miejsc ograniczona, kwalifikacja uczestników wg kolejności zgłoszeń.

### 13–15 GRUDNIA 2001 r.

#### **V Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej WISŁA – 1976 – chemioterapia 25 lat później**

Warszawa, Centrum Onkologii – Instytut  
Organizacja: Prezes i Zarząd Główny PTOK, szczegółowe informacje w sekretariacie Kliniki  
tel./fax (022) 644 01 21 lub (022) 644 50 24 wew. 24–48  
e-mail: meder@coi.waw.pl

Opłata wpisowa wynosi 122 zł (100 zł + VAT) – dla członków PTOK  
Opłata wpisowa wynosi 183 zł (150 zł + VAT) – dla pozostałych lekarzy.

Możliwość rezerwacji miejsc hotelowych w COI.  
Liczba miejsc ograniczona, kwalifikacja uczestników wg kolejności zgłoszeń.