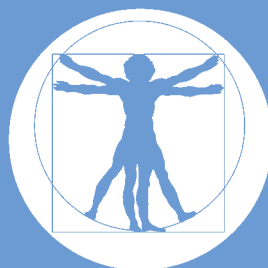


Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

AKTUALNE ZASADY POSTĘPOWANIA

DIAGNOSTYCZNO- TERAPEUTYCZNEGO W ONKOLOGII

Redaktor naukowy
dr n. med. Janusz Meder



AKTUALNE ZASADY POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO- TERAPEUTYCZNEGO W ONKOLOGII

Redakcja naukowa
dr n. med. Janusz Meder

Warszawa 2011

Przygotowanie i druk podręcznika współfinansowany przez Unię Europejską
z Europejskiego Funduszu Społecznego



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



AUTORZY

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek
Krzysztof Gawrychowski
Barbara Jarząb
Jacek Jassem
Krzysztof Jeziorski
Andrzej Kawecki
Lucyna Kępka
Maciej Krzakowski
Janusz Meder
Grzegorz Panek
Piotr Potemski
Maryna Rubach
Piotr Rutkowski
Iwona Skoneczna
Jan Walewski

WYDAWCA

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
tel. 22 56 93 700
fax 22 56 93 712
www.cmkp.edu.pl

ISBN 978-83-62110-25-4

Skład, przygotowanie do druku, druk i oprawa

Agencja Reklamowo-Wydawnicza
A. Grzegorzcyk
www.grzeg.com.pl

Redaktor techniczny
Grażyna Dziubińska

Spis treści

I.	Nowotwory narządów głowy i szyi	5
	Andrzej KAWECKI	
II.	Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego	21
	Lucyna KĘPKA	
III.	Pierwotne nowotwory płuca i opłucnej – systemowe leczenie	29
	Maciej KRZAKOWSKI	
IV.	Rak piersi	37
	Jacek JASSEM	
V.	Nowotwory górnej części układu pokarmowego	49
	Krzysztof JEZIORSKI	
VI.	Nowotwory jelita grubego i kanału odbytu	61
	Piotr POTEMSKI	
VII.	Nowotwory Układu Moczowego	71
	Iwona SKONECZNA	
VIII.	Ginekologia onkologiczna	83
	Krzysztof GAWRYCHOWSKI	
IX.	Nowotwory skóry oraz mięsaki tkanek miękkich i kości	95
	Piotr RUTKOWSKI	
X.	Białaczki	111
	Jadwiga DWILEWICZ-TROJACZEK	

XI.	Chłoniaki nieziarnicze	121
	Jan WALEWSKI	
XII.	Chłoniak Hodgkina	135
	Janusz MEDER	
XIII.	Nowotwory tarczycy i inne wybrane nowotwory układu wydzielania wewnętrznego	149
	Barbara JARZĄB	
XIV.	Leczenie chorób nowotworowych w ciąży	161
	Maryna RUBACH	
XV.	Hormonalna terapia zastępcza u kobiet po leczeniu nowotworów	169
	Grzegorz PANEK	

I. Nowotwory narządów głowy i szyi

Andrzej KAWECKI

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Epidemiologia

Nowotwory narządów głowy i szyi są niezmiennie istotnym problemem epidemiologicznym i klinicznym. W Polsce stanowią ok. 6% wszystkich nowotworów złośliwych, co w liczbach bezwzględnych przekłada się na nieco mniej niż 6000 nowych zachorowań rocznie [1]. Zdecydowanie częściej nowotwory narządów głowy i szyi występują wśród mężczyzn, a stosunek zachorowań względem płci kształtuje się na poziomie 4.5-5: 1.

Najczęstszym nowotworem narządów głowy i szyi jest rak krtani, który wśród mężczyzn stanowi ok. 4% zachorowań na nowotwory złośliwe. Najwyższa zachorowalność dotyczy grup wiekowych powyżej 50. roku życia. Wyjątek stanowi rak nosowej części gardła, który charakteryzuje się odmienną etiopatogenezą od innych nowotworów nabłonkowych głowy i szyi. Najwyższa zachorowalność na raka nosowej części gardła dotyczy grupy wiekowej pomiędzy 25. a 40. rokiem życia, a ponownie wzrasta po 60. roku życia. W młodszych populacjach częściej występują także nowotwory nienabłonkowe, niespecyficzne dla regionu, takie jak mięsaki i chłoniaki. Dane epidemiologiczne z ostatniego dziesięciolecia wskazują, że wskaźniki zachorowalności na nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi są w miarę stabilne, z niewielką tendencją wzrostową wśród kobiet [1].

Patomorfologia i etiopatogeneza

Nowotwory narządów głowy i szyi stanowią z patomorfologicznego punktu widzenia grupę względnie homogeną. Zdecydowaną większość, bo ponad 95% wszystkich przypadków, stanowią nowotwory nabłonkowe, czyli raki. W tej grupie najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy, którego punktem wyjścia jest błona śluzowa narządów głowy i szyi [2]. Najczęstszą lokalizacją raka płaskonabłonkowego jest krtani, a następnie ustna

część gardła, jama ustna, warga dolna, krtaniowa część gardła, zatoki oboczne nosa i jama nosa. Wyraźnie rzadziej obserwowane są raki gruczołowe, wychodzące z nabłonka dużych ślinianek i małych gruczołów ślinowych zlokalizowanych w błonach śluzowych narządów głowy i szyi. Specyficzną grupę nowotworów stanowią raki typu nosogardłowego, lokalizujące się głównie w nosowej części gardła, ale również występujące w zakresie ustnej części gardła. Nowotwory te charakteryzuje odmiennosc patomorfologiczna i etiopatogenetyczna [3]. Relatywnie rzadko obserwowane są raki drobnokomórkowe typu neuroendokrynnego, lokalizujące się zwykle w okolicy zatok obocznych nosa oraz zatocze klinowej. Wśród nowotworów nienabłonkowych należy wyróżnić grupę specyficzną dla narządów głowy i szyi. Należą do niej nerwiak węchowy (*esthesioneuroblastoma*), wychodzący z zawiązków rynienki węchowej i lokalizujący się w okolicy podstawy przedniego dołu czaszki, przyzwojak niechromochłonny, wywodzący się z komórek chemoreceptorów przydatki tętnic, zazwyczaj lokalizujący się w okolicy piramidy kości skroniowej oraz kłębku szyjnym, a także szkliwiak płodowy (*ameloblastoma*), wywodzący się z komórek szkliwotwórczych, lokalizujący się w wyrostkach zębodołowych żuchwy i szczęki. W zakresie narządów głowy i szyi występują także nowotwory nienabłonkowe, niespecyficzne dla regionu, takie jak mięsaki tkanek miękkich i kości oraz chłoniaki. Wśród mięsaków tkanek miękkich najczęściej obserwowane są mięsaki z mięśni poprzecznie prążkowanych (*rhabdomyosarcoma*) oraz mięsaki pochodzenia nerwowego. Te pierwsze zwykle występują w okolicy mięśni twarzy, drugie zaś w zakresie podstawy czaszki. Spośród mięsaków kości, chrząstniakomięsaka (*chondrosarcoma*) charakteryzuje występowanie w podstawie czaszki, a mięsak kościopochodny (*osteosarcoma*) jest zazwyczaj zlokalizowany w kości szczękowej lub żuchwie.

Czynniki kancerogenne w przypadku najczęściej występującego, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi są jednoznacznie zdefiniowane. Należą do nich ekspozycja na dym nikotynowy (rak krtani oraz krtaniowej i ustnej części gardła), wysokoprocentowy alkohol (rak jamy ustnej oraz ustnej i krtaniowej części gardła) oraz przewlekłe, mechaniczne drażnienie błon śluzowych (rak jamy ustnej) [2]. Oddziaływanie wspólnych czynników kancerogennych o dużej mocy działania przekłada się na wysokie ryzyko zachorowania na drugi, niezależny nowotwór, dotyczący głównie układu oddechowego. Względne prawdopodobieństwo tego zjawiska waha się od 0,015 do 0,05 w skali roku. W ostatnich latach jednoznacznie wykazano, że czynnikiem sprawczym części przypadków raka płaskonabłonkowego jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV), co dotyczy głównie przypadków raka ustnej części gardła i jamy ustnej. Nowotwory zależne od zakażenia HPV cechuje lepsze rokowanie oraz wyższa podatność na napromienianie. W przebiegu raka płaskonabłonkowego obserwowane są liczne zaburzenia molekularne, takie jak mutacje genów supresorowych, amplifikacje onkogenów, aberracje chromosomalne czy nadekspresja czynników wzrostu, skutkujące progresją nowotworu i często promowaniem mechanizmów wytwarzania oporności na leczenie. Szczególną rolę w tym aspekcie odgrywa ekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR). Ekspresja EGFR obserwowana jest w niemal 100% przypadków raka płaskonabłonkowego. Paradoksalnie, do czynników stymulujących nasilenie ekspresji receptora należy promieniowanie jonizujące, wykorzystywane w leczeniu chorych na raki płaskonabłonkowe jako podstawowa metoda terapeutyczna. Aktywacja szlaku sygnałowe-

go kinazy tyrozynowej EGFR skutkuje stymulowaniem proliferacji, migracji i inwazji komórek nowotworowych, hamowaniem apoptozy oraz promocją angiogenezy. Klinicznym efektem tych procesów jest progresja nowotworu, a także wytwarzanie oporności na radioterapię i chemioterapię, za co odpowiada przede wszystkim hamowanie apoptozy prowadzące do ułatwienia napraw uszkodzeń subletalnych i potencjalnie letalnych powstałych skutkiem promieniowania jonizującego czy działania leków cytostatycznych [4].

Z patomorfologicznego punktu widzenia wyróżnia się trzy podstawowe podtypy raka płaskonabłonkowego, zależnie od stopnia zróżnicowania nowotworu. Są to raki o wysokim stopniu zróżnicowania (G1), raki o pośrednim stopniu zróżnicowania (G2) oraz raki nisko zróżnicowane (G3) [2]. Nowotwory wysoko i średnio zróżnicowane stanowią zdecydowaną większość przypadków raka jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła, natomiast wśród raków ustnej części gardła relatywnie często obserwowane są guzy o niskim stopniu zróżnicowania. Podział ten ma ściśle implikacje kliniczne. Raki wysoko i średnio zróżnicowane cechuje stosunkowo wolna dynamika progresji miejscowej i regionalnej oraz stosunkowo niskie ryzyko przerzutów odległych, kształtujące się na poziomie 15-20% [2]. Raki nisko zróżnicowane charakteryzuje większa dynamika wzrostu miejscowego, wczesne występowanie przerzutów do węzłów chłonnych oraz wyższe prawdopodobieństwo powstania przerzutów odległych. Z drugiej strony, raki nisko zróżnicowane są bardziej wrażliwe, zarówno na napromienianie, jak i chemioterapię.

W przypadku raków typu nosogardłowego czynniki kancerogenne nie są w pełni zdefiniowane, poza koincydencją z zakażeniem wirusem Ebsteina-Barr, która obserwowana jest głównie w obszarach endemicznego występowania tego nowotworu (kraje Azji Południowo-Wschodniej). Według obecnie obowiązującej klasyfikacji WHO, raki typu nosogardłowego patomorfologicznie dzielą się na raki rogowaciejące (grupa I WHO), raki nie rogowaciejące (grupa II WHO) oraz raki niezróżnicowane (grupa III WHO). Podział ten ma ściśle implikacje kliniczne. Przebieg raka rogowaciejącego jest zbliżony do obserwowanego w przypadku raków płaskonabłonkowych innych narządów głowy i szyi. Raki grupy II oraz III WHO charakteryzuje bardzo agresywny przebieg z wczesnym występowaniem przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i wysokim, sięgającym 40-60%, ryzykiem przerzutów odległych. Wyrazem dynamiki progresji nowotworu jest fakt, że najczęstszym pierwszym objawem klinicznym raka typu nosogardłowego jest powiększenie przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych szyi. Raki grupy II i III WHO cechuje także wyraźnie wyższa od innych nowotworów narządów głowy i szyi podatność na napromienianie oraz chemioterapię.

Etiopatogeneza raków gruczołowych narządów głowy i szyi nie jest dokładnie wyjaśniona. Obserwowane są liczne zaburzenia molekularne, które jednak nie mają wyraźnie specyficznego charakteru. Z patomorfologicznego punktu widzenia, nowotwory te stanowią grupę wyraźnie heterogenną. Wyróżnia się ponad 20 podtypów raka gruczołowego, które różnią się między sobą nie tylko patomorfologią, ale także naturalnym przebiegiem i podatnością na leczenie. Klinicznie, najprostszy podział wyróżnia raki o niskiej złośliwości oraz raki o wysokiej złośliwości. Nowotwory zaliczane do tej pierwszej grupy cechuje powolna progresja, głównie miejscowa, ograniczone ryzyko nawrotów po wyłącznym leczeniu operacyjnym oraz rzadkie występowanie przerzutów odległych. Raki o wysokiej

złośliwości charakteryzuje bardziej dynamiczny wzrost miejscowy, z tendencją do rozproszonego naciekania głównie wzdłuż przebiegu nerwów, wysokie ryzyko nawrotów po leczeniu ograniczonym do chirurgii, a także częste występowanie przerzutów odległych. Wspólną cechą raków gruczołowych narządów głowy i szyi jest rzadkość pojawiania się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.

Diagnostyka i wybór metody leczenia

Podstawę rozpoznania nowotworu narządów głowy i szyi stanowi badanie patomorfologiczne materiału pobranego drogą biopsji wycinkowej ogniska pierwotnego lub przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych. Ograniczenie diagnostyki w tym zakresie do oceny cytologicznej materiału uzyskanego biopsją aspiracyjną cienkoigłową jest niewystarczające [3]. Wyjątek stanowią pierwotne guzy dużych gruczołów ślinowych, w przypadku których leczeniem z wyboru jest zawsze zabieg operacyjny skutkujący uzyskaniem materiału umożliwiającego ustalenie ostatecznego rozpoznania. Obecnie, intensywnie badane są nowe techniki diagnostyki molekularnej, które jednak jeszcze nie znalazły zastosowania w rutynowej praktyce.

Algorytm diagnostyczny mający na celu ustalenie stopnia klinicznego zaawansowania w przypadku nowotworów głowy i szyi obejmuje wywiad, badanie przedmiotowe, w tym laryngologiczne oraz badania obrazowe. W większości przypadków składową badania laryngologicznego powinno stanowić wziernikowanie bezpośrednie, fiberoskopia, z dokładną oceną całego obszaru błon śluzowych narządów głowy i szyi. Celem tego badania jest nie tylko dokładne ustalenie zakresu naciekania, ale również wykluczenie współistnienia drugiego, niezależnego ogniska nowotworu. Badaniem obrazowym z wyboru w diagnostyce większości nowotworów narządów głowy i szyi pozostaje tomografia komputerowa (TK), zawsze wykonywana dwufazowo, z podaniem kontrastu [3]. Tomografia rezonansu magnetycznego (MR) stanowi metodę komplementarną, choć w niektórych lokalizacjach nowotworów, szczególnie w okolicach podstawy czaszki, powinna być uważana za metodę obrazowania z wyboru. Duże nadzieje wiązane są z kliniczną aplikacją pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), szczególnie w połączeniu z TK. Obecne rutynowe wskazania do PET-TK uwzględniają nierzadkie przypadki przerzutów do węzłów chłonnych szyi z nieznanego ogniska pierwotnego, zaś intensywne badania oceniają przydatność tej techniki w innych sytuacjach klinicznych. Wymienione metody diagnostyczne są wykorzystywane również w procesie planowania radioterapii. Inne, uzupełniające metody obrazowania obejmują techniki konwencjonalnej rentgenografii, głównie pantomogram żuchwy w przypadku podejrzenia jej naciekania, a także ultrasonografię szyi, często wykorzystywaną w trakcie biopsji aspiracyjnych cienkoigłowych węzłów chłonnych czy też dużych gruczołów ślinowych. Integralną część ustalania stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu stanowi wykluczenie przerzutów odległych. W przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego i raka gruczołowego wystarczające minimum stanowi wykonanie rentgenografii klatki piersiowej w dwóch projekcjach oraz ultrasonografii jamy brzusznej [3]. U chorych na raka typu nosogardłowego, nowotwór cechujący wyższym ryzykiem rozsiewu, konieczne jest także wykonanie scyntygrafii kości, a w przypadku jakichkolwiek zaburzeń w obrazie morfologicznym krwi, również trepanobiopsji szpiku kostnego [3].

Wybór metody leczenia stanowi krytyczny element procesu diagnostyczno-terapeutycznego. W zdecydowanej większości przypadków raka narządów głowy i szyi efekt pierwotnego leczenia definitywnie przesądza o rokowaniu chorego, co wiąże się z więcej niż ograniczoną skutecznością leczenia drugiego rzutu. W wyborze metody postępowania terapeutycznego powinny być brane pod uwagę czynniki zależne od nowotworu oraz czynniki charakteryzujące chorego. Do pierwszej grupy zalicza się wyjściowy stopień zaawansowania, lokalizację ogniska pierwotnego oraz patomorfologiczne zróżnicowanie nowotworu. Wiele wskazuje, że w niedługim czasie kolejnymi czynnikami cechującymi nowotwór, które powinny być brane pod uwagę w wyborze metody postępowania, będą charakterystyka molekularna guza, a także ocena koincydencji z zakażeniem HPV. Do czynników zależnych od chorego należy zaliczyć w pierwszym rzędzie stopień sprawności ustroju, a także stan odżywienia oraz choroby współistniejące. Wymienione czynniki determinują możliwość wdrożenia i tolerancji agresywnego leczenia, będącego postępowaniem z wyboru w przypadkach zaawansowanych loko regionalnie. Optymalnie, decyzja o wyborze metody leczenia powinna być podejmowana przez zespół interdyscyplinarny, złożony z lekarzy wszystkich specjalności zaangażowanych w proces terapeutyczny w danej lokalizacji nowotworu. Wyjątkowo, w przypadku wczesnego stopnia zaawansowania, decyzję może podjąć samodzielnie chirurg lub radioterapeuta, o ile tylko istnieją jednoznaczne wskazania terapeutyczne. Przy wyborze metody leczenia zawsze preferowane jest postępowanie zapewniające większe prawdopodobieństwo uzyskania trwałego wyleczenia. Jeśli istnieją dwie porównywalne strategie, czynnikiem decydującym powinien być oczekiwany efekt czynnościowo-estetyczny, a przede wszystkim preferencje chorego. Zawsze należy brać pod uwagę indywidualną charakterystykę chorego pod kątem oczekiwanej tolerancji leczenia.

Leczenie radykalne chorych na raki narządów głowy i szyi

Podstawowym czynnikiem determinującym dobór metody leczenia jest pierwotne zaawansowanie nowotworu. W przypadkach wczesnego zaawansowania klinicznego (wg TNM / AJCC cT1-2N0), postępowaniem z wyboru jest zastosowanie chirurgii, radioterapii lub skojarzenie obydwu metod [2,3]. Taka strategia postępowania zapewnia satysfakcjonujące odsetki przeżyć 5-letnich, które wahają się od ok. 60 do ponad 90%. Czynnikiem różnicującym rokowanie jest przede wszystkim lokalizacja nowotworu, przy czym najbardziej korzystne odsetki wyleczeń dotyczą chorych na raka środkowego piętra krtani (głośni), najgorsze zaś chorych na raka krtaniowej części gardła. Efekt czynnościowo-estetyczny leczenia w przypadku wczesnego zaawansowania raka narządów głowy i szyi jest zwykle co najmniej zadowalający, co przekłada się na dobrą jakość życia. Radioterapia powinna być planowana i realizowana w oparciu o trójwymiarową rekonstrukcję badań obrazowych (radioterapia 3D konformalna). Rekomendowane jest stosowanie frakcjonowania konwencjonalnego (dawka frakcyjna $D_f = 2$ Gy, 5 x tygodniowo, $TD = 66 - 70$ Gy). Alternatywę może stanowić w wybranych przypadkach (mała objętość napromieniana, przede wszystkim rak głośni) frakcjonowanie metodą manczesterską ($TD = 51$ Gy podana w 16 frakcjach). W przypadku raka krtani można również zastosować radioterapię przyspieszoną ($D_f = 2$ Gy, 6 x tygodniowo, $TD = 66$ Gy) [5].

Wskazania do wyłącznego napromieniania u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania są ściśle zdefiniowane i obejmują przypadki raka krtani oraz ustnej i krtańniowej części gardła [3]. Samodzielna radioterapia jest także rekomendowana w przypadku raka nosowej części gardła w rzadko stwierdzanym stopniu zaawansowania cT1N0, a także cT2N0 o ile rozpoznawany jest nowotwór zaliczany do grupy I WHO. Należy zaznaczyć, że u chorych na raka wargi dolnej i jamy ustnej w stopniu zaawansowania cT1N0, a także wybranych przypadkach zaawansowania cT2N0 alternatywę leczenia operacyjnego stanowi radioterapia śródtkankowa (brachyterapia) [3].

Wskazania do leczenia operacyjnego u chorych we wczesnym stopniu zaawansowania raka narządów głowy i szyi obejmują przypadki raka jamy ustnej, raka wargi dolnej, raka zatok obocznych nosa oraz raki gruczołowe niezależnie od ich lokalizacji. Współcześnie, chirurgia może być także rozważana u wybranych chorych na raka krtani w stopniu zaawansowania cT1-2N0 pod warunkiem, że istnieją możliwości wykonania resekcji oszczędzającej, z zachowaniem narządu [3]. Wyniki takiego postępowania są zbliżone do uzyskiwanych po radioterapii, przy czym jakość głosu wydaje się być jednak lepsza u chorych leczonych napromienianiem.

Jedyną akceptowaną sekwencję kojarzenia radioterapii i chirurgii u chorych na raka narządów głowy i szyi, niezależnie od stopnia zaawansowania, stanowi stosowanie napromieniania uzupełniającego zabieg operacyjny [2,3]. Wskazania do tego typu postępowania muszą być oparte o precyzyjny wynik badania patomorfologicznego materiału pooperacyjnego. Obejmują one w zakresie ogniska pierwotnego wątpliwy margines resekcji (naciek w odległości < 3mm od linii cięcia), naciekanie tkanek rozproszonymi ogniskami raka, niskie zróżnicowanie nowotworu (G3) oraz naciekanie mięśni głębokich, chrząstek lub kości (cecha pT4) [3]. Stwierdzenie mikro- lub makroskopowego niedoszczędności resekcji (resekcja R1 lub R2) powinno być wskazaniem do reoperacji, a jeśli jest ona niemożliwa do przeprowadzenia, konieczna jest radioterapia o założeniu radykalnym [3]. Jeśli chodzi o patomorfologiczną ocenę węzłów chłonnych, to według obecnej wiedzy wskazaniem do uzupełniającej radioterapii jest stwierdzenie nawet pojedynczego przerzutu. W przypadku występowania niekorzystnych czynników prognostycznych, do których zalicza się przede wszystkim naciekanie torebki węzła chłonnego lub przerzuty w licznych (powyżej 2) węzłach chłonnych, leczeniem uzupełniającym powinna być, bardziej agresywna od wyłącznego napromieniania, jednoczesna chemioradioterapia (CTRT) oparta na pochodnych platyny [3,6,7]. Standardowa strategia radioterapii uzupełniającej chirurgię polega na stosowaniu frakcjonowania konwencjonalnego ($D_f = 2$ Gy, 5 x tygodniowo) z podaniem dawki całkowitej 56-60 Gy, przy czym celowa jest eskalacja dawki na obszar szczególnego zagrożenia nawrotem do ok. 66 Gy, o ile tylko obszar ten jest możliwy do zdefiniowania [3]. Wymienione zasady leczenia uzupełniającego dotyczą także chorych operowanych z powodu raka o wyższym stopniu zaawansowania.

Bardzo poważny problem kliniczny stanowią chorzy na raka narządów głowy i szyi w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania (wg TNM / AJCC cT3-4 i / lub cN1-3). W Polsce, ale również w innych krajach, nawet wysoko rozwiniętych, znaczne zaawansowanie miejscowe i / lub regionalne dotyczy większości (ok. 70%) nowo rozpoznawanych nowotworów [2]. W przypadku płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi skuteczność tradycyjnych

metod, czyli chirurgii i radioterapii, jest w tej grupie chorych ograniczona. Prawdopodobieństwo nawrotu lub nie wyleczenia loko regionalnego zazwyczaj przekracza 60%, przy czym nieco lepsze wyniki dotyczą jedynie raka krtani i wargi dolnej [2]. Ponadto, w tej grupie chorych znacząco wyższe jest ryzyko niepowodzenia powodowanego przerzutami odległymi, szczególnie w przypadku zaawansowanych przerzutów do węzłów chłonnych szyi.

Intensywne badania kliniczne przeprowadzone w latach 90-tych doprowadziły do opracowania nowego standardu leczenia zachowawczego chorych na zaawansowanego raka płaskonabłonkowego, którym stała się jednoczesna CTRT. W kilkunastu badaniach randomizowanych wykazano, że w porównaniu do wyłącznego napromieniania CTRT skutkuje poprawą odsetka wieloletniego przeżycia o 7–25% [8-12]. Jednoczesna CTRT okazała się również optymalnym leczeniem oszczędzającym narządy, jako alternatywa okaleczających zabiegów operacyjnych, a także skuteczniejszym od samodzielnej radioterapii postępowaniem uzupełniającym chirurgię w przypadku stwierdzenia niekorzystnych czynników prognostycznych [6,7,13]. Wyniki badań randomizowanych zostały potwierdzone w metaanalizach, w których stwierdzono poprawę przeżycia po zastosowaniu CTRT o 8–11% [14-17]. Wykazano również, że najlepsze wyniki wiążą się ze skojarzeniem napromieniania z pochodnymi platyny, a zysk terapeutyczny jest niezależny od schematu frakcjonowania radioterapii [14,16]. Tak więc, współczesnym standardem leczenia chorych na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w III lub IV stopniu zaawansowania jest albo chirurgia z uzupełniającą radioterapią / chemioradioterapią, albo jednoczesna CTRT stosowana w przypadkach nie kwalifikujących się do resekcji, lub jako leczenie oszczędzające narządy.

Pierwotne leczenie chirurgiczne preferowane jest u chorych na raka jamy ustnej, krtani i krtaniowej części gardła (o ile istnieją przeciwwskazania do leczenia zachowawczego), zatok obocznych nosa i gruczołów ślinowych [3]. Leczenie chirurgiczne w tej grupie chorych powinno uwzględniać rekonstrukcję ubytków tkanek przy pomocy odległych, unaczynionych płatów złożonych przesuniętych lub – lepiej – wolnych i zespalanych mikrochirurgicznie. Intencją chirurgii rekonstrukcyjnej jest zapewnienie optymalnego, w miarę możliwości, efektu czynnościowo-estetycznego po rozległych resekcjach.

Alternatywa chirurgii, jednoczesna CTRT, jest rekomendowana u chorych na raka płaskonabłonkowego ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani, a także na raka typu nosogardłowego [3]. W tym ostatnim przypadku celowe jest uzupełnienie jednoczesnej CTRT trzema kursami uzupełniającej chemioterapii wg schematu PF (cisplatyna + wlew ciągły 5-fluorouracylu) z uwagi na wyższe ryzyko wystąpienia przerzutów odległych. Nie znajduje natomiast uzasadnienia stosowanie CTRT w przypadku raków gruczołowych.

Jednoczesna CTRT powinna być realizowana z uwzględnieniem następujących zasad:

- planowanie i realizacja leczenia oparte na trójwymiarowej rekonstrukcji badań obrazowych (radioterapia 3D konformalna) z preferencjami dla napromieniania z modulowaną intensywnością wiązki (*intensity modulated radiation therapy* – IMRT);
- chemioterapia oparta na pochodnych platyny, przy czym najwięcej dowodów klinicznych dotyczy cisplatyny;
- konieczność intensywnego leczenia wspomagającego, ze szczególnym uwzględnieniem zapewnienia właściwej alimentacji (do rozważenia wykorzystanie czasowej mikrogastronomii przezskórnej);

- konieczność starannego monitorowania odczynów popromiennych, infekcji bakteryjnych i grzybiczych oraz układu krzepnięcia.

Wykorzystanie nowoczesnych technologii napromieniania, w tym przede wszystkim IMRT, jest uzasadnione koniecznością maksymalnej protekcji tkanek prawidłowych, co powinno przełożyć się na ograniczenie nasilenia odczynów popromiennych i związanych z nimi powikłań. Optymalny schemat frakcjonowania dawki napromieniania nie jest zdefiniowany i zależy od preferencji ośrodka prowadzącego leczenie. Akceptowane jest stosowanie frakcjonowania konwencjonalnego (dawka frakcyjna $D_f = 1.8\text{--}2.0$ Gy, podawana 5 x tygodniowo, dawka całkowita $TD = 70$ Gy), napromieniania przyspieszonego (schematy SIB – IMRT, CAIR, concomitant boost, czy podawanie 6 kolejnych frakcji w każdym tygodniu) czy hiperfrakcjonowania ($D_f = 1.1\text{--}1.2$ Gy podawana 2 x dziennie z eskalowaniem TD). Nie porównywano także skuteczności różnych schematów chemioterapii, a wyższość monoterapii z udziałem pochodnych platyny opiera się na dowodach pośrednich (wyniki meta analiz, analizy profilu toksyczności). Klasycznie stosowana cisplatyna jest podawana w dawce $100\text{mg}/\text{m}^2$ w rytmie co 3 tygodnie, w dniach 1, 22, 43 napromieniania (dawka skumulowana $300\text{mg}/\text{m}^2$ w przypadku frakcjonowania konwencjonalnego radioterapii lub hiperfrakcjonowania; dawka skumulowana $200\text{mg}/\text{m}^2$ w przypadku napromieniania przyspieszonego lub radioterapii uzupełniającej chirurgię). Alternatywę stanowi podawanie leku w dawce $35\text{mg}/\text{m}^2$ w rytmie co tydzień, co przekłada się przede wszystkim na ograniczenie ryzyka nudności i wymiotów. Inny, rzadko stosowany schemat, polega na podawaniu cisplatyny w dawce $6\text{mg}/\text{m}^2$ w każdym dniu napromieniania [11]. Niektóre ośrodki preferują kojarzenie z napromienianiem karboplatyny, mitomycyny, hydroksymocznika czy też docetakselu, nie ma dowodów klinicznych uzasadniających stosowanie tych leków chemioradioterapii. Nie wydaje się uzasadnione kojarzenie pochodnych platyny z 5-fluorouracyłem. Związane jest to ze zbieżnym profilem toksyczności antymetabolitów i napromieniania w zakresie zapaleń błon śluzowych, co mogłoby prowadzić do eskalacji tego typu działań niepożądanych.

Wyniki badań klinicznych wskazują, że korzyść z jednoczesnej CTRT dotyczy określonej grup chorych, charakteryzujących się wysokim stopniem sprawności (0 – 1 wg WHO), dobrym odżywieniem oraz brakiem poważnych chorób współistniejących. Do tego typu leczenia nie kwalifikują się także chorzy z zależnymi od nowotworu przeciwwskazaniami do napromieniania, takim jak naciekanie chrząstki tarczowatej, kości i skóry.

Kliniczna adaptacja jednoczesnej CTRT stanowi niewątpliwie istotny postęp w leczeniu chorych na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi. Należy jednak pamiętać, że rzeczywistą korzyść z tego postępowania odnosi jedynie mniej więcej co siódmy leczony chory, a wyniki w przypadku bardzo znacznego zaawansowania nowotworu (T4 lub N3) pozostają złe. Jednocześnie we wszystkich badaniach klinicznych jednoznacznie wykazano, że CTRT jest leczeniem obciążonym wysoką toksycznością, głównie z powodu eskalacji zależnych od napromieniania działań niepożądanych oraz powikłań systemowych [18]. Wczesne dane kliniczne wskazują również na zwiększone ryzyko późnych następstw, które mogą wymagać interwencji chirurgicznej i istotnie pogarszać jakość życia [19]. Przypadkowe fakty wskazują na celowość poszukiwania nowych metod leczenia, charakteryzujących się wyższą aktywnością lub korzystniejszym profilem działań niepożądanych.

Dwa główne analizowane kierunki obejmują kojarzenie jednoczesnej i sekwencyjnej CTRT oraz aplikację leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Celem kojarzenia jednoczesnej CTRT z sekwencyjną chemioterapią jest eskalacja skuteczności przeciwnowotworowej przede wszystkim poprzez skuteczniejsze eliminowanie subklinicznych przerzutów odległych, ale także zwiększenie prawdopodobieństwa wyleczenia loco regionalnego. Metoda ta, w postaci kojarzenia jednoczesnej CTRT z uzupełniającą CTRT znalazła już rutynowe zastosowanie w przypadkach, obciążonego wysokim ryzykiem przerzutów odległych, raka typu nosogardłowego. U chorych na raka płaskonabłonkowego istotną rolę odgrywa głównie skuteczność miejscowa, a więc analizowana sekwencja leczenia skojarzonego uwzględnia stosowanie indukcyjnej chemioterapii, a następnie jednoczesnej CTRT. Indukcyjna chemioterapia poprzedzająca napromienianie została zdyskredytowana w latach 90. skutkiem negatywnych wyników badań randomizowanych porównujących tę metodę z wyłączną radioterapią [20]. W ostatnim dziesięcioleciu pojawiły się jednak przesłanki, sugerujące celowość ponownej oceny wartości indukcyjnej chemioterapii [21]. Po pierwsze, w meta analizach wykazano, że zastosowanie w ramach leczenia indukcyjnego cisplatyny i 5-fluorouracylu przekłada się na niewielką, ale znamienne poprawę odsetka wieloletniego przeżycia (5% w porównaniu do wyłącznej radioterapii) [16,17]. Po drugie, zainteresowanie wzbudziło kojarzenie chemioterapii nie z wyłącznym napromienianiem, a bardziej skuteczną jednoczesną CTRT. Po trzecie wreszcie, wprowadzono do praktyki klinicznej nowe, bardziej skuteczne schematy leczenia przede wszystkim z udziałem docetakselu. Przeprowadzone w ostatnim dziesięcioleciu badania II fazy bez losowego doboru chorych wykazały, że kojarzenie indukcyjnej chemioterapii i jednoczesnej CTRT jest możliwe do realizowania, a odsetek odpowiedzi terapeutycznych i trzyletnich wyleczeń oraz przeżyć wysoki [22-25]. Odnotowano też niski odsetek niepowodzeń powodowanych przerzutami odległymi (<16%). W badaniach randomizowanych porównywano skuteczność dwóch schematów leczenia indukcyjnego; klasyczny PF (cisplatyna + 5-fluorouracyl) i eksperymentalny TPF (dodatkowo docetaksel). W przeprowadzonym w ośrodkach amerykańskich badaniu III fazy wykazano, że dodanie docetakselu do programu PF w ramach leczenia poprzedzającego jednoczesną CTRT, przekłada się na znamienne poprawę wyleczeń loco regionalnych i przeżycia całkowitego, przy czym mediana przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu o rzadko spotykaną wartość 40 miesięcy [26]. Toksyczność leczenia była możliwa do akceptacji. Trwają badania III fazy porównujące skuteczność indukcyjnej chemioterapii TPF i jednoczesnej CTRT ze „złotym standardem”, czyli wyłączną jednoczesną CTRT. Oczekiwane wyniki badań być może przyczynią się do zmiany obecnie obowiązujących zasad leczenia chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi. Indukcyjna chemioterapia wg programu TPF już w tej chwili jest zarejestrowana do stosowania w tej grupie chorych i jest leczeniem wskazanym szczególnie w przypadkach wyjściowo masywnych zmian w zakresie węzłów chłonnych (N2-3).

Drugi kierunek badań dotyczy kojarzenia radioterapii i chemioradioterapii z leczeniem ukierunkowanym molekularnie. Najlepiej poznanym i w chwili obecnej najbardziej atrakcyjnym punktem uchwytu leczenia ukierunkowanego w przypadku płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi jest receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), którego rola i znaczenie w progresji nowotworu oraz wytwarzaniu oporności na radio- i chemioterapię zostały omówione powyżej. Hamowanie aktywności receptora oraz szlaku sygnałowego

związanej z nim kinazy tyrozynowej powinno przekładać się, oprócz efektu antyproliferacyjnego, na promowanie apoptozy, hamowanie napraw uszkodzeń subletalnych i potencjalnie letalnych oraz na działanie antyangiogenne [4]. Oczekiwanym klinicznym efektem jest zatem przełamywanie mechanizmów oporności na promieniowanie jonizujące i chemioterapię, a także działanie cytostatyczne. Hamowanie aktywności EGFR może zostać osiągnięte poprzez stosowanie przeciwciał monoklonalnych blokujących ligand zewnątrzkomórkowej domeny receptora lub niskocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Największa obecnie liczba wartościowych danych klinicznych dotyczy chimerycznego przeciwciała monoklonalnego cetuksymabu (C225). Wczesne badania oceniające kojarzenie cetuksymabu i radioterapii wykazały akceptowalny profil toksyczności przy dawkowaniu leku w rytmie 400 mg/m² iv 7 dni przed rozpoczęciem napromieniania, a następnie 250 mg/m² co tydzień w jego trakcie [27]. Działania niepożądane cetuksymabu obejmowały występowanie wysypki trądzikopodobnej, reakcji infuzyjnych i hipomagnezemii, a wyraźnie rzadziej bólów głowy, zmęczenia, biegunek, nudności i wymiotów oraz hipokalcemii i hipokaliemii. W randomizowanym badaniu fazy III wykazano, że dodanie cetuksymabu do radioterapii w porównaniu do wyłącznego napromieniania u chorych na zaawansowane loko regionalnie raki narządów głowy i szyi skutkuje poprawą przeżycia całkowitego (wzrost odsetka przeżycia 5-letniego o 9% i wydłużenie mediany przeżycia o 20 miesięcy) oraz wyleczeń loko regionalnych [28,29]. Nie wykazano wpływu dodania leku na częstość przerzutów odległych, co świadczy, że zysk terapeutyczny opiera się głównie na przełamywaniu oporności na radioterapię, nie zaś na bezpośrednim działaniu cytotoksycznym [28]. Co ważne, w przeciwieństwie do jednoczesnej CTRT nie obserwowano nasilenia zależnych od napromieniania działań niepożądanych, w efekcie czego zbliżona poprawa wyników leczenia nie wiązała się z nasileniem toksyczności [28,29]. W oparciu o wyniki przytoczonego badania, cetuksymab został zarejestrowany do leczenia chorych, u których istnieją przeciwwskazania do jednoczesnej CTRT opartej na cisplatynie (choroby nerek w wywiadzie, utrzymywanie się poziomu kreatyniny powyżej górnej granicy normy w kolejnych pomiarach, uszkodzenie narządu słuchu). Obecnie trwające badania porównujące bezpośrednio napromienianie kojarzone z cetuksymabem i jednoczesną CTRT oraz analizujące skuteczność i bezpieczeństwo CTRT połączonej z cetuksymabem zapewne przybliżą określenie rzeczywistej roli i znaczenia leku w leczeniu chorych na zaawansowane płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi. Trwają także doświadczenia oceniające panitumumab, inne przeciwciało monoklonalne ukierunkowane na EGFR. Dotychczasowe badania dotyczące kojarzenia napromieniania z niskocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR przyniosły negatywne wyniki. W fazie przedklinicznej i wczesnych badaniach klinicznych pozostaje wiele leków ukierunkowanych na inne niż EGFR molekularne punkty uchwytu, takie jak przykładowo angiogeneza czy hipoksja.

Leczenie chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi raka narządów głowy i szyi

Leczeniem z wyboru w przypadku niewyleczeń lub nawrotów loko regionalnych raka narządów głowy i szyi jest ratująca chirurgia, w praktyce jedyna metoda stwarzająca realne, choć niewielkie, szanse na uzyskanie trwałego wyleczenia [3]. Dzięki rozwojowi chirurgii

rekonstrukcyjnej, niezbędnej dla odtwarzania rozległych zazwyczaj ubytków po resekcji nawrotu, wskazania do chirurgii ratującej w ostatnich latach uległy znaczącemu rozszerzeniu.

W wybranej grupie chorych można rozważać powtórne napromienianie, samodzielne lub skojarzone z chemioterapią. Warunkiem, który musi być spełniony dla realizacji tej metody jest ograniczona objętość wymagająca napromieniania, zlokalizowana poza narządami krytycznymi. Istotny jest również aspekt czasu, jaki upłynął od pierwotnego leczenia. Przyjmuje się, że powtórna radioterapia nie powinna być rozważana w czasie krótszym niż 6–12 miesięcy od zakończenia uprzedniego napromieniania, a obserwacje kliniczne wskazują, że im przedział czasowy jest dłuższy, tym skuteczność ponowionego leczenia jest wyższa. W części przypadków możliwe i celowe jest wykorzystanie brachyterapii. Dawka całkowita podawana w trakcie powtórznego napromieniania powinna być zbliżona do stosowanej w ramach leczenia radykalnego. Postęp technologiczny, który dokonał się w radioterapii przekłada się na rozszerzenie wskazań do powtórznego napromieniania, aczkolwiek należy jeszcze raz wyraźnie podkreślić, że takie możliwości dotyczą jedynie ograniczonej, wybranej populacji chorych.

W przypadku, kiedy nie ma możliwości wdrożenia chirurgii ratującej lub powtórznego napromieniania, jedyną opcję postępowania przyczynowego chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi raka narządów głowy i szyi stanowi leczenie systemowe. W praktyce, dotyczy zdecydowanej większości chorych z tej grupy.

W ciągu ostatnich 30 lat standardy leczenia systemowego chorych z nawrotami i przerzutami odległymi płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi nie ulegały zmianom. Za postępowanie z wyboru uważano chemioterapię opartą na pochodnych platyny, a standardowym schematem było skojarzenie cisplatyny w dawce 100 mg/m² iv dnia 1 i 5-fluorouracylu w dawce 1000 mg/m² iv w ciągłym wlewie przez 3 lub 4 dni (schemat PF – rytm co 21 dni). Randomizowane badania kliniczne opublikowane we wczesnych latach 90. wykazały, że program PF w porównaniu do innych schematów leczenia, w tym monoterapii cisplatyną, skutkuje znamienne wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych, co jednak nie przekłada się na istotną poprawę zmiennych czasu przeżycia [30]. Ponadto, leczenie programem PF generuje stosunkowo wysokie koszty, wynikające przede wszystkim z konieczności hospitalizacji w trakcie ciągłego wlewu 5-fluorouracylu, a także wiąże się z ryzykiem nasilonych działań niepożądanych. Z tych względów, w wielu ośrodkach stosowano schematy pokrewne, w których zwykle ciągły wlew 5-fluorouracylu zastępowany był skróconym podawaniem leku, co jest jednak postępowaniem zmniejszającym aktywność przeciwnowotworową schematu PF. Podejmowane próby kompensowania odstąpienia od wlewu ciągłego poprzez dodanie innych cytostatyków aktywnych w raku płaskonabłonkowym lub leukoworiny nie są oparte na dowodach o wysokim stopniu wiarygodności. Liczne badania kliniczne wykazały, że korzyść ze stosowania programu PF ogranicza się do chorych w wysokim stopniu sprawności (PS 0-1 wg WHO) i / lub rozpoznaniem raka o niskim stopniu zróżnicowania (G3) [31]. U pozostałych chorych, pod warunkiem, że stopień sprawności nie jest gorszy niż 2 wg WHO, alternatywę może stanowić mniej toksyczna i obciążająca monoterapia metotreksatem lub podawanie opartych na metotreksacie programów wielolekowych. Dane kliniczne jednoznacznie wskazują, że chorzy w stopniu sprawności gorszym niż 2 wg WHO nie odnoszą żadnych korzyści z zastosowania chemioterapii [31].

Niezależnie od rodzaju zastosowanej chemioterapii, czas przeżycia chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi raka narządów głowy i szyi był krótki, a jego mediana wahała się od 5,5 do ok. 9 miesięcy. Dodatkowy istotny czynnik stanowiła charakteryzująca tę grupę chorych zła jakość życia. Nieco lepsze wyniki obserwowano u chorych na raki typu nosogardłowego. Zastosowanie programów opartych na pochodnych platyny i / lub antracyklinach skutkuje medianą przeżycia przekraczającą 12 miesięcy, a u części chorych możliwe jest uzyskanie przeżyć wieloletnich.

Ograniczona skuteczność leczenia chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi raka płaskonabłonkowego uzasadniała intensywne badania mające na celu opracowanie nowych, bardziej efektywnych schematów postępowania, które skutkowałyby wydłużeniem czasu przeżycia, a także korzystnym wpływem na jakość życia chorych.

Próby aplikacji klinicznej cytostatyków nowszych generacji dotychczas okazały się nieefektywne. Co prawda, odsetek odpowiedzi terapeutycznych po podaniu taksoidów (paklitakselu, docetakselu) w formie monoterapii był wyższy w porównaniu do opisywanego po leczeniu cisplatyną, ale w badaniu III fazy nie wykazano poprawy wyników po zastosowaniu schematu TP (paklitaksel + cisplatyna) w porównaniu do klasycznego PF [32]. Paradoksalnie, zmienne czasu przeżycia kształtowały się korzystniej po standardowej chemioterapii PF.

W tej sytuacji, nadzieje na poprawę skuteczności postępowania wiązane są głównie z wdrażaniem leczenia ukierunkowanego molekularnie. Podobnie jak ma to miejsce w przypadku leczenia radykalnego, najlepiej poznanym punktem uchwytu w płaskonabłonkowym raku narządów głowy i szyi jest EGFR, a lekiem, którego dotyczy najczęściej wiarygodnych danych klinicznych przeciwiało monoklonalne cetuksymab. Oczekiwany efekt hamowania aktywności receptora uwzględnia działanie antyproliferacyjne i promowanie apoptozy, co umożliwia przełamywanie oporności na cisplatynę i inne leki cytostaticzne i stanowi przesłankę kojarzenia cetuksymabu z chemioterapią. Wczesne badania kliniczne wykazały akceptowalny profil toksyczności i zachęcającą skuteczność kojarzenia cetuksymabu ze standardową chemioterapią PF. Cetuksymab podawany równolegle z chemioterapią w dawce inicjującej 400 mg/m² iv, a następnie 250 mg/m² iv w rytmie co tydzień jest dobrze tolerowany i skuteczny co wykazano w badaniach fazy II [33]. W przypadku uzyskania odpowiedzi terapeutycznej, leczenie cetuksymabem kontynuowano również po zakończeniu chemioterapii aż do progresji lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. W badaniu III fazy EXTREME porównano skuteczność chemioterapii PF z / lub bez cetuksymabu w ramach pierwszej linii leczenia chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi raka narządów głowy i szyi [34]. Profil działań niepożądanych w obu ramionach badania okazał się zbliżony, a toksyczność związana z podawaniem cetuksymabu (wysypka trądzikopodobna i reakcje infuzyjne) nie miała istotnego klinicznie znaczenia, w tym nie przyczyniała się do pogorszenia jakości życia. Dodanie cetuksymabu do standardowego programu PF znamienne wydłużyło medianę przeżycia całkowitego (odpowiednio 10,1 miesiąca i 7,4 miesiąca). Zysk terapeutyczny dotyczył wszystkich analizowanych podgrup, z wyjątkiem chorych z upośledzonym stopniem sprawności oraz w starszym wieku, wśród których mediana przeżycia była krótka niezależnie od programu leczenia, co potwierdza zresztą dotychczasowe obserwacje, że chorzy ci nie odnoszą korzyści z jakiegokolwiek formy leczenia przyczynowego. Dodanie cetuksymabu do schematu PF nie wpływało negatywnie

na jakość życia, a w niektórych jej zakresach skutkowało poprawą [35]. Należy jednak zaznaczyć, że kojarzenie cetuksymabu z programem PF jest procedurą wiążącą się z wysokimi kosztami, które wynikają przede wszystkim z długiego czasu podawania leku u chorych odpowiadających na leczenie. Celowe jest przeprowadzenie analizy efektywności kosztowej tego typu postępowania. Trwają badania dotyczące oceny skuteczności w ramach pierwszej linii leczenia innego przeciwciała ukierunkowanego na EGFR, panitumumabu.

Rokowanie w grupie chorych, u których doszło do progresji po chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wyjątkowo złe, a mediana czasu przeżycia nie przekracza ok. 4 miesięcy [2]. Standardowym postępowaniem pozostaje próba leczenia opartego na metotreksacie u chorych z względnie dobrym stopniem sprawności (nie gorszym niż 2 wg WHO) lub najlepsze leczenie objawowe [3,31]. Trwają badania kliniczne dotyczące zastosowania w tej grupie cetuksymabu, a także niskocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, gefitynibu i erlotynibu, które do tej pory nie wpłynęły jednak na zmianę zasad postępowania [36-38]. W badaniach przedklinicznych i wczesnych klinicznych pozostaje wiele innych leków, takich jak inhibitory angiogenezy (w tym inhibitory wielokinazowe), inhibitory szlaku integrzyn, inhibitory insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1, inhibitory kinaz cyklinozależnych czy selektywne induktory apoptozy [39,40]. Analizowana jest także skuteczność hamowania więcej niż jednego molekularnego punktu uchwytu poprzez kojarzenie przykładowo inhibitorów EGFR i angiogenezy [41].

Podsumowanie

Standardy leczenia chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi w ostatnim dziesięcioleciu uległy istotnym zmianom. Podstawowym postępowaniem radykalnym w przypadkach miejscowo zaawansowanych stała się jednoczesna chemioterapia. Coraz szersze zastosowanie znajduje także leczenie ukierunkowane molekularnie kojarzone z napromienianiem lub chemioterapią. Wprowadzono nowe technologie radioterapii i nowoczesne techniki chirurgiczne, głównie rekonstrukcyjne. Przytoczone zmiany przekładają się na poprawę rokowania w wybranych grupach chorych.

Najpewniejszą jednak, i najprostszą, drogą do poprawy wyników leczenia u chorych na raki narządów głowy i szyi pozostaje wcześniejsze rozpoznawanie nowotworu, podstawowy czynnik warunkujący korzystne rokowanie.

Bibliografia

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2005.
2. Vokes EE, Wishelbaum RR, Lippman S, Hong WK: Head and neck cancer. *N Eng J Med* 1993, 328, 1318-1324.
3. Jassem J, Kawecki A, Krajewski R i wsp. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych u dorosłych. Red. Krzakowski M. Via Medica, Gdańsk 2007, 1 – 33.
4. Ang KK, Berkey BA, Tu X i wsp.: Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002, 62, 7350-7356.

5. Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z i wsp.: A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall treatment time. *Radiother Oncol* 2002, 62, 1-10.
6. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M i wsp.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Eng J Med* 2004, 350, 1945-1952.
7. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA i wsp.: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med* 2004, 350, 1937-1944.
8. Huguenin P, Beer KT, Allal A i wsp.: Concomitant cisplatin significantly improved locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004, 22, 4665-4673.
9. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR i wsp.: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Eng J Med* 1998, 338, 1798-1804.
10. Denis F, Garaud P, Bardet E i wsp.: Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004, 22, 69-76.
11. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B i wsp.: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 2000, 18, 1458-1464.
12. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM i wsp.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998, 16, 1318-1324.
13. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M i wsp.: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 2003, 349, 2091-2098.
14. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ i wsp.: Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of published literature with subgroups analysis. *Head Neck* 2001, 23, 579-589.
15. Munro AJ: An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995, 12, 385-395.
16. Pignon JP, Baujat B, Bourhis J: Individual patient data meta-analysis in head and neck carcinoma: what have we learnt? *Cancer Radiother* 2005, 9, 31-36.
17. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH – NC); an update on 93 randomized trials and 17 346 patients. *Radiother Oncol* 2009, 92, 4 – 14.
18. Maguire PD, Meyerson MB, Neal CR i wsp.: Toxic cure: Hyperfractionated radiotherapy with concurrent cisplatin and fluorouracil for stage III and IVA head and neck cancer in the community. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58, 698-704.
19. Denis F, Garaud P, Bardet E i wsp.: Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: Comparison of the LENT/SOMA, RTOG/EORTC and NCI-CTC scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 55, 93-98.
20. Browman GP: Evidence-based recommendations against neoadjuvant chemotherapy for routine management of patients with squamous cell head and neck cancer. *Cancer Invest* 1994, 12, 662-671.
21. Adelstein DJ, LeBlanc M: Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and cancer? *J Clin Oncol* 2006, 24, 2624-2628.
22. Machtay M, Rosenthal DI, Herschock D i wsp.: Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal cancer: A University of Pennsylvania phase II trial. *J Clin Oncol* 2002, 20, 3964-3971.

23. Vokes EE, Stenson K, Rosen FR i wsp.: Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: Curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003, 320-326.
24. Urba SG, Moon J, Shankar Giri PG i wsp.: Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2005, 23, 88-95.
25. Psyrri A, Kwong M, DiStasio S i wsp.: Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin induction chemotherapy followed by concurrent cisplatin chemoradiotherapy for organ preservation and cure in patients with advanced head and neck cancer: Long term follow up. *J Clin Oncol* 2004, 22, 3061-3069.
26. Posner MR, Hershock D, Le-Lann L i wsp.: A phase III trial of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus cisplatin and 5-fluorouracil (PF) induction chemotherapy (IC) followed by chemoradiotherapy (CRT) in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006, 25, 4606.
27. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA i wsp. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19, 3234 – 3243.
28. Bonner JA, Harari PM, Giralt J i wsp.: Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Eng J Med* 2006, 354, 567-578.
29. Bonner JA, Harari PM, Giralt J i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5 – years survival data form a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab – induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2009, 11, 21 – 28.
30. Jacobs C, Lyman G, Velez – Garcia E i wsp. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992, 10, 1257 – 1265.
31. Kawecki A. Ocena skuteczności i wskazań do chemioterapii chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi w przebiegu raka narządów głowy i szyi. *Nowotwory J Oncol* 2001, 51 suppl. 2, 1 – 61.
32. Gibson MK, Li Y, Murphy B i wsp. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of ECOG. *J Clin Oncol* 2005, 23, 3562 – 3567.
33. Herbst RS, Arquette M, Shin DM i wsp. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005, 23, 5578 – 5587.
34. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F i wsp. Platinum based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Eng J Med* 2008, 359, 1116 – 1127.
35. Mesia R, Rivera F, Kawecki A i wsp. Quality of life of patients receiving platinum – based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and / or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2010, March 24 (Epub ahead of print).
36. Vermorken JB, Trigo JM, Hitt R i wsp. Open – label, uncontrolled multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as single agent in patients with recurrent and / or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum – based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007, 25, 2171 – 2177.
37. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J I wsp. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum based chemotherapy in patients with platinum – refractory metastatic and / or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005, 23, 5568 – 5577.

38. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L i wsp. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (corrected). *J Clin Oncol* 2009, 27, 1864 – 1871.
39. Elser C, Siu LL, Winkquist E i wsp. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007, 25, 3766 – 3773.
40. Machiels JP, Henry S, Zanetta S i wsp. Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck; GORTEC 2006-01. *J Clin Oncol* 2010, 28, 21 – 28.
41. Cohen EE, Davis DW, Harrison TG i wsp. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck; a phase I / II study. *Lancet Oncol* 2009, 10, 247 – 257.

II. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

Lucyna KĘPKA

Pierwotne nowotwory mózgu stanowią heterogenną grupę nowotworów o różnym pochodzeniu. Ze względu na lokalizację, a często i biologię mają generalnie złe rokowanie, co znajduje odbicie w wynikach badań epidemiologicznych, gdyż liczba zachorowań jest zbliżona do liczby zgonów na te nowotwory. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów i Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie, współczynnik zachorowań na nowotwory mózgu wynosił w 2006 roku odpowiednio u mężczyzn i kobiet 6,2 i 7,1 na 100 000 populacji standardowej Polski. Odpowiednie współczynniki zgonów wynosiły odpowiednio 5,7 i 5,0 u mężczyzn i kobiet. Nowotwory mózgu są 10 przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 9 u kobiet [1].

Różnorodność tych nowotworów stanowi dużą trudność diagnostyczną, wymaga specjalistycznego i wielodyscyplinarnego podejścia. W skład zespołu diagnostyczno-terapeutycznego zajmującego się leczeniem guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) powinien wchodzić neuropatolog, radiolog doświadczony w diagnozowaniu chorób OUN, neurochirurg, radioterapeuta i onkolog kliniczny. Udział neurologa i psychologa klinicznego i specjalisty rehabilitacji neurologicznej również jest zalecany.

Aktualnie obowiązuje klasyfikacja WHO nowotworów OUN [2], którą skrótowo przedstawiono w Tabeli 2.1. Stopień zróżnicowania, zwany stopniem złośliwości jest również obecnie określany najczęściej według skali WHO. Opiera się na budowie mikroskopowej nowotworu, lecz bierze też pod uwagę przebieg kliniczny. W przypadku najczęstszych nowotworów pierwotnych mózgu – gwiaździaków opiera się na narastaniu cech proliferacji, mitoz i anaplazji i zawiera 4 stopnie złośliwości (Tab. 2.2), inne nowotwory mają przypisaną mniejszą liczbę stopni złośliwości. Przykładowo, guzy z zarodkowej tkanki neuroepitelialnej, typu PNET (*Primitive Neuroepithelial Tumours*) mają przypisany tylko jeden (najwyższy) 4 stopień złośliwości, ze względu na wysoce agresywny przebieg tych nowotworów [3].

Tabela 2.1. Klasyfikacja WHO nowotworów OUN [2]:

1. Guzy pochodzenia glejowego (neuroepithelial tumours) <u>Guzy z gleju gwiaździstego:</u> Gwiaździatek włosowatokomórkowy G I <i>Astrocytoma pilocyticum</i>; Gwiaździatek G II (<i>Astrocytoma</i>); Gwiaździatek anaplastyczny G III (<i>Astrocytoma anaplasticum</i>); Glejak wielopostaciowy GIV (<i>Glioblastoma</i>). <u>Guzy z gleju skąpowypustkowego:</u> Skąpodrzewiak G II (<i>Oligodendroglioma</i>) i Skąpodrzewiak anaplastyczny G III (<i>Oligodendroglioma anaplasticum</i>). <u>Guzy z gleju wyściółki komór lub kanału środkowego:</u> Wyściółczak G II (anaplastyczny G III) <i>Ependymoma (anaplasticum)</i>; Wyściółczak brodawkowaty nici końcowej G I (<i>Ependymoma myxopapillare</i>); Subependymoma G I. <u>Guzy z gleju mieszanego:</u> <i>Oligoastrocytoma G II i Oligoastrocytoma anaplasticum G III</i>. <u>Guzy splotu naczyńwłókowego:</u> <i>Papilloma plexus choroidei G I; Carcinoma plexus choroidei G III</i>. <u>Guzy z gleju o niejasnym pochodzeniu:</u> <i>Astroblastoma G II-IV; Glejakowatość mózgu G III-IV Gliomatosis cerebri</i>. <u>Guzy pochodzenia neuronalnego i neuronalno-glejowego:</u> Zwojak G I <i>Gangliocytoma</i>; Zwojakoglejak G II (anaplastyczny G III) <i>Ganglioglioma (anaplasticum)</i>; <i>Neurocytoma centrale G I</i>; <i>Paraganglioma nici końcowej G I; Aesthesioneuroblastoma G III</i>. <u>Guzy szyszynki:</u> Szyszyniak G II <i>Pineocytoma; Pineoblastoma G IV</i>. <u>Guzy z zarodkowej tkanki neuroepitelialnej G IV</u> <i>Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET); Medulloepithelioma, Neuroblastoma, Medulloblastoma, Ependymblastoma</i>.
2. Guzy wywodzące się z nerwów czaszkowych i rdzeniowych: <i>Schwannoma (neurinoma), Neurofibroma G I; Schwannoma malignum (tj. Neurogenic sarcoma, Malignant peripheral nerve sheath tumour MPNST) G III-IV</i>
3. Guzy opon: <u>Guzy z komórek meningotelialnych;</u> oponiaki G I <i>Meningioma; Meningioma atypicum G II; Meningioma papillare G II-III; Meningioma anaplasticum G III</i> <u>Guzy pochodzenia mezenchymalnego:</u> <u>Obłoniak</u> <i>Haemangiopericytoma G II-III, Chondrosarcoma G-III, Meningiosarcoma G-III</i> <u>Guzy pochodzące z melanocytów:</u> <i>Melanocytoma, czerniak złośliwy</i> <u>Guzy opon o niejasnym pochodzeniu:</u> <i>Haemangioblastoma</i>
4. Chłoniaki i guzy układu hematopoetycznego
5. Guzy zarodkowe (Germ Cell Tumours): <i>Germinoma, Carcinoma embryonale, Yolk Sac tumour (Endoderma Sinus Tumour), Teratoma, Mixed germ cell tumour</i>
6. Cysty i Zmiany guzo-podobne (Tumours like Lesions)
7. Guzy okolicy siodła tureckiego: <i>Gruczolaki przysadki; Czaszkogardlak G1 Craniopharyngioma</i>

Tabela 2.2. Skala oceny stopnia złośliwości biologicznej według WHO w odniesieniu do gwiazdzia-
ków [3].

Stopień złośliwości (G – Grade)	Typ gwiazdziaka	Cechy morfologiczne
G I	<i>Astrocytoma pilocyticum</i>	Charakterystyczna budowa mikroskopowa; brak możliwości transformacji do wyższego stopnia złośliwości
G II	<i>Astrocytoma</i>	Nieznaczny pleomorfizm, nieznacznie zwiększona ilość komórek, mitozy nieobecne
G III	<i>Astrocytoma anaplasticum</i>	Liczne mitozy, zwiększona ilość komórek, pleomorfizm, proliferacja śródbłonna naczyń bardzo częsta, choć nie jest konieczna do rozpoznania
G IV	<i>Glioblastoma multiforme</i>	Martwica i dominująca proliferacja naczyń

Objawy nowotworów OUN

Objawy są różnorodne i są związane z lokalizacją guza. Można je podzielić na:

- Bóle głowy z objawami lub bez wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego;
- Ubytki neurologiczne;
- Zaburzenia jakościowe świadomości, emocjonalne, poznawcze i osobowości (składające się czasem na zespół psychoorganiczny);
- Padaczka;
- Ilościowe zaburzenia świadomości (jako wyraz znacznego zaawansowania nowotworu); rzadziej zaburzenia endokrynologiczne.

Występowanie znacznych ubytków neurologicznych i zespołu psychoorganicznego jest uważane za zły czynnik rokowniczy w przypadku glejaków złośliwych mózgu. Padaczka, z kolei wiąże się z lepszym rokowaniem w przypadku glejaków mózgu, choć nie jest to niezależny czynnik rokowniczy. Objaw ten częściej towarzyszy nowotworom o mniejszej agresywności biologicznej, jak np. skąpodrzewiak. Wystąpienie u osoby dorosłej pierwszego w życiu ataku padaczkowego jest wskazaniem od wykonania badania rezonansu magnetycznego (MR) mózgu celem wykluczenia obecności nowotworu.

Diagnostyka guzów mózgu

W przypadku podejrzenia guza mózgu należy wykonać rezonans magnetyczny (MR) mózgu lub w przypadku braku takiej możliwości tomografię komputerową (CT) mózgu.

Badanie MR z kontrastem dożylnym obejmujące obrazy T1 zależne i T2 zależne, w razie potrzeby z zastosowaniem obrazowania dyfuzyjnego i perfuzyjnego (celem różnicowania zmian niedokrwiennych, martwicy popromiennej i guzów mózgu) oraz spektroskopowego (celem różnicowania martwicy popromiennej i guzów mózgu, oszacowania typu i agresywności

nowotworu oraz wyznaczenia miejsca biopsji chirurgicznej) pozostaje standardem diagnostyki obrazowej guzów mózgu. W przypadku wysokozróżnicowanych (WHO G II) glejaków mózgu tylko badanie MR pozwala na ocenę zakresu nowotworu. Wykonywanie wyłącznie badania CT mózgu przy braku przeciwwskazań do wykonywania badania MR jest błędem.

Badanie PET-CT z zastosowaniem najczęstszego znacznika w diagnostyce onkologicznej fluorodoezokylukozy (FDG) jest utrudnione ze względu na wysoki metabolizm i wychwyt glukozy w prawidłowej tkance mózgowej. Badanie PET-CT z zastosowaniem C-metioniny lub fluorotymidyny (FLT) pozwala na lepsze obrazowanie guzów mózgu, aczkolwiek to badanie nie jest aktualnie badaniem rutynowym i jego wartość kliniczna wymaga dalszych badań.

Jak we wszystkich nowotworach, badanie histopatologiczne stanowi podstawę diagnostyki i wyznacza dalsze leczenie. Ze względu na specyfikę guzów mózgu, badanie histopatologiczne ma dwie cechy odróżniające je od badania innych nowotworów. Często położenie tych nowotworów i/lub stan chorego nie pozwala na bezpieczną operację, a nawet biopsję guza, wówczas częściej niż w przypadku nowotworów zlokalizowanych poza mózgiem rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu radiologicznego. Guzy mózgu mają często budowę heterogenną, a także ich stopień zróżnicowania może ulegać przemianie, stąd konieczne jest pobieranie materiału z kilku regionów guza, a także branie pod uwagę przy planowaniu leczenia innych, poza rozpoznaniem histopatologicznym, czynników rokowniczych związanych z chorym.

Leczenie wysokozróżniowanych glejaków mózgu (WGM) WHO G II: gwiaździaków, skąpodrzewiaków i glejaków mieszanych

- Podstawą leczenia jest resekcja o maksymalnej w granicach bezpieczeństwa doszczętności
- Radioterapia (RT) nie poprawia przeżycia, dowiedziono w badaniu z randomizacją (1 stopień mocy dowodu) [4]
- RT poprawia czas przeżycia do nawrotu choroby oraz czas przeżycia bez padaczki (1 stopień mocy dowodu) [4]
- W badaniu prospektywnym RTOG 9802 oceniano możliwość obserwacji chorych na WGM o korzystnych czynnikach rokowniczych oraz intensyfikacji leczenia u chorych na WGM o niekorzystnych czynnikach rokowniczych (badanie z randomizacją po operacji: RT vs. RT skojarzona z 6 kursami chemioterapii (CHT) PCV [Procarbazyne, CCNU, Vincrystyna]). Korzystne czynniki rokownicze były zdefiniowane jako doszczętna resekcja (w ocenie neurochirurga) i wiek poniżej 40 lat. Wykazano w stosunku do chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi, że ocena neurochirurgiczna doszczętności resekcji obciążona jest dużym błędem i powinna być potwierdzona w bezpośrednim (do 48 godzin) pooperacyjnym badaniu MR. Tylko chorzy poniżej 40. roku życia z guzem resztkowym poniżej 1 cm w badaniu MR po operacji mają rzeczywiście niskie ryzyko wznowy (najniższe, jeśli dodatkowo guz przed operacją mniejszy niż 4 cm i typ histologiczny – oligodendroglioma) [5]. W stosunku do chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi stwierdzono brak różnicy w 2-letnim przeżyciu u chorych poddanych RT vs. RT + PCV przy znamiennej wyższej toksyczności drugiego podejścia. Brak jest wiarygodnych danych, co do dłuższego okresu obserwacji [6].

Wnioski:

Po operacji:

- Obserwacja dla chorych poniżej 40. roku życia po potwierdzonej radiologicznie doszczętnej resekcji, dodatkowym argumentem może być wielkość guza <4 cm przed operacją oraz histologiczny typ – oligodendroglioma
- Radioterapia dla pozostałych chorych (54 Gy/30 frakcji na guz i/lub łożę z marginesem 2 cm) z informacją dla chorego o wynikach metody (brak wpływu na przeżycie i możliwość odroczenia leczenia); w przypadku współistnienia padaczki, ubytków neurologicznych, radioterapia jest rekomendowana celem złagodzenia objawów

Leczenie glejaków złośliwych – anaplastycznych (WHO G III) (gwiazdziaków, skąpodrzewiaków i glejaków mieszanych) oraz glejaka wielopostaciowego (GBM) (WHO G IV)

- **Czynniki prognostyczne:** histologia (głównie stopień złośliwości – WHO G III vs. G IV, typ histologiczny oligodendroglioma), wiek, stan ogólny, stan neurologiczny (także poziom funkcjonowania intelektualnego „*mental status*”), czas trwania objawów (dla G III), zakres resekcji (szczególnie dla GBM); stan metylacji MGMT (metyl-guanino- -DNA-metyltransferazy) (czynnik prognostyczny dla glejaków WHO G III i predykcyjny dla GBM).
- **Przeżycie** 5-letnie napromienianych chorych na glejaki WHO G III – 20-45%; mediana przeżycia – 18-59 miesięcy (najczęściej ok. 24-30 m.) *(Powodem dużej rozpiętości przedstawianych wyników jest selekcja chorych o różnych czynnikach rokowniczych w zależności od przedstawianej serii, a także częstsze obecnie rozpoznawanie glejaka WHO G III w przypadku nieznacznych cech anaplazji, wcześniej tego typu guzy były klasyfikowane jako glejaki WHO G II).* Przeżycie 5-letnie napromienianych chorych na GBM jest kazuistyczne (1-2%), ale po radiochemioterapii z zastosowaniem temozolomidu (TMZ) ok. 10%; mediana przeżycia – 7-14 miesięcy.
- **Podstawą leczenia pozostaje resekcja** o maksymalnej w granicach bezpieczeństwa doszczętności.

Radioterapia (RT):

1. RT poprawia przeżycie w tym rozpoznaniu. Od czasu publikacji Walkera [7] z lat 80. przez ponad 20 lat samodzielna pooperacyjna RT pozostawała podstawą leczenia. W badaniu tym wykazano, że RT daje wyniki lepsze niż obserwacja i samodzielna CHT z zastosowaniem BCNU, nie stwierdzono różnicy w stosunku do RT-CHT z zastosowaniem BCNU. W metaanalizie włączającej 6 badań porównujących pooperacyjną RT z obserwacją (z CHT lub bez) wykazano 19% redukcję ryzyka zgonu w wyniku zastosowania RT po roku od leczenia [8].
2. Obecnie rekomendowaną dawką RT jest 60 Gy w 30 frakcjach. W badaniu z randomizacją wykazano poprawę wyników po zastosowaniu tego schematu w stosunku do podania 45 Gy w 20 frakcjach [9]. Jak dotychczas, nie wykazano, że podwyższanie dawki powyżej 60 Gy za pomocą technik stereotaktycznych, brachyterapii, czy też zwiększanie dawki biologicznej poprzez skracanie czasu leczenia i/lub hiperfrakcjonację (podawanie kilku dawek, niższych niż 1,8 Gy, dziennie) prowadzi do poprawy wyników.

3. Obszar napromieniania stanowi guz i/lub łoża po usuniętym guzie z marginesem (zwykle 2 cm). W 2 badaniach z randomizacją nie wykazano różnicy w wynikach po zastosowaniu ograniczonych pól napromieniania w stosunku do napromieniania całego mózgu [8].
- **Radio-chemioterapia (RT-CHT)**
 1. GMT Metaanaliza 12 badań z randomizacją (3000 chorych) wykazała poprawę 1-rocznego przeżycia o 6% u chorych na glejaki złośliwe otrzymujących RT-CHT w stosunku do poddanych wyłącznie RT [10].
 2. Różnice w biologii glejaków WHO G III i GBM wiążą się z różnym przebiegiem i różną odpowiedzią na leczenie. Standardy dotyczące RT-CHT różnią się dla tych 2 typów glejaków złośliwych.
 3. W przypadku chorych na GBM standardem jest aktualnie pooperacyjna RT-CHT z zastosowaniem TMZ. W badaniu EORTC/NCIC z randomizacją (573 chorych) wykazano, że pooperacyjna RT z jednoczasową CHT (TMZ: 75 mg/dobę) z następową adjuwantową CHT (6x TMZ w schemacie 5/28) prowadzi do znamiennej poprawy przeżycia w stosunku do pooperacyjnej wyłącznej RT (60 Gy). Mediana przeżycia wyniosła 14,6 i 12,1 miesiące, a 5-letnie przeżycie wynosiło 9,8% i 1,9% odpowiednio u chorych poddanych RT-CHT i wyłącznej RT, $p < 0.0001$ [11].
 4. W przypadku gwałtownych anaplastycznych brak dowodów z badań kontrolowanych o wyższości RT-CHT w stosunku do samodzielnej RT (60 Gy). Ostatnio ukazały się wyniki badania z randomizacją NOA-04 wykazujące brak różnicy w przeżyciu do progresji i przeżyciu całkowitym u chorych poddanych pooperacyjnej RT w stosunku do chorych otrzymujących wyłączną CHT (PVC lub TMZ) [12].
 5. W przypadku skąpodrzewiaków i glejaków mieszanych anaplastycznych (*oligodendroglioma anaplasticum*, *oligoastrocytoma anaplasticum*) nadal standardem pozostaje wyłączna pooperacyjna RT. Delecja 1p19q jest pozytywnym czynnikiem rokowniczym, a nie predykcyjnym reakcji na CHT (PVC). Chorzy z tym typem mutacji w nowotworze mają równie dobre wyniki po zastosowaniu CHT jak RT. Dodanie CHT do RT nie poprawia przeżycia całkowitego u tych chorych, natomiast nasila toksyczność leczenia.
 - **Kierunki badań w RT-CHT glejaków złośliwych**
 1. Działanie RT-CHT na bazie TMZ w glejakach WHO G III bez delecji 1p19q (badanie III fazy); dodatkowo ocena możliwości pominięcia adjuwantowego podawania TMZ (RT vs. RT+TMZ [jednoczasowo+ adjuwant vs. wyłącznie jednoczasowo]).
 2. Działanie leku antyangiogenne – inhibitora integryn – Cilengitide u chorych na GBM z metylacją MGMT (badanie III fazy); Cilengitide+RT/TMZ vs. RT/TMZ.
 - **Leczenie chorych starszych i/lub w upośledzonym stanie sprawności ogólnej**
 1. Powyżej 70% chorych nie kwalifikuje się do RT-CHT z tego powodu.
 2. Badanie z randomizacją oceniające, czy pooperacyjna RT u chorych po 70. roku życia prowadzi do poprawy wyników w stosunku do wyłącznej obserwacji przerwano, gdyż stwierdzono znaczną różnicę w przeżyciu na korzyść napromienianych chorych [13].
 3. Ze względu na krótkie przeżycie stosuje się skróconą (hipofrakcjonowaną) RT. W badaniu z randomizacją wykazano, że dla chorych powyżej 60. roku życia krótsza RT (40 Gy w 15 frakcjach) daje porównywalne przeżycie, jak długa RT (60 Gy w 30

frakcjach), a jakość życia w związku z krótszą sterydoterapią jest lepsza w RT skróconej [14]. Wyłączna CHT (TMZ) w porównaniu do wyłącznej RT daje gorsze wyniki (wyższa toksyczność i nieznamienne statystycznie pogorszenie przeżycia) [15].

4. Obecnie prowadzone jest badanie z randomizacją oceniające wpływ na wyniki dodania TMZ do RT hipofrakcjonowanej.

Leczenie wyściółczaków (*ependymoma*) mózgu

- **Wyściółczaki WHO G II:** RT (54 Gy w 30 frakcjach) na guz z marginesem; w przypadku potwierdzonej doszczętnej resekcji do rozważenia obserwacja; w przypadku wyściółczaków podnamiotowych wskazana diagnostyka rdzenia kręgowego (MRI +/- cytologia płynu mózgowo rdzeniowego) i jeśli potwierdzenie zajęcia opon, to napromienianie osi rdzeniowo-mózgowej.
- **Wyściółczaki WHO G III:** RT (60 Gy w 30 frakcjach) na guz z marginesem; wskazana diagnostyka rdzenia kręgowego (MRI +/- cytologia płynu mózgowo rdzeniowego) i jeśli potwierdzenie zajęcia opon, to napromienianie osi rdzeniowo-mózgowej.

Leczenie guzów z zarodkowej tkanki neuroepitelialnej – *Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET)* u dorosłych:

- Napromienianie osi rdzeniowo-mózgowej do dawki 36 Gy w 20 frakcjach w przypadkach bez zajęcia opon lub dawki wyższe na ograniczony obszar w przypadku przerzutów do opon i podwyższenie dawki do 54 Gy w 30 frakcjach na guz z marginesem (lub na tylny dół czaszki w przypadku *medulloblastoma*); u dorosłych brak wiarygodnych danych klinicznych na konieczność stosowania CHT, jeśli brak jest przerzutów odległych lub rozległego zajęcia OUN, nie pozwalającego na podanie odpowiednio wysokiej dawki RT.

Leczenie oponiaków

- W przypadku oponiaków WHO G I standardem jest wyłączone leczenie operacyjne; RT w przypadku nieresekcyjności i nawrotów, stosowane są techniki stereotaktyczne, jeśli ograniczony charakter guza.
- W przypadku oponiaków atypowych (WHO GII) i anaplastycznych (WHO GIII) RT pooperacyjna odpowiednio 54 Gy w 30 frakcjach i 60 Gy w 30 frakcjach.

Leczenie nowotworów rdzenia kręgowego

- Stanowią <5% nowotworów OUN. Dzielą się na zewnątrzwardówkowe (przerzuty, struniak) i wewnątrzwardówkowe. Te ostatnie dzieli się następnie na zewnątrzrdzeniowe (nerwiaki, oponiaki) i wewnątrzrdzeniowe (wyściółczaki – dominujące u dorosłych i gwiaździaki – dominujące u dzieci).
- Podstawę leczenia stanowi operacja, która jednak ze względu na lokalizację, często ma niedoszczętny charakter. U dorosłych, stosowanie uzupełniającej radioterapii, nie jest poparte wynikami badań kontrolowanych, ze względu na rzadkość tych nowotworów. Wiedza kliniczna o zachowaniu tych guzów pozwala na pomijanie radioterapii w przypadku wyściółczaków WHO G I, doszczętnie usuniętych wyściółczaków WHO G II, oponiaków WHO G I-II, *astrocytoma pilocyticum*. W pozostałych przypadkach stosowana jest radioterapia.

Bibliografia

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2008.
2. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000.
3. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3:255-68.
4. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, i wsp. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985-90.
5. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, i wsp. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008;109:835-41.
6. Shaw EG, Wang M, Coons S, i wsp. Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802: Radiation therapy (RT) versus RT + procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low-grade glioma (LGG). *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl.):Abstract 2006.
7. Walker MD, Green SB, Byer DP, i wsp. Randomized comparison of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant gliomas after surgery. *N Engl J Med* 1980;303:1323-9.
8. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, i wsp. Radiotherapy for newly diagnosed malignant gliomas in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64:259-73.
9. Bleeher NM, Stanning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grade 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* 1991;64:769-74.
10. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 2002;359:1011-8.
11. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, i wsp. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-66.
12. Wick W, Hartmann C, Engel C, i wsp. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874-80.
13. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillander L, i wsp. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527-35.
14. Roa W, Brasher PM, Bauman G, i wsp. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583-8.
15. Wick W, Engel C, Combs SE, i wsp. NOA-08 randomized phase III trial of 1-week-on/1-week-off temozolomide versus involved-field radiotherapy in elderly (older than age 65) patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma or glioblastoma (Methusalem). *J Clin Oncol* 2010;28 (Suppl.7):Abstract LBA 2001.

III. Pierwotne nowotwory płuca i opłucnej – systemowe leczenie

Maciej KRZAKOWSKI

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wprowadzenie

Rak płuca jest obecnie w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym (około 25% zachorowań) oraz zajmuje drugie miejsce pod względem zachorowalności u kobiet (około 8% wszystkich zachorowań). Rokowanie chorych na raka płuca jest nadal złe, czego wyrazem jest niski wskaźnik pięcioletniego przeżycia (około 14%) – pod względem współczynników umieralności rak płuca zajmuje od wielu lat pierwsze miejsce u mężczyzn, a od 2007 roku w Polsce więcej kobiet umiera z powodu raka płuca niż z powodu raka piersi. Pozytywnym zjawiskiem jest obniżenie współczynnika umieralności u mężczyzn o około 11% w ciągu ostatniej dekady, natomiast niestety u kobiet odnotowano zwiększenie o 27% (zmiany zależne od struktury spożycia tytoniu) [1].

Około 85% przypadków stanowią niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP) – wśród NDRP najczęściej – w kolejności – występują raki gruczołowe, raki płaskonabłonkowe i raki wielkokomórkowe. Pozostałe około 15% stanowi drobnokomórkowy rak płuca (DRP) oraz inne – bardzo rzadkie (około 1%) pierwotne nowotwory [2].

Niedrobnokomórkowe raki płuca

Analiza struktury pierwotnego zaawansowania NDRP wskazuje, że wczesne stadium nowotworu (stopnie I lub II według klasyfikacji TNM) jest stwierdzane zaledwie u około 20% chorych. U większości chorych w chwili rozpoznania występuje stadium miejscowego zaawansowania (stopnie IIIA lub IIIB) lub uogólnienia (stopień IV) [2]. U znacznej części chorych po zastosowaniu miejscowego leczenia dochodzi do uogólnienia choroby (przerzuty). Wspomniane uwarunkowania sugerują potencjalnie szerokie wskazania do stosowania farmakologicznego leczenia w NDRP – systemowe leczenie może być wykorzystywane w ramach uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej w stadium wczesnym, skojarzonego postępowania z udziałem chemioterapii i radioterapii w stadium miejscowego zaawansowania oraz paliatywnego leczenia w stadium uogólnienia.

Leczenie systemowe w stadium wczesnym

Uzupełniająca chemioterapia po doszczętnym wycięciu miększu płucnego jest uzasadniona z uwagi na wysokie ryzyko występowania przerzutów oraz bardzo ograniczoną wartość pooperacyjnego napromieniania. Metaanaliza badań z losowym doбором chorych, które porównywały wyniki chirurgicznego leczenia z lub bez pooperacyjnej radioterapii, wykazała jedynie możliwość niewielkiej poprawy wskaźników przeżycia w przypadku chorych poddawanych resekcji w stopniu III z przerzutami w węzłach chłonnych śródpiersia, co nie miało klinicznie istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego [3]. Natomiast w stopniach I lub II uzupełniająca radioterapia pooperacyjna pogarszała wyniki leczenia.

Opublikowana w 1995 roku metaanaliza wykazała zwiększenie prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia o około 5% (różnica na granicy statystycznej istotności) pod wpływem uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej z udziałem schematów zawierających cisplatynę i inne leki [4]. Wyniki kilku kolejnych badań z losowym doбором chorych były sprzeczne, aczkolwiek w części z nich obserwowano znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia w zakresie od 4 do 15% [5-7]. Łączna analiza wyników badań opublikowanych po 1995 roku wykazała znamienne wyższy wskaźnik pięcioletnich przeżyć u chorych otrzymujących pooperacyjną chemioterapię w porównaniu z wyłącznie obserwowanymi po resekcji (różnica 5%), przy czym wspomniana korzyść dotyczyła wyłącznie chorych w stopniach zaawansowania II i IIIA. Stosowanie chemioterapii u chorych w stopniu IB przyniosło niewielką korzyść, a w stopniu IA odnotowano nieznamiennie pogorszenie wyników. Wśród analizowanych schematów najskuteczniejsze okazało się połączenie cisplatyny i winorelbiny (3-4 cykle). Niekorzystny wpływ na wyniki leczenia miało obniżenie stopnia sprawności, natomiast inne czynniki (wiek, płeć i histologiczny typ nowotworu) nie miały znaczenia [8]. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że u wielu chorych poddawanych uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej występują niepożądane działania i wielokrotnie (50-85% chorych) mogą uniemożliwić ukończenie leczenia. Niepożądane działania dotyczą najczęściej układu krwiotwórczego i układu pokarmowego. Wyższe ryzyko nieukończenia planowanego leczenia występuje w przypadku chorych powyżej 70. roku życia, kobiet oraz chorych poddawanych pneumonektomii. Podeszły wiek nie powinien być jednak bezwzględnym przeciwwskazaniem do pooperacyjnej chemioterapii, zwłaszcza u chorych z dobrym stanem sprawności i bez współwystępowania innych chorób. Odległe (8-9 lat) obserwacje wyników badań – utrzymywanie się korzyści pod względem wszystkich wskaźników przeżycia [9] lub jedynie w zakresie czasu przeżycia wolnego od nawrotu [10] – wskazują również na konieczność starannego doboru chorych do pooperacyjnej chemioterapii, co wynika przede wszystkim ze zróżnicowanej tolerancji leczenia. Istotnym elementem w kwalifikacji chorych do uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej mogą być w przyszłości biologiczne czynniki predykcyjne – ekspresja genów i białek uczestniczących w procesach syntezy lub naprawy DNA (np. ERCC1, RRM1 i BRCA) oraz molekularne profile rokownicze. Wymienione czynniki mogą mieć wartość zarówno w doborze chorych z największym prawdopodobieństwem uzyskania korzyści, jak również najmniejszym ryzyku niepożądanych następstw leczenia.

Pooperacyjna chemioterapia powinna – według obecnego stanu wiedzy – stanowić element standardowego postępowania, ale istotnym ograniczeniem są przewlekłe choroby współwystępujące oraz obniżony stan sprawności i brak pełnej rekonwalescencji po resekcji u części chorych.

Rozbieżności w zakresie wyników dotychczasowych badań, których przedmiotem była przedoperacyjna chemioterapia, nie pozwalają na jednoznaczną ocenę i nie dostarczają dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności [11,12]. Zbiorcza analiza 12 badań III fazy opublikowanych do 2005 roku wykazała zwiększenie prawdopodobieństwa przeżyć pięcioletnich (różnica 6%) w stopniu zbliżonym do obserwowanego po zastosowaniu pooperacyjnej chemioterapii [13]. Przedoperacyjna chemioterapia może być rozważana u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA z zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia w badaniu mikroskopowym, którzy spełniają kryteria doszczętnej resekcji (staranna ocena zaawansowania nowotworu z wykorzystaniem badania pozytonowej tomografii emisyjnej lub endoskopowych metod oraz – w zależności od sytuacji – mediastinoskopii). Wstępna chemioterapia powinna obejmować 2-3 cykle schematu z pochodną platyny i jednym z leków trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, paklitaksel, docetaksel lub pemetrekseks). Do resekcji mięszu płucnego mogą być kwalifikowani wyłącznie chorzy z całkowitą odpowiedzią w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia potwierdzoną badaniem materiału uzyskanego na drodze mediastinoskopii. Obowiązywać powinna zasada podejmowania decyzji przez wielospecjalistyczny zespół i prowadzenia leczenia wyłącznie w ośrodkach dysponujących pełnymi możliwościami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Wartość skojarzenia chemioterapii z radioterapią w ramach przedoperacyjnego postępowania nie jest dostatecznie udowodniona. W klinicznej praktyce wspomniane podejście powinno być wykorzystywane wyłącznie u chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej [14].

Leczenie systemowe w stadium miejscowego zaawansowania

Uzasadnienie dla stosowania systemowego leczenia chorych na NDRP w stadium miejscowego zaawansowania, u których nie ma możliwości wykonania wycięcia mięszu płucnego, stanowią niezadowalające wyniki wyłącznej radioterapii (pięcioletnie przeżycie u 5-7% chorych). Skojarzenie radioterapii z chemioterapią ma w założeniu zwiększyć miejscowe działanie napromieniania oraz zmniejszyć ryzyko występowania przerzutów w odległych narządach. Kojarzenie chemioterapii i radioterapii może polegać na sekwencyjnym (chemioterapia poprzedzająca lub stosowana po napromienianiu) lub równoczesnym stosowaniu obu metod.

Metaanaliza badań z losowym doбором chorych wykazała, że zastosowanie wstępnej chemioterapii przed napromienianiem lub równoczesnej radiochemioterapii zwiększa wskaźnik pięcioletnich przeżyć o około 2% w porównaniu z wyłączną radioterapią [15]. W bezpośrednim porównaniu równoczesne stosowanie obu metod leczenia było znacząco bardziej korzystne od sekwencyjnego stosowania [16]. Równoczesna radiochemioterapia jest postępowaniem o znacznie wyższym ryzyku popromiennego zapalenia przełyku i około 50% chorych nie kwalifikuje się do leczenia z powodu podeszłego wieku i współwystępujących chorób [17]. Obecny stan wiedzy nie uzasadnia dodawania wstępnej chemioterapii do równoczesnej radiochemioterapii, jak również nie udowodniono korzyści z konsolidującego leczenia. Nie określono również optymalnego schematu chemioterapii w skojarzeniu z napromienianiem – najczęściej wykorzystywane są standardowe schematy oparte na pochodnych platyny. Wartość leków ukierunkowanych molekularnie nie została ostatecznie potwierdzona w przypadku kojarzenia z radioterapią.

U chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego, postępowanie powinno polegać na skojarzeniu radioterapii i chemioterapii zawierającej cisplatynę (optymalnie równoczesna radiochemioterapia). Do równoczesnej radioterapii kwalifikować należy chorych w dobrym stanie sprawności, bez istotnego ubytku masy ciała, z prawidłowymi wskaźnikami wydolności oddechowej oraz ograniczonym zasięgiem nowotworu w klatce piersiowej. W pozostałych sytuacjach można rozważyć zastosowanie chemioterapii poprzedzającej napromienianie lub wyłącznej radioterapii. Równoczesna radiochemioterapia powinna być stosowana jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach.

Leczenie systemowe w stadium uogólnienia

Obecny stan wiedzy uzasadnia stosowanie systemowego leczenia w ramach paliatywnego postępowania u chorych na uogólnionego NDRP (stopień IV) lub w sytuacji braku możliwości zastosowania radiochemioterapii (stopień IIIB), przy czym w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej leczenie może polegać na chemioterapii lub stosowaniu leków ukierunkowanych molekularnie.

Chemioterapia jest wskazana w ramach pierwszej linii leczenia u chorych w stopniu sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji WHO (stopień 2 – wybrani chorzy) z niewielkim ubytkiem masy ciała oraz bez współwystępowania innych chorób, które mogą uniemożliwić przeprowadzenie zaplanowanego leczenia. Dodatkowym warunkiem jest możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie.

Paliatywna chemioterapia według dwulekowego schematu z udziałem cisplatyny i leku starszej generacji (np. etopozyd lub winblastyna) może wydłużyć czas całkowitego przeżycia o około 1,5 miesiąca i zwiększyć prawdopodobieństwo jednorocznego przeżycia o około 9% w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym [18]. Skojarzenia leków trzeciej generacji z pochodnymi platyny są bardziej skuteczne i lepiej tolerowane w porównaniu do wcześniej stosowanych schematów [19,20]. Dodanie trzeciego leku do dwulekowego schematu zawierającego pochodne platyny nie poprawia wyników [21]. Wyniki metaanalizy wskazują, że schematy z udziałem karboplatyny są nieco mniej skuteczne od schematów zawierających cisplatynę [22]. W ogólnej populacji chorych na zaawansowanego NDRP wszystkie schematy z udziałem leków trzeciej generacji w skojarzeniu z pochodnymi platyny mają zbliżoną wartość, ale wyniki analizy podgrup jednego z badań sugerują na większe korzyści pod względem wskaźników przeżycia z zastosowania pemetreksedu u chorych na gruczolakoraka i raka wielkokomórkowego [23]. Obecny stan wiedzy uzasadnia stosowanie 3-4 cykli chemioterapii w ramach pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP – metaanaliza badań klinicznych wykazała, że dłuższa chemioterapia znamienne wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji bez wpływu na czas przeżycia całkowitego i jest związana z częstszym występowaniem niepożądanych działań [24].

W ramach pierwszej linii leczenia uogólnionego NDRP można rozważać stosowanie leków molekularnie ukierunkowanych, przy czym obecnie równoczesne stosowanie inhibitorów tyrozynowej kinazy naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor; EGFR) i chemioterapii nie zostało naukowo uzasadnione. W przypadku potwierdzenia mutacji genu *EGFR* stosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów *EGFR* (gefitynib lub erlotynib) w monoterapii jest skuteczniejsze od chemioterapii zarówno

w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia [25,26]. U chorych bez mutacji genu *EGFR* w komórkach nowotworu wartość wspomnianych leków jest wątpliwa. Brak wartościowych czynników predykcyjnych oraz zwiększone ryzyko niepożądanych działań nie uzasadnia również stosowania leków o działaniu antyangiogennym (bewacyzumab) [27] oraz monoklonalnego przeciwciała anty-*EGFR* (cetuksymab) [28] w skojarzeniu z chemioterapią, co odnosi się do pierwszej i kolejnych linii leczenia.

Wartość konsolidującego lub podtrzymującego leczenia po wstępnej chemioterapii (zarówno leków cytotoksycznych, jak również inhibitorów tyrozynowej kinazy *EGFR*) wymaga potwierdzenia w badaniach z losowym doбором chorych, które porównałyby wspomniane postępowanie z leczeniem drugiej linii podejmowanym w momencie wystąpienia progresji choroby. Obecnie leczenie konsolidujące lub podtrzymujące można rozważać u wybranych chorych po uwzględnieniu potencjalnych korzyści, typu histologiczny nowotworu i innych uwarunkowań klinicznych.

Wiek chorego nie jest niezależnym czynnikiem rokowniczym – w grupie chorych w wieku powyżej 70. roku życia z dobrym stanem sprawności i bez dodatkowych obciążeń dwulekowa chemioterapia z udziałem pochodnych platyny jest na ogół dobrze tolerowana, natomiast u pozostałych chorych paliatywny efekt można uzyskać przy użyciu leku trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina) [29] lub inhibitorów *EGFR* [26] w monoterapii.

W trakcie chemioterapii konieczne jest wykonywanie (rytm 6-8 tygodni) badań oceniających obiektywną odpowiedź na leczenie (pierwsza ocena po drugim cyklu). W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe według wskazań. Ocena skuteczności leczenia ukierunkowanego molekularnie jest trudniejsza, co wynika z mechanizmu przeciwnowotworowego działania inhibitorów *EGFR*.

U chorych, u których doszło do progresji choroby po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii, możliwe jest rozważenie ponownego zastosowania leczenia. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia drugiej linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia, które pozwoliło na osiągnięcie odpowiedzi o przynajmniej trzymiesięcznym okresie trwania [30]. W drugiej linii leczenia można zastosować docetaksel [31] lub pemetreksed [32], natomiast nie ma uzasadnienia stosowanie innych leków. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – rak płaskonabłonkowy). U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę. W NDRP nie zaleca się stosowania chemioterapii trzeciej linii. Wartościową metodą postępowania w drugiej linii leczenia jest stosowanie inhibitorów tyrozynowej kinazy *EGFR*, co powinno dotyczyć wyłącznie chorych z potwierdzoną mutacją genu *EGFR* [26].

Drobnokomórkowy rak płuca

W leczeniu chorych na DRP podstawowe znaczenie ma chemioterapia, a w przypadku choroby w stadium ograniczonym wartościowe jest kojarzenie z radioterapią klatki piersiowej [33]. Wybór metody postępowania w stadium ograniczonej choroby zależy od charakterystyki chorego (stopień sprawności, ubytek masy ciała, aktywność dehydrogenazy kwasu

mlekowego, wydolność narządów wewnętrznych, współwystępujące choroby i ich leczenie) i nowotworu (zasięg zmian chorobowych). Poza tym, w stadium choroby ograniczonej i rozległej – po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na chemioterapię lub chemioradioterapię – wskazane jest rozważenie elektywnego napromieniania mózgowia [34,35].

Zarówno w przypadku chemioterapii wyłączonej, jak również kojarzonej z napromienianiem najczęściej stosuje się schemat złożony z cisplatyny i etopozydu. Schematy z udziałem antracyklin mają podobną wartość, ale nie powinny być stosowane w skojarzeniu z napromienianiem [36]. W przypadku chorych w podeszłym wieku (ponad 30% chorych w wieku powyżej 70. roku życia) i dobrym stanie sprawności należy stosować chemioterapię na zasadach obowiązujących u młodszych chorych.

W przypadku progresji choroby po pierwotnym leczeniu należy rozważyć ponowne zastosowanie chemioterapii (pierwotnie stosowany schemat w przypadku progresji po okresie dłuższym niż 3 miesiące lub schemat drugiej linii), paliatywnej radioterapii lub objawowego postępowania.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest u większości chorych rozpoznawany w zaawansowanym stadium, co uniemożliwia zastosowania chirurgicznego leczenia o doszczętnym założeniu.

Skuteczność chemioterapii w zaawansowanym złośliwym międzybłoniaku opłucnej jest ograniczona, a stosunkowo najbardziej aktywne są leki z grupy antymetabolitów. Wielolekowa chemioterapia nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi w porównaniu z monoterapią, co nie ma jednak istotnego wpływu na wskaźniki przeżycia. Paliatywna chemioterapia zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka opłucnej może być rozważana u chorych w dobrym stanie sprawności, u których istnieje możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie (zalecana jest klasyfikacja RECIST z modyfikacją dla złośliwego międzybłoniaka opłucnej). Spośród obecnie dostępnych leków najbardziej korzystny paliatywny efekt wywołuje pemetrekseid w skojarzeniu z cisplatyną [37]. Alternatywą może być stosowanie monoterapii (cisplatyna, lek z grupy antymetabolitów lub doksorubicyna), a także objawowego postępowania [38]. Wartość chemioterapii jest większa u chorych w dobrym stanie sprawności, z typem nabłonkowatym międzybłoniaka oraz z mniejszym zaawansowaniem zmian i prawidłową liczbą białych krwinek [37].

Obiecujące wyniki badań II fazy, w których stosowano indukcyjną chemioterapię w skojarzeniu z miejscowymi metodami leczenia, uzasadniają podejmowanie wspomnianego postępowania u wybranych chorych w II i III stopniu zaawansowania i bez zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia, przy czym leczenie powinno być prowadzone w specjalistycznych ośrodkach.

Bibliografia

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2009.
2. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK i wsp: World Health Organization classification of tumors. IARC, Lyon 2004.

3. PORT Meta-analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-263.
4. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
5. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
6. Winton T, Livingston R, Johnson D i wsp: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
7. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M i wsp: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
8. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV i wsp: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-9.
9. Butts CA, Ding K, Seymour L i wsp: Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010; 28: 29-34.
10. Arriagada R, Dunant A, pignon J-P i wsp: Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 35-42.
11. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE i wsp: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442-50.
12. Albain KS, Swann RS, Rusch VW i wsp: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-86.
13. Burnett S, Stewart LA, Rydzewska L: A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 611-21.
14. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ i wsp: Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313-8.
15. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
16. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E i wsp: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-2190.
17. De Ruyscher D, Botterweck A, Dirx M i wsp: Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann Oncol* 2009; 20: 98-102.
18. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group: Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-25.
19. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB i wsp: Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 845-53.
20. Goffin J, Lacchetti Ch, Ellis PM i wsp: First line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (2): 260-74.
21. Hatem AA, Elttar I, Loberizo Jr FR i wsp: Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A systematic overview. *Lung Cancer* 2009; 64: 194-8.

22. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M i wsp: Cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
23. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J i wsp: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
24. Soon YY, Stockler MR, Askie LM i wsp: Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 20: 3277-84.
25. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S i wsp: Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
26. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T i wsp: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
27. Sandler A, Gray R, Perry MC i wsp: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
28. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A i wsp: FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-31.
29. Davidoff AJ, Tang M, Seal B i wsp: Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2191-2197.
30. Tassinari D, Scarpi E, Sartori S i wsp: Second line treatments in non-small-cell lung cancer: a review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009; 135: 1596-609.
31. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R i wsp: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
32. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN i wsp: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-62.
33. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC i wsp: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624.
34. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP i wsp: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-484.
35. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G i wsp: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 644-672.
36. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T i wsp: A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small-cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30: 23-36.
37. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J i wsp: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-44.
38. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P i wsp: Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685-94.

IV. Rak piersi

Jacek JASSEM

Epidemiologia i etiologia

Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2007 roku liczba nowych zachorowań na raka piersi wynosiła w naszym kraju 14 482, a liczba zgonów – 5255 [1].

Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka piersi są: starszy wiek, wczesny wiek pierwszej miesiączki, późny wiek menopauzy, późny wiek pierwszego porodu, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*), które stwierdza się u około 5-10% ogółu chorych na raka piersi [2].

Wczesne wykrywanie

Najbardziej skuteczną metodą wczesnego wykrywania raka piersi są mammograficzne badania przesiewowe [3]. Badania te obniżają umieralność z powodu raka piersi w objętych nimi grupach o około 20%. W Polsce badania te przeprowadza się u kobiet w wieku 50-69 lat w odstępie co 2 lata. Rutynowe badanie mammograficzne wykonuje się w 2 podstawowych projekcjach — skośnej i górno-dolnej. W opisie przesiewowych badań mammograficznych stosuje się system BIRADS, który wyróżnia następujące kategorie:

- 1) Mammografia prawidłowa (BIRADS 1);
- 2) Zmiany łagodne (BIRADS 2);
- 3) Zmiany prawdopodobnie łagodne (BIRADS 3);
- 4) Zmiany podejrzané (BIRADS 4);
- 5) Zmiany złośliwe (BIRADS 5);
- 6) Rozpoznany rak piersi (BIRADS 6).

Rozpoznawanie

Wstępna diagnostyka raka piersi obejmuje:

- pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe, z badaniem palpacyjnym piersi;
- obustronną mammografię, uzupełnioną w zależności od indywidualnych wskazań badaniem ultrasonograficznym lub mammografią MR;
- badanie mikroskopowe;
- badania dodatkowe (zakres badań dodatkowych zależy od stopnia klinicznego zaawansowania miejscowego i intencji leczenia (radykałne lub paliatywne) [4].

Badania obrazowe

Podstawowym badaniem obrazowym jest mammografia rentgenowska w dwu projekcjach (górną-dolną i skośną). Czulość mammografii w wykrywaniu zmian nowotworowych wynosi około 85%. Ultrasonografia jest wartościowym uzupełnieniem mammografii, przydatnym zwłaszcza w różnicowaniu zmian torbielowatych i litych oraz ocenie wielkości i granic zmian ogniskowych. Metoda ta jest szczególnie cenna w ocenie piersi o dużej gęstości (typowych zwłaszcza dla młodych kobiet), gdzie wartość mammografii jest ograniczona. Ultrasonografii piersi nie stosuje się w badaniach przesiewowych. Najbardziej czułą metodą jest mammografia magnetycznym rezonansem (MR), ale jest ona obarczona wysokim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich (niska swoistość). Mammografię MR zaleca się jako metodę przesiewową u kobiet z grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza u nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2*. Pozytonowa emisyjna tomografia (PET) jest rzadko stosowana w raku piersi [5]. Inne metody obrazowe (badania rentgenowskie, badanie tomografii komputerowej, scyntygrafia kości i inne) są stosowane według indywidualnych wskazań.

Patomorfologia

Mikroskopowe potwierdzenie obecności raka jest bezwzględny warunkiem rozpoczęcia leczenia i ma istotny wpływ na wybór postępowania klinicznego. Materiał do badania mikroskopowego (cytologicznego lub histologicznego) powinien być pobrany przed podjęciem pierwotnego leczenia. W tym celu stosuje się aspiracyjną biopsję cienkoigłową, biopsję gruboigłową (sposób preferowany), biopsję mammotomiczną, otwartą biopsję chirurgiczną lub biopsję śródoperacyjną [6].

Niemal wszystkie pierwotne nowotwory piersi mają pochodzenie nabłonkowe. Raki piersi dzielą się na 2 podstawowe grupy: raki przedinwazyjne i naciekające. Przedinwazyjny rak przewodowy (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) jest coraz częściej wykrywaną postacią raka piersi, co wynika z upowszechniania się przesiewowych badań mammograficznych. Przedinwazyjny rak zrazikowy (LCIS, *lobular carcinoma in situ*) jest wykrywany przypadkowo, podczas diagnostyki innych zmian w piersi. LCIS nie jest stanem przedrakowym, natomiast zwiększa on prawdopodobieństwo wystąpienia naciekającego raka piersi.

Okolo 60–80% naciekających raków piersi stanowią raki przewodowe (*carcinoma ductale*). Drugą w częstości grupą (10-20%) są raki zrazikowe (*carcinoma lobulare*); pozostałe postaci raka (rdzeniasty, cewkowy, śluzowotwórczy i inne) oraz nowotwory nienabłonkowe występują znacznie rzadziej. W odniesieniu do raka przewodowego konieczne jest

oznaczenie stopnia złośliwości – najczęściej stosuje się zmodyfikowaną klasyfikację Blooma i Richardsona wyróżniającą trzy stopnie złośliwości raka. Klasyfikacja ta uwzględnia następujące mikroskopowe cechy nowotworu: tworzenie cewek (wyraźne, umiarkowane, nieznaczne), polimorfizm jąder komórkowych (niewielki, umiarkowany, znaczny) i wskaźnik mitotyczny (0–9, 10–19, >20). Na podstawie sumy punktów wyróżnia się trzy stopnie złośliwości raka: I (3–5), II (6–7) i III (8–9).

W przypadku chirurgicznego usunięcia zmiany, oprócz oceny makroskopowej dostarczonego preparatu należy ustalić mikroskopowo postać histologiczną nowotworu, stopień jego złośliwości, wymiary guza, zakres marginesu chirurgicznego, obecność naciekania okołoguzowych naczyń limfatycznych i żylnych oraz skóry i powięzi mięśniowych, liczbę usuniętych węzłów chłonnych i węzłów chłonnych zajętych przerzutami, a także obecność naciekania torebki węzła chłonnego lub okołowęzłowej tkanki tłuszczowej.

Niezbędnym elementem badania patomorfologicznego jest ocena ekspresji receptorów steroidowych – estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR), a także stanu receptora HER2. Ekspresję ER i PgR ocenia się w jądrach komórkowych metodą immunohistochemiczną (IHC) w materiale tkankowym utrwalanym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. Zalecaną metodą oceny jest tzw. wskaźnik Allreda (*Allred score*). Umożliwia ona półilościową, sześciostopniową ocenę ekspresji odsetka komórek dodatnich (0: brak odczynu; 1: <1/100; 2: 1/100–1/10; 3: 1/10–1/3; 4: 1/3–2/3; 5: >2/3) oraz czterostopniową ocenę intensywności tego odczynu (0: brak; 1: słaby; 2: umiarkowany; 3: silny). Całkowitą wartość wskaźnika uzyskuje się sumując wartość stopnia odsetka komórek dodatnich i stopnia intensywności odczynu.

Stan receptora HER2 metodą IHC określa się stosując czterostopniową skalę (HER2 0, 1+, 2+, 3+), przy czym wyniki 0 i 1+ określane są jako ujemne, a 3+ jako dodatni. Wynik ekspresji 2+ w badaniu IHC jest określany jako graniczny lub niejednoznaczny i wymaga oceny liczby kopii genu *HER2* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) [7].

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego, rokowania oraz przewidywanej odpowiedzi na systemowe leczenie

U każdej chorej w momencie rozpoznania należy określić stopień klinicznego zaawansowania według najnowszej klasyfikacji TNM (cTNM) [8]. U chorych poddanych doszczętnemu leczeniu chirurgicznemu należy dodatkowo ocenić stopień TNM w klasyfikacji histopatologicznej (pTNM). Oprócz zaawansowania choroby znaczenie rokownicze w raku piersi mają wiek chorej, stan menopauzalny, typ histologiczny i stopień złośliwości raka, liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych, stopień ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR) i receptora HER2 oraz naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych. U chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu czynnikami określającymi ryzyko nawrotu miejscowego są ponadto zakres marginesu chirurgicznego i nasilona obecność tzw. komponentu wewnątrzprzewodowego [8].

Najważniejszym czynnikiem odpowiedzi na systemowe leczenie (predykcyjnym) u chorych na raka piersi jest stan receptorów steroidowych (ER i PgR). Chore bez ekspresji receptorów steroidowych są niepodatne na leczenie hormonalne. Ekspresja receptorów steroidowych

wiąże się również z mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem. Nadekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2* stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy oraz stanowią wskazanie do zastosowania leczenia anty-HER2 (trastuzumab, lapatynib).

Leczenie

Zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami leczenie chorych na raka piersi powinno się odbywać w specjalistycznych ośrodkach, w których rocznie leczy się co najmniej 150 osób z tym rozpoznaniem. Wybór taktyki leczenia chorych na raka piersi w poszczególnych stopniach zaawansowania opiera się na ocenie klinicznej i badaniu patomorfologicznym. Pod uwagę bierze się: typ histologiczny i stopień złośliwości raka, zaawansowanie guza pierwotnego oraz pachowych węzłów chłonnych, nieobecność lub obecność przerzutów do narządów odległych oraz ich lokalizację, ekspresję ER/PgR i HER2, stan menopauzalny i wiek chorej, choroby przebyte i współistniejące oraz ich leczenie, a w przypadku nawrotu – także jego cechy kliniczne i czas od pierwotnego leczenia do nawrotu, a także rodzaj pierwotnie stosowanego leczenia i jego efekt.

Decyzje dotyczące leczenia powinno się podejmować przy czynnym udziale chorej, po udzieleniu jej pełnej informacji i przedstawieniu wszystkich możliwości leczniczych. Z uwagi na wielodyscyplinarny charakter leczenia raka piersi, zaleca się podejmowanie decyzji terapeutycznych w zespołach z udziałem chirurga, radioterapeuty, onkologa klinicznego, patomorfologa i radiologa. Istotnym elementem leczenia raka piersi jest fizyczna i psychiczna rehabilitacja.

Raki przedinwazyjne

W przypadku rozpoznania raka zrazikowego *in situ* (LCIS) zaleca się wyłącznie obserwację (badanie kliniczne co 6–12 miesięcy przez 5 lat i następnie co 12 miesięcy oraz mammografia co 12 miesięcy).

Leczeniem z wyboru w przedinwazyjnym raku przewodowym (DCIS) jest pierwotny zabieg chirurgiczny: wycięcie zmiany nowotworowej z uzupełniającą radioterapią lub amputacją bez usuwania pachowych węzłów chłonnych (tzw. „amputacja prosta”). W przypadku dużych zmian, zwłaszcza przy współistnieniu innych niekorzystnych czynników, należy wykonać amputację prostą z biopsją węzła wartowniczego [9]. W wyborze metody leczenia DCIS stosuje się często tak zwany indeks Van Nuys, w którym bierze się pod uwagę wielkość guza, szerokość marginesów wycięcia, stopień złośliwości komórek raka i obecność martwicy, oraz wiek chorej [10]. Rodzaj leczenia (miejscowe wycięcie zmiany z radioterapią lub amputacją prostą ew. z biopsją węzła wartowniczego) zależy od sumy punktów.

Wczesny rak naciekający

W większości przypadków leczenie ma charakter wielodyscyplinarny i obejmuje metody miejscowe (chirurgię i radioterapię) oraz systemowe (chemioterapię, hormonoterapię, terapie ukierunkowane molekularnie).

Chirurgia

Podstawową metodą leczenia wczesnego naciekającego raka piersi jest zabieg chirurgiczny. Leczenie chirurgiczne raka piersi powinno być prowadzone wyłącznie w ośrodku

kach o dużym doświadczeniu w tej dziedzinie. Według międzynarodowych zaleceń liczba zabiegów chirurgicznych w obrębie piersi przypadających na jednego chirurga powinna wynosić co najmniej 50 rocznie.

We wczesnym inwazyjnym raku piersi (stopień I i II) stosuje się leczenie oszczędzające, polegające na wycięciu guza piersi z marginesem tkanek zdrowych i węzłami chłonnymi pachy (albo biopsją węzła wartowniczego) uzupełnionym radioterapią (postępowanie z wyboru), lub zmodyfikowaną radykalną amputacją piersi [11]. Wskazaniem do leczenia oszczędzającego jest zaawansowanie T1-2 N0-1 M0, średnica guza do 3 cm oraz przewidywane uzyskanie doszczętności wycięcia z dobrym efektem estetycznym. Leczenia oszczędzającego nie stosuje się w rakach wieloogniskowych, u chorych w ciąży (przeciwwskazanie względne), po wcześniejszej radioterapii na obszar piersi, w przypadku obecności rozległych mikrozwęznień w badaniu mammograficznym lub współistniejącej kolagenozy. Leczenie oszczędzające można także zastosować u chorych z guzem piersi o wyjściowym wymiarze przekraczającym 3 cm. W tym wypadku konieczne jest jednak uzyskanie remisji nowotworu pod wpływem wstępnej chemioterapii lub hormonoterapii [12]. Na ogół nie ma natomiast wskazań do stosowania indukcyjnej chemioterapii u chorych w I i II stopniu zaawansowania z małym wymiarem pierwotnego guza, zwłaszcza jeżeli przewiduje się wykonanie mastektomii.

U chorych, które nie kwalifikują się do leczenia oszczędzającego lub nie wyrażają woli poddania się temu zabiegowi, wykonuje się zmodyfikowaną radykalną amputację (najczęściej sposobem Maddena – zmodyfikowana amputacja radykalna), obejmującą usunięcie piersi wraz z powięzią mięśnia piersiowego większego [11].

Zarówno w przypadku leczenia oszczędzającego, jak i amputacji piersi wykonuje się także usunięcie pachowych węzłów chłonnych I i II piętra (konieczne jest zbadanie przynajmniej 10 węzłów chłonnych tej okolicy). U chorych bez klinicznych cech zajęcia przerzutami pachowych węzłów chłonnych, zamiast pachowej limfadenektomii należy wykonać biopsję węzła wartowniczego, która obarczona jest mniejszym ryzykiem pooperacyjnych powikłań. W celu uzyskania odpowiedniej czułości, biopsja węzła wartowniczego powinna obejmować jednoczesne użycie dwóch znaczników (błękitu metylenu i koloidalnego radioznacznika). Procedurę tę wykonuje się jedynie w ośrodkach, w których zapewniona jest ścisła współpraca chirurga, patomorfologa i specjalisty medycyny nuklearnej. Jeśli w danej jednostce nie wykonuje się biopsji węzła wartowniczego, a chora spełnia podane wyżej kryteria i wyraża chęć poddania się tej procedurze, należy ją skierować do ośrodka, który ją wykonuje. Jeśli identyfikacja wartowniczego węzła chłonnego jest niemożliwa konieczne jest wycięcie pachowych węzłów chłonnych. Nie ma wskazań do wykonania limfadenektomii u chorych z mikroprzerzutami w węzłach wartowniczych, natomiast jej rola u chorych z mikroprzerzutami w 1-3 węzłach jest przedmiotem dyskusji.

U chorych po mastektomii istnieje możliwość przeprowadzenia chirurgicznej rekonstrukcji piersi [11]. Każdą chorą powinno się poinformować o możliwości takiego leczenia. Rekonstrukcja może być wykonywana w trybie odroczonym (po pewnym czasie od mastektomii) lub natychmiastowym (bezpośrednio po mastektomii). Zabiegi rekonstrukcyjne można również wykonywać po leczeniu oszczędzającym, jeśli może to poprawić efekt estetyczny. Do chirurgicznego leczenia odtwórczego można używać ekspandera lub endoprotezy, tkanek własnych (najczęściej płat wyspowy z mięśnia prostego brzucha – płat

TRAM) lub obu wymienionych metod. Wybór metody zależy od doświadczenia ośrodka i warunków anatomicznych, z uwzględnieniem opinii chorej.

Pooperacyjne napromienianie

Radioterapia stanowi niezbędną składową leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi oszczędzającemu [13]. W tej grupie stosuje się na całą pierś dawkę 50 Gy (25 frakcji po 2 Gy w ciągu 5 tygodni lub schematy równoważne, na przykład 42,5 Gy w 17 frakcjach), oraz dodatkową dawkę (*boost*) 10–15 Gy na łożę po wyciętym guzie Gy (wiązka elektronów lub brachyterapia). Napromienianie wyłącznie łoży po usuniętym guzie (*partial breast irradiation*) jest postępowaniem doświadczalnym i nie powinno być stosowane poza badaniami klinicznymi.

Wskazania do uzupełniającej radioterapii po amputacji piersi obejmują obecność przerzutów w 4 lub więcej pachowych węzłach chłonnych, guz w ocenie patologicznej o średnicy powyżej 5 cm i obecność „dodatnich” (< 1 mm) marginesów chirurgicznych. Rola uzupełniającej radioterapii po amputacji w przypadku zajęcia przerzutami 1–3 pachowych węzłów chłonnych nie jest ostatecznie ustalona.

Obszar napromieniany powinien zawsze obejmować ścianę klatki piersiowej, a u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych – także przyśrodkową część okolicy nadobojczykowej. Wartość napromieniania węzłów zamostkowych i pachowych jest dyskusyjna; te ostatnie napromienia się jednak w przypadkach z wysokim ryzykiem nawrotu w tej okolicy (np. masywne przejście nacieku przez torebkę węzła).

Jeśli istnieją wskazania do pooperacyjnej radioterapii i chemioterapii, na ogół najpierw przeprowadza się chemioterapię. Radioterapia jest bezwzględnie przeciwwskazana podczas ciąży. Uzupełniającą hormonoterapię można stosować równocześnie z napromienianiem.

Pooperacyjne leczenie systemowe

Decyzja o zastosowaniu pooperacyjnego leczenia systemowego powinna się opierać na ocenie indywidualnego ryzyka nawrotu (określenie rokowania na podstawie znanych czynników rokowniczych), przewidywanej wrażliwości na leczenie poszczególnymi metodami i potencjalnych korzyści związanych z tym leczeniem. Konieczne jest uwzględnienie przewidywanych działań niepożądanych leczenia systemowego, stanu sprawności, chorób współistniejących i preferencji chorych. Przydatnym narzędziem pozwalającym oszacować korzyść związaną z pooperacyjnym leczeniem systemowym w konkretnych sytuacjach klinicznych jest komputerowy model ryzyka nawrotu (Adjuvant! Online), dostępny pod internetowym adresem www.adjuvantonline.com. W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi możliwość indywidualnej oceny ryzyka nawrotu na podstawie wielogenowych profili molekularnych (Oncotype®, MammaPrint®), jednak metody te nie zostały dotychczas zweryfikowane w prospektywnych badaniach klinicznych [7].

Według obecnych zaleceń do pooperacyjnego leczenia systemowego kwalifikują się wszystkie chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych oraz chore bez przerzutów do węzłów chłonnych, ale ze zwiększonym ryzykiem nawrotu [9]. Pooperacyjne leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 3 miesięcy od zabiegu operacyjnego, przy czym zaleca się jego podjęcie w ciągu 2–4 tygodni.

Według zaleceń konferencji St. Gallen z 2011 roku pooperacyjną hormonoterapię powinno się stosować niemal u wszystkich chorych z jakąkolwiek ekspresją ER lub PgR

w komórkach guza [14]. U kobiet przed menopauzą hormonoterapia obejmuje podawanie tamoksyfenu w dawce 20 mg dziennie w monoterapii lub w skojarzeniu z farmakologicznym zahamowaniem wydzielniczej czynności jajników (zastosowanie wyłącznie tej drugiej metody może dotyczyć jedynie wyjątkowych sytuacji). U kobiet przed menopauzą z przeciwwskazaniami do leczenia tamoksyfenem istnieje możliwość zastosowania inhibitorów aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemestan w dawkach stosowanych u kobiet po menopauzie), ale zawsze w skojarzeniu z zahamowaniem wydzielniczej czynności jajników. U kobiet po menopauzie standardowe postępowanie hormonalne obejmuje leczenie tamoksyfenem (20 mg dziennie), inhibitorem aromatazy (letrozol – 2,5 mg dziennie, anastrozol – 1 mg dziennie lub eksemestan – 25 mg dziennie) lub tamoksyfenem i inhibitorem aromatazy podawanymi w sposób sekwencyjny (zmiana leku po 2-3 latach). Zarówno przed, jak i po menopauzie czas leczenia hormonalnego wynosi łącznie 5 lat.

Trastuzumab zaleca się w uzupełnieniu pooperacyjnej chemioterapii u chorych z nadekspresją lub amplifikacją genu HER2 jeśli guz w piersi przekracza 1 cm lub obecne są przerzuty do pachowych węzłów chłonnych. Standardowym postępowaniem jest podawanie leku przez rok, przy czym dopuszczalne jest kojarzenie go z pooperacyjną radioterapią lub chemioterapią nie zawierającą antracyklin.

Wskazaniem do uzupełniającej chemioterapii (czas leczenia 4–6 miesięcy) są przede wszystkim tzw. guzy „potrójnie ujemne”, tj. nie wykazujące ekspresji zarówno receptorów steroidowych, jak i HER2 (nie dotyczy to jednak szczególnych postaci raka piersi, np. raka rdzeniastego, apokrynowego, czy gruczołowato-torbielowatego, w których na ogół nie ma potrzeby chemioterapii). Chemioterapię stosuje się również rutynowo w skojarzeniu z trastuzumabem u chorych z nadekspresją lub amplifikacją genu HER2.

W grupie chorych z ekspresją receptorów steroidowych, stanowiących najbardziej heterogenną grupę, wskazania do chemioterapii (niezależnie od leczenia hormonalnego) zależne są od obecności czynników zwiększonego ryzyka nawrotu, takich jak 3. stopień złośliwości histologicznej guza, wysoki stopień proliferacji ocenionej konwencjonalnymi lub molekularnymi metodami, niższy stopień ekspresji receptorów steroidowych, zajęcie przerzutami co najmniej 4 pachowych węzłów chłonnych, naciekanie okołoguzowych naczyń czy średnica guza powyżej 5 cm (tabela 4.1).

Tabela 4.1. Zasady kojarzenia hormonoterapii i chemioterapii u chorych z cechą ER+, HER2- (na podstawie zaleceń konferencji St. Gallen z 2009 roku), z modyfikacją.

Względne wskazania do kojarzenia hormonoterapii i chemioterapii	Czynniki beзуżyteczne w podjęciu decyzji	Względne wskazania do wyłącznej hormonoterapii
Histologiczny 3. stopień złośliwości	Histologiczny 2. stopień złośliwości	Histologiczny 1. stopień złośliwości
Wysoka proliferacja	Pośrednia proliferacja	Niska proliferacja
Niska ekspresja ER i PgR		Nasilona ekspresja ER i PgR
Zajęcie przerzutami >4 pachowych węzłów chłonnych	Zajęcie przerzutami 1-3 pachowych węzłów chłonnych	Bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych
Masywne nacieczenie okołoguzowych naczyń		Brak nacieczenia okołoguzowych naczyń
pT >5 cm	pT 2,1–5 cm	pT ≤2 cm

Chemioterapię (oprócz leczenia hormonalnego) można także rozważyć w guzach o ograniczonej hormonowrażliwości (niski stopień ekspresji receptorów hormonalnych). Z kolei takie cechy jak 1. stopień złośliwości guza, niskie wskaźniki proliferacji, silna ekspresja receptorów hormonalnych, nieobecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, brak naciekania naczyń okołoguzowych oraz guz o średnicy poniżej 2 cm stanowią wskazanie do wyłącznej hormonoterapii. Kategorię pośrednią stanowią chore z następującymi cechami: 2. stopień złośliwości guza, pośrednie wskaźniki proliferacji, guz średnicy 2-5 cm i przerzuty do 1-3 węzłów chłonnych. Wymienione czynniki powinny być w tej kategorii rozpatrywane łącznie i jedynie obecność ich wszystkich stanowi uzasadnienie do podjęcia chemioterapii.

W pooperacyjnej chemioterapii stosuje się programy wielolekowe, np. CMF, FAC, AC, FEC, A→CMF (sekwencyjnie), a u chorych z grupy najwyższego ryzyka — schematy zawierające taksoidy, np. TAC, AC→P, AT.

Programy chemioterapii stosowane w pooperacyjnym leczeniu:

AC: DOX 60 mg/m² *i.v.* dzień 1, CTX 600 mg/m² *i.v.* dzień 1.

Liczba cykli 4–6; rytm 21 dni.

FAC: FU 500 mg/m² *p.o.* dzień 1, DOX 50 mg/m² *i.v.* dzień 1, CTX 500 mg/m² *i.v.* dzień 1.

Liczba cykli 4–6; rytm 21 dni.

FEC: FU 500 mg/m² *i.v.* dzień 1, EPI 75 mg/m² *i.v.* dzień 1, CTX 500 mg/m² *i.v.* dzień 1.

Liczba cykli 6; rytm 21 dni.

CMF: CTX 100 mg/m² *p.o.* dzień 1.–14., MTX 40 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 8., FU 600 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 8.

Liczba cykli 6; rytm 28 dni.

A→CMF: DOX 60 mg/m² *i.v.* dzień 1. × 4 co 21 dni, a następnie schemat CMF × 4.

AC→P: DOX 60 mg/m² *i.v.* dzień 1, CTX 600 mg/m² *i.v.* dzień 1.

Liczba cykli 4; rytm co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m² co tydzień.

TAC: DXL 75 mg/m² *i.v.* dzień 1, DOX 50 mg/m² *i.v.* dzień 1, CTX 500 mg/m² *i.v.* dzień 1.

Liczba cykli 6; rytm co 21 dni (we wszystkich cyklach wspomaganie GCSF).

TC: DXL 75 mg/m² *i.v.* dzień 1, CTX 600 mg/m² *i.v.* dzień 1.

Liczba cykli: 4; rytm co 21 dni.

FEC→T: FU 500 mg/m² *i.v.* dzień 1, EPI 100 mg/m² *i.v.* dzień 1, CTX 500 mg/m² *i.v.* dzień 1.

Liczba cykli 3; rytm co 21 dni, a następnie DXL 100 mg/m² *i.v.* dzień 1. \ 3, rytm co 21 dni.

CMF: CTX 100 mg/m² *p.o.* dzień 1-14, MTX 40 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 8., FU 600 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 8.

Liczba cykli 6; rytm 28 dni. Schemat zalecany u chorych z względnie niskim ryzykiem nawrotu lub przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin i taksoidów.

DXL: DXL 75 mg/m² *i.v.* dzień 1, karboplatyna AUC6 dzień. Schemat stosowany u chorych z nadekspresją HER2 i przeciwwskazaniami do antracyklin (możliwość stosowania równocześnie z trastuzumabem).

CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – 5-fluorouracyl; GCSF – czynnik pobudzający kolonizację granulocytów; MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel

Uzupełniające leczenie systemowe nie jest na ogół zalecane w bardzo wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu (guz o średnicy poniżej 1 cm i brak przerzutów w pachowych węzłach chłonnych).

Rak miejscowo zaawansowany (stopień III)

U większości chorych w tej grupie pierwszym etapem leczenia jest chemioterapia (3–4 miesiące) poprzedzająca miejscowe metody leczenia [15]. Schematy stosowane w indukcyjnej chemioterapii nie różnią się od używanych w leczeniu pooperacyjnym. U chorych z ekspresją ER i/lub PgR, zwłaszcza w wieku pomenopauzalnym, zamiast chemioterapii można zastosować indukcyjną hormonoterapię (tamoksyfen lub inhibitory aromatazy). Miejscowe leczenie jest zależne od wyjściowego stopnia zaawansowania i odpowiedzi uzyskanej pod wpływem indukcyjnego leczenia. U chorych z odpowiedzią na indukcyjne leczenie umożliwiającą przeprowadzenie zabiegu operacyjnego przeprowadza się amputację piersi lub (rzadziej) leczenie oszczędzające, u pozostałych – radykalną lub paliatywną radioterapię. Ze względu na wysokie ryzyko nawrotu miejscowego, u chorych poddanych chirurgicznemu leczeniu rutynowo stosuje się uzupełniającą radioterapię. U chorych z ekspresją ER/PgR należy dodatkowo zastosować hormonoterapię przez 5 lat według zasad dotyczących stopnia I i II.

Leczenie nawrotu miejscowego lub regionalnego

U chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym postępowaniem z wyboru jest amputacja piersi, ewentualnie uzupełniona limfadenektomią pachową (jeśli wcześniej jej nie wykonano) [16]. U chorych z nawrotem po pierwotnej amputacji piersi kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego zaleca się wycięcie wznowy i następnie (o ile nie były uprzednio napromieniane) – zastosowanie uzupełniającej radioterapii. U chorych wcześniej napromienianych można rozważyć ponowną radioterapię w warunkach hipertermii (metoda mało dostępna w Polsce). Leczenie nawrotów w pachowych węzłach chłonnych obejmuje ich wycięcie i uzupełniającą radioterapię. U chorych ze wznową niekwalifikującą się do leczenia chirurgicznego stosuje się radykalną radioterapię. U chorych z ekspresją ER/PgR celowe jest ponadto zastosowanie uzupełniającej hormonoterapii.

Leczenie rozsiańego raka piersi (stopień IV)

Leczenie w stadium uogólnienia nowotworu ma charakter paliatywny, a jego głównym celem jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości [9,16]. U chorych z obecnością ER/PgR w komórkach nowotworu, długim czasem od pierwotnego leczenia i z przerzutami w tkankach miękkich i kościach leczeniem z wyboru jest hormonoterapia. U chorych przed menopauzą stosuje się tamoksyfen lub skojarzenie tamoksyfenu z zahamowaniem czynności jajników (kastacja lub analog LHRH), a po menopauzie — tamoksyfen lub inhibitor aromatazy. W wielu przypadkach chore odnoszą korzyści z leczenia sekwencyjnego polegającego na podawaniu kolejnych leków hormonalnych w momencie progresji po poprzednim leczeniu. Zastosowanie hormonoterapii drugiej i trzeciej linii jest jednak uzasadnione wyłącznie u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację pod wpływem hormonoterapii pierwszej linii.

Wskazaniem do zastosowania chemioterapii jest szybka progresja nowotworu, objawowe przerzuty zlokalizowane w narządach mięszsowych oraz brak ekspresji ER//PgR. Na ogół

stosuje się wielolekowe schematy, podobnie jak w leczeniu uzupełniającym, ale można także zastosować sekwencyjnie kilka pojedynczych leków. Nie należy stosować jednocześnie chemioterapii i hormonoterapii. U chorych z nadekspresją/amplifikacją HER2 chemioterapię kojarzy się z trastuzumabem, a przypadku kolejnej progresji – z lapatynibem. Chemioterapia drugiej linii u chorych z progresją jest celowa, jeśli pod wpływem chemioterapii pierwszej linii uzyskano kliniczną odpowiedź. Stosowanie chemioterapii kolejnych linii jest celowe jedynie u chorych, u których pod wpływem wcześniejszej chemioterapii uzyskano długotrwałą odpowiedź bez nasilonych działań niepożądanych. W leczeniu nawrotów po wcześniejszej chemioterapii należy uwzględnić dotychczasowe leczenie i jego efekt. W zależności od sytuacji stosuje się antracykliny, taksony, kapecytabinę, winorelbina i inne leki.

W przypadku nieoperacyjnych wznów miejscowych i regionalnych, bolesnych przerzutów do kości czy nieoperacyjnych przerzutów do mózgu postępowaniem z wyboru jest paliatywna radioterapia. Chirurgiczne leczenie o charakterze paliatywnym obejmuje zabiegi łagodzące, na przykład wycięcie owrzodziały zmian, a także wykonanie zespożeń patologicznych złamań kości, wycięcie pojedynczych ognisk przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub płuca, wytworzenie przetoki przewodu pokarmowego w przypadku jego niedrożności czy też torakoskopową pleurodezę w wysiękach do jamy opłucnej.

Obserwacja po leczeniu

Obserwacja chorych po radykalnym leczeniu ma na celu przede wszystkim wczesne wykrycie miejscowej i regionalnej wznowy lub raka drugiej piersi oraz ocenę i leczenie wczesnych i późnych powikłań [17]. Nie ma natomiast uzasadnienia aktywne poszukiwanie bezobjawowych ognisk przerzutów do odległych narządów.

Rutynowa obserwacja chorych po leczeniu obejmuje badanie przedmiotowe powtarzane przez pierwsze 2 lata co 3 miesiące, w okresie 2–5 lat – co 6 miesięcy, a następnie co rok, a także mammografię wykonywaną co 12 miesięcy (u chorych po leczeniu oszczędzającym pierwsze badanie po 6 miesiącach, kolejne co 12 miesięcy). Inne badania (w tym RTG klatki piersiowej, badania obrazowe jamy brzusznej, scyntygrafia kości i biochemiczne badania krwi) wykonuje się w zależności od indywidualnych wskazań (nie ma potrzeby wykonywania tych badań u chorych bez klinicznych objawów nawrotu). Nie ma również wskazań do wykonywania oceny surowiczych markerów nowotworowych [18].

Bibliografia

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2009.
2. Didkowska J. Epidemiologia, czynniki ryzyka i profilaktyka raka piersi. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 1-19.
3. Kordek R. Badania przesiewowe. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 31-35.
4. Litwiniuk M. Rozpoznawanie i ocena zaawansowania. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 38-48.
5. Bobek-Billewicz B., Łuczyńska E. Diagnostyka obrazowa. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 48-66.

6. Olszewski W. Diagnostyka patomorfologiczna. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 80-95.
7. Olszewski W. Molekularne wskaźniki rokownicze i predykcyjne. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 80-95.
8. UICC. International Union Against Cancer. Breast tumours. W: Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. Seventh edition. Blackwell Publishing, Oxford, 2010, 181-193.
9. Jassem J., Bobek-Billewicz B., Krzakowski M i wsp. Rak piersi. W: Krzakowski M., Herman K., Jassem J. i wsp. (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk, 2009, 185-230.
10. Gilleard O., Goodman A., Cooper M. i wsp. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J. Surg. Oncol.* 2008; 6: 61.
11. Jeziorski A., Jaśkiewicz J. Leczenie chirurgiczne. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 105-127.
12. Krzakowski M., Jassem J. Przedoperacyjne i pooperacyjne leczenie systemowe. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 143-169.
13. Senkus-Konefka E. Radioterapia. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 128-142.
14. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. i wsp. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011; 1736-1747.
15. Potemski P. Leczenie w stadium miejscowego zaawansowania. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 188-202.
16. Łacko A. Leczenie w stadium uogólnienia i nawrotu. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 203-225.
17. Wełnicka-Jaśkiewicz M. Obserwacja chorych po radykalnym leczeniu. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 170-176.
18. Duchnowska R. Surowicze markery i krążące komórki nowotworowe. W: Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009, 96-104.

Rozdział przygotowano na podstawie następujących materiałów:

Jassem J., Bobek-Billewicz B., Krzakowski M i wsp. Rak piersi. W: Krzakowski M., Herman K., Jassem J. i wsp. (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk, 2009, 185-230.

Jassem J., Krzakowski M. (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009.

V. Nowotwory górnej części układu pokarmowego

Krzysztof JEZIORSKI

Rak przełyku

Wyniki leczenia raka przełyku są złe. W Polsce odsetek 5-letnich przeżyć dla populacji w wieku 15-99 lat wynosi w populacji mężczyzn i kobiet odpowiednio: 5,6% i 9,9%, a dla całej populacji ogółem 6,4% [1]. Wyniki te są gorsze niż w pozostałych krajach europejskich. Średnia 5-letnich przeżyć dla Europy na podstawie badania EUROCARE-4 wynosi 10,3% [1].

W diagnostyce raka przełyku wykonuje się badania niezbędne do ustalenia rozpoznania histopatologicznego oraz stopnia klinicznego zaawansowania choroby. Do podstawowych badań stosowanych w diagnostyce raka przełyku należą: badanie radiologiczne przełyku i żołądka wykonane techniką podwójnego kontrastu oraz badanie endoskopowe przełyku (ezofagoscopia) z pobraniem wycinków z guza (zwykle 3-5 wycinków) w celu ustalenia rozpoznania histopatologicznego. W celu ustalenia stopnia klinicznego zaawansowania choroby wg klasyfikacji TNM wykonuje się: badanie radiologiczne klatki piersiowej (projekcja przednio-tylna + prawy bok), badanie ultrasonograficzne szyi i jamy brzusznej (USG), badanie komputerowej tomografii spiralnej (KT) z podaniem kontrastu i/lub magnetycznego rezonansu (MR) z oceną szyi, śródpiersia i nadbrzusza, endoskopową ultrasonografię (EUS) w celu oceny naciekania guza w głąb ściany przełyku i oceny regionalnych węzłów chłonnych, bronchoskopię w celu wykluczenia lub potwierdzenia nacieczenia drzewa oskrzelowego, laryngoskopię w celu wykluczenia lub potwierdzenia synchronicznych zmian nowotworowych w zakresie nosogardła. Do innych metod stosowanych w rozpoznaniu raka przełyku należą: mediastinoskopia, torakoscopia oraz laparoscopia. Pierwsza z wymienionych metod (mediastinoskopia) umożliwia rozpoznanie zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (okołotchawiczych i okołoskrzelowych), natomiast torakoscopia umożliwia ocenę przełyku w odcinku piersiowym oraz węzłów chłonnych okołoprzełykowych i okołoaortalnych. Trzecia

z wymienionych metod (laparoscopia) służy do oceny zmian w jamie otrzewnowej, naciekania żołądka, odnóg przepony, powiększonych węzłów chłonnych nadbrzusza i potwierdzenia lub wykluczenia zmian przerzutowych w wątrobie. Nową metodą diagnostyczną stosowaną w diagnostyce raka przełyku jest pozytonowa tomografia emisyjna (PET) stosowana najczęściej w skojarzeniu z tomografią komputerową. Najbardziej użyteczną metodą w ocenie guza (cecha T) jest EUS, której skuteczność oceniono na 89%. Metoda ta charakteryzuje się jednak mniejszą skutecznością przy guzach: o średnicy powyżej 5 cm, zwężających światło przełyku i zlokalizowanych w połączeniu przełykowo-żołądkowym. EUS charakteryzuje się większą skutecznością w ocenie guzów o zaawansowaniu T3 i T4 niż T1 i T2. EUS jest także przydatny w ocenie stanu regionalnych węzłów chłonnych (cecha N), przy czym skuteczność EUS jest tutaj mniejsza niż przy ocenie cechy T. Jest to spowodowane tym, że mikroprzerzuty do regionalnych węzłów chłonnych nie są wykrywalne przez EUS, jak również powiększone zapalnie węzły chłonne mogą być mylnie zaklasyfikowane jako przerzutowe. Skojarzone techniki diagnostyczne: KT i PET posiadają ograniczoną skuteczność w ocenie cechy T wynoszącą 42%. Metody te charakteryzują się większą skutecznością w ocenie cechy N. Czułość i swoistość KT w ocenie węzłów chłonnych wynosi 84% i 67%, a PET odpowiednio 51% i 84%. Największą skuteczność obie metody wykazują w ocenie przerzutów odległych. Najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym przełyku w Polsce jest rak płaskonabłonkowy stanowiący 80-95% wszystkich przypadków, rzadziej rak gruczolowy stanowiący 3-10% wszystkich przypadków.

Najnowsza klasyfikacja zaawansowania raka przełyku (7 edycja) opublikowana przez *International Union Against Cancer* i *American Joint Committee on Cancer* [2] wprowadziła zmiany w odniesieniu do cechy T i N.

Cecha T

TX	Niemożliwa ocena guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> / dysplazja wysokiego stopnia
T1	Naciek blaszki właściwej błony śluzowej lub warstwy podśluzowej
T1a	Guz nacieka blaszkę właściwą lub blaszkę mięśniową błony śluzowej
T1b	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka przydanek
T4	Guz nacieka sąsiednie struktury
T4a	Guz nacieka opłucną, osierdzie lub przeponę
T4b	Guz nacieka inne przylegające struktury takie jak: aortę, kręgosłup lub tchawicę

Cecha N

NX	Niemożliwa ocena regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Stwierdza się przerzuty w 1 lub 2 dwóch regionalnych węzłach chłonnych
N2	Stwierdza się przerzuty w 3-6 regionalnych węzłach chłonnych
N3	Stwierdza się przerzuty w 7 lub więcej węzłach chłonnych

Cecha M

MX Niemożliwa ocena przerzutów odległych

M0 Nie stwierdza się przerzutów odległych

M1 Stwierdza się przerzuty odległe

Tabela 5.1. Stopnie klinicznego zaawansowania raka przełyku

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2	N1	M0
IIIA	T4a	N0	M0
IIIB	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N2	M0
IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Każde N	M0
	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Leczenie raka przełyku w stadium lokoregionalnym (T1-T2, N0-1, M0)

Leczenie chirurgiczne w tym stadium jest standardowym postępowaniem, aczkolwiek wieloletnie przeżycia w przypadku zajęcia regionalnych węzłów chłonnych nie przekraczają 25%. W przypadku raka płaskonabłonkowego, u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego lub jeśli chorzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne alternatywnym postępowaniem jest chemioradioterapia. Zakres całkowitych dawek napromieniania wynosi 50,4 Gy – 60 Gy, a zalecanym programem chemioterapii jest 5-fluorouracyl + cisplatyna. W odróżnieniu od raka płaskonabłonkowego przełyku, u chorych na raka gruczołowego rekomendowanym postępowaniem jest przedoperacyjna chemioterapia [3].

Leczenie raka przełyku w stadium zaawansowanym

Zarówno w przypadkach raka płaskonabłonkowego jak i gruczołowego zalecanym postępowaniem jest leczenie skojarzone. Oznacza to, że stosowane do niedawna leczenie chirurgiczne jako wyłączna metoda terapeutyczna nie jest obecnie postępowaniem standardowym. W przypadku raka płaskonabłonkowego leczenie chirurgiczne powinno być poprzedzone przez chemioradioterapię, a w przypadku raka gruczołowego przez przedoperacyjną chemioterapię lub chemioradioterapię. Rekomendowane dawki napromieniania w przypadkach raka płaskonabłonkowego i gruczołowego wynoszą odpowiednio: 40-50 Gy i ok.40 Gy, a w obu rozpoznaniach histopatologicznych powinno się stosować cisplatynę i 5-fluorouracyl [3]. Podobnie jak u chorych w stadium lokoregionalnym choroby, również w stadium zaawansowanym raka płaskonabłonkowego przełyku, u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego lub jeśli chorzy nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne, alternatywnym postępowaniem jest chemioradioterapia.

Leczenie raka przełyku w stadium przerzutowym

W leczeniu paliatywnym w stadium przerzutowym choroby stosuje się: radioterapię, brachyterapię, metody endoskopowe: mechaniczne udrażnianie przełyku: bouginage, plazmowy koagulator argonowy APC, laseroterapię, protezowanie. Wskazania do stosowania chemioterapii są bardzo ograniczone. Chemioterapia powinna być rozważana u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego w dobrym stanie ogólnym. Stosuje się schematy leczenia jak u chorych na raka żołądka. U chorych na raka połączenia przełykowo-żołądkowego należy oznaczyć stopień ekspresji proteiny HER-2 lub amplifikację genu kodującego to białko i w przypadku stwierdzenia nadekspresji tej proteiny lub amplifikację genu rekomendowane jest zastosowanie trastuzumabu z chemioterapią opartą na cisplatynie i fluoropirymidynach.

Rak żołądka

Rak żołądka nadal stanowi istotny problem epidemiologiczny w Polsce. Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka żołądka zarówno w populacji mężczyzn jak i kobiet utrzymują się na podobnym poziomie (w 2007 r. standaryzowane współczynniki zachorowalności jak również umieralności wynosiły odpowiednio u mężczyzn 12,8/100 000 i 13,11/100 000 oraz odpowiednio u kobiet 4,87/100 000 i 4,87/100 000), co sprawia, że współczynnik zachorowalności i umieralności oscyluje wokół 1, a w populacji kobiet wynosi dokładnie [4]. Świadczy to o braku skuteczności dotychczas stosowanych metod terapeutycznych. Odsetki 5-letnich przeżyć są wysoce niezadawalające (2-47% w stadium miejscowego zaawansowania choroby i 3-16% w IV stopniu klinicznego zaawansowania choroby). W Polsce wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w populacji mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio: 14,9% i 18,2% [1]. Do przyczyn determinujących złe wyniki leczenia należy zaliczyć: wysoki wskaźnik wznowy miejscowej lub węzłowej po zabiegu operacyjnym wynoszący 30-87%, wysoki wskaźnik przerzutów odległych po zabiegu operacyjnym – 20-66%, ograniczoną skuteczność dotychczas stosowanych metod terapeutycznych, ograniczoną wiedzę na temat biologii molekularnej raka żołądka. W diagnostyce raka żołądka stosuje się podobne techniki diagnostyczne jak w przypadku raka przełyku, tj. m.in.: badanie kliniczne, badanie radiologiczne i endoskopowe górnego odcinka układu pokarmowego, tomografię komputerową jamy brzusznej, badanie radiologiczne klatki piersiowej, laparoskopię zwiadowczą. Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się: nst. typy raka żołądka: adenocarcinoma o wysokim, średnim i niskim stopniu zróżnicowania z podtypami: cewkowym i brodawkowym, *carcinoma mucinosum*, *carcinoma mucocellulare*, *carcinoma planoepitheliale*, *carcinoma adenoplanoepitheliale*, *carcinoma male differentiatum*, *carcinoma mucocellulare* i *carcinoma non-differentiatum*.

Podstawowym sposobem leczenia raka żołądka pozostaje leczenie chirurgiczne, którego zakres uzależniony jest od stopnia klinicznego zaawansowania i lokalizacji choroby. Zależnie od lokalizacji guza wykonuje się całkowitą lub prawie całkowitą resekcję żołądka. Za standard przyjmuje się wykonywanie limfadenektomii D2 (usunięcie węzłów chłonnych w zakresie D1: wzdłuż krzywizny mniejszej i większej żołądka oraz węzłów chłonnych wzdłuż przebiegu pnia trzewnego, tętnicy wątrobowej wspólnej, tętnicy śledzionowej, wnęki śledziony, tętnicy wątrobowej lewej) oraz minimum 25 węzłów chłonnych w preparacie.

Teoretycznie polepszenia wyników leczenia raka żołądka należy szukać w poprawie wyników leczenia operacyjnego lub stosowaniu leczenia uzupełniającego lub przedoperacyjnego. Niestety zwiększanie zakresu limfadenektomii z D1 do D2 nie wpływa na zwiększenie odsetka 5-letnich przeżyć chorych operowanych. Co więcej, obserwuje się wyższy odsetek powikłań i zgonów pooperacyjnych po limfadenektomii D2. Zrozumiałe staje się zatem poszukiwanie możliwości poprawy wyników leczenia w terapii okołoperacyjnej.

Leczenie przedoperacyjne raka żołądka

Badania dotyczące leczenia przedoperacyjnego dotyczą zarówno radioterapii, chemioterapii jak i skojarzonego stosowaniu obu tych metod – chemioradioterapii.

Radioterapia przedoperacyjna – w badaniu przeprowadzonym z losowym doбором chorych dotyczącym oceny skuteczności przedoperacyjnej radioterapii w porównaniu z leczeniem chirurgicznym jako wyłączną metodą leczenia, Zhang i wsp. wykazali wzrost odsetka 5-letnich przeżyć o 10% w grupie chorych, u których zastosowano przedoperacyjną radioterapię w porównaniu z grupą chorych, u których zastosowano wyłącznie leczenie chirurgiczne. Odsetki 5-letnich przeżyć wynosiły odpowiednio: 30% i 20% [5]. Ponadto w grupie chorych leczonych radioterapią stwierdzono zmniejszenie częstości wznów miejscowych.

Skoropad i wsp. w badaniu z losowym doбором chorych poddali grupę 152 pacjentów leczeniu operacyjnemu poprzedzonemu radioterapią w dawce 20 Gy lub samemu leczeniu operacyjnemu. Po 20-letniej obserwacji autorzy nie stwierdzili różnicy w przeżyciach obu grup chorych [6].

Chemioterapia przedoperacyjna – pierwsze wyniki badań randomizowanych dotyczących roli przedoperacyjnej chemioterapii były zniechęcające. W badaniu holenderskim, w którym porównywano przeżycia w dwóch grupach chorych: leczonych przedoperacyjnie 4 kursami chemioterapii wg programu FAMTX (5-fluorouracyl, doksorubicyna i metotreksat) oraz wyłącznie chirurgicznie stwierdzono dłuższą medianę przeżycia (30 miesięcy) u chorych poddanych samemu zabiegowi operacyjnemu w porównaniu z grupą chorych leczonych w sposób skojarzony (18 miesięcy) [7]. Ponadto odsetek resekcyjności był podobny w obu badanych grupach. Należy podkreślić, że badanie oparte było na małej populacji chorych (59 chorych), a FAMTX był programem o niewielkiej skuteczności terapeutycznej. W badaniu grupy japońskiej oceniającej skuteczność przedoperacyjnej chemioterapii wg programu: tegafur + uracyl (UFT) wykazano korzystny wpływ chemioterapii na wydłużenie przeżyć, ale tylko u chorych w II° i III° klinicznego zaawansowania choroby [8]. Na podstawie analizy wyników 4 badań Wu i wsp. wykazali brak wpływu przedoperacyjnej chemioterapii na wydłużenie przeżyć chorych [9].

Pierwszym badaniem klinicznym z doбором losowym chorych, które udowodniło skuteczność przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na raka żołądka było badanie Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC), w którym porównywano leczenie okołoperacyjne (3 kursy przedoperacyjnej chemioterapii wg programu ECF (epirubicyna, 5-FU, cisplatyna) i 3 kursy pooperacyjnej chemioterapii wg tego samego schematu) w skojarzeniu z chirurgią, z samym leczeniem chirurgicznym. W grupie

chorych, u których zastosowano przedoperacyjną chemioterapię wykazano 13% wzrost całkowitych przeżyć 5-letnich. Odsetki 5-letnich przeżyć w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony i w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie wynosiły odpowiednio: 36% i 23% [10]. Badanie MAGIC krytykowane było za niewłaściwą kwalifikację pacjentów do leczenia przedoperacyjnego. Zarówno cytologia płynu otrzewnowego jak i ultrasonografia endoskopowa (EUS) nie były rutynowo wykonywane.

Drugim badaniem z losowym doбором chorym dotyczącym roli przedoperacyjnej chemioterapii, choć opublikowanym tylko w formie streszczenia, jest badanie Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive (FFCD) [11]. W badaniu tym chorzy kwalifikowani byli albo do leczenia operacyjnego poprzedzonego chemioterapią z cisplatyną i 5-fluorouracylem lub leczenia chirurgicznego jako wyłącznej metody leczenia. W grupie chorych leczonych w sposób skojarzony obserwowano wyższy odsetek resekcji R0 niż w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie. Odsetek ten wynosił w obu grupach odpowiednio: 84% i 73%. Również odsetek całkowitych przeżyć 5-letnich był wyższy w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony. Odsetki przeżyć 5-letnich w obu grupach wynosiły odpowiednio: 38% i 24%.

Ze względu na znaczną toksyczność leczenia, jak również brak dobrze przeprowadzonych badań III fazy przedoperacyjna chemioradioterapia raka żołądka nadal pozostaje metodą eksperymentalną, natomiast przedoperacyjna chemioterapia na podstawie badań MAGIC i FFCD rekomendowana jest jako standard postępowania w Wielkiej Brytanii i większości krajów europejskich [12].

Radioterapia uzupełniająca – w radioterapii uzupełniającej raka żołądka stosuje się radioterapię śródoperacyjną (IORT) oraz teleradioterapię.

Radioterapia śródoperacyjna umożliwia:

- poprawę wskaźnika terapeutycznego,
- zmniejszenie pola napromieniania,
- ochronę zdrowych struktur promieniowrażliwych,
- zwiększenie dawki terapeutycznej.

W terapii uzupełniającej raka żołądka IORT powoduje zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej o ok. 50%, jednak przy braku wpływu na wydłużenie przeżyć u chorych. Ponadto IORT charakteryzuje się wysokim odsetkiem toksyczności naczyniowej (3-12%).

W badaniu Halliseya i wsp. oceniającym trzy metody leczenia; chirurgię, chirurgię w skojarzeniu z pooperacyjną chemioterapią oraz chirurgię w skojarzeniu z pooperacyjną radioterapią nie wykazano przewagi żadnej z wymienionych metod na poprawę przeżyć chorych, przy czym w przypadku radioterapii uzupełniającej zaobserwowano ponad dwukrotne obniżenie częstości wznów miejscowych w porównaniu z chirurgią jako wyłączną metodą leczenia [13].

Chemioterapia uzupełniająca – badania dotyczące roli uzupełniającej chemioterapii dostarczają sprzeczne wyniki. Dostrzec można dwa bieguny. Na jednym znajdują się prace azjatyckie, w tym głównie japońskie, które dokumentują korzystny wpływ chemioterapii na wydłużenie przeżyć, a na drugim biegunie prace zachodnie, z których wynika, że chemioterapia nie wpływa lub wpływa tylko w nieznaczny sposób na wydłużenie przeżyć chorych. Rozbieżności te można tłumaczyć zarówno odmienną biologią raka żołądka jak i na ogół niższymi stopniami klinicz-

nego zaawansowania choroby w populacji azjatyckiej oraz odmiennymi klasyfikacjami raka żołądka, co sprawia, że do leczenia kwalifikowani są także ci chorzy, którzy wg innych klasyfikacji (WHO, amerykańskich) nie wymagają takiego leczenia (rak wczesny). Ponadto dobór chorych w badaniach japońskich budzi poważne zastrzeżenia. W badaniach pochodzących z lat 70. XX wieku do leczenia uzupełniającego kwalifikowano chorych, u których wykonany zabieg miał zarówno charakter radykalny jak i paliatywny. Fujimoto i wsp. oceniając rolę 5-fluorouracylu stosowanego w leczeniu uzupełniającym w skojarzeniu z FT-207, analogiem 5-fluorouracylu, włączyli do grupy 107 chorych zoperowanych radykalnie grupę 22 pacjentów, u których zabieg miał charakter paliatywny [14]. Mediany przeżycia porównywano z grupą kontrolną tj. chorymi, którzy otrzymali tylko leczenie chirurgiczne. Ponadto włączenie do programu chemioterapii drugiego leku o podobnym działaniu budzi poważne wątpliwości. Wydłużenie mediany przeżycia obserwowano jedynie w grupie chorych zoperowanych radykalnie, u których zastosowano leczenie skojarzone. Podobny problem z włączeniem chorych operowanych paliatywnie wystąpił w badaniu Nakajimy i wsp. [15]. Pacjenci leczeni byli chirurgicznie lub w sposób skojarzony – jako leczenie uzupełniające stosowano monoterapię mitomycyną C. W badaniu tym nie wykazano różnic w przeżyciach w obu grupach. W kolejnym badaniu Nakajimy i wsp. opublikowanym 9 lat później, autorzy wykazali, że chemioterapia uzupełniająca uracylem i tegafurem wydłuża medianę przeżyć w grupie chorych o zaawansowaniu choroby T2N1-2M0 [16]. Sakuramoto i wsp. wykazali wzrost odsetka 3-letnich przeżyć o 10% w grupie chorych leczonych uzupełniająco S-1 w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie chirurgicznie. Odsetki 3-letnich przeżyć w obu grupach wynosiły odpowiednio: 80,1% i 70,1% [17]. Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na skomplikowaną farmakokinetykę i farmakodynamikę tego leku (lek składa się z 3 składników), jego skuteczność może być odmienna w nie-azjatyckiej populacji. Zatem przed wyciągnięciem wiążących wniosków, należałoby przeprowadzić podobne badanie ale w populacji pozaazjatyckiej.

W odróżnieniu od autorów azjatyckich, większość prac autorów zachodnich neguje wpływ chemioterapii na wydłużenie przeżyć chorych.

Chemioradioterapia uzupełniająca – w badaniu Macdonalda i wsp. zastosowanie uzupełniającej chemioradioterapii wydłużyło medianę przeżyć chorych o 9 miesięcy. Mediany przeżyć u chorych leczonych tylko chirurgicznie i w sposób skojarzony wynosiły odpowiednio: 27 i 36 miesięcy. Zaobserwowano także wzrost odsetka 3-letnich przeżyć bezobjawowych z 31% do 48% w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony [18]. Badanie to napotkało jednak krytykę ze względu na znaczny odsetek występujących toksyczności. Stwierdzono bowiem 3 zgony, u 41% chorych wystąpiły toksyczności 3°, a u 32% pacjentów toksyczności 4°. Ponadto u większości chorych przeprowadzono limfadenektomię D0 (u 54% chorych) i D1 (u 36% chorych), a D2 tylko u 10% pacjentów. Można zatem przyjąć, że rola uzupełniającej chemioradioterapii u chorych, u których wykonano limfadenektomię D2 jest niejasna, a obserwowane wydłużenie przeżyć w grupie chorych poddanej leczeniu skojarzonemu jest rezultatem kompensowania suboptymalnego leczenia chirurgicznego. Pracą potwierdzającą wątpliwości co do roli uzupełniającej chemioradioterapii u chorych, u których wykonano limfadenektomię D2 jest publikacja Dikkena i wsp. [19]. Autorzy wykazali, że uzupełniające leczenie w postaci chemioradioterapii ma istotny wpływ na zmniejszenie odsetka wznów

miejscowych u chorych, u których wykonano limfadenektomię D1 w porównaniu z grupą chorych, u których zastosowano jedynie zabieg operacyjny (5% vs. 17%, $p=0,0015$), natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy u chorych, u których wykonano limfadenektomię D2 w skojarzeniu z uzupełniającą chemioradioterapią w porównaniu z leczeniem chirurgicznym (odsetek wznów miejscowych wyniósł odpowiednio: 2% vs. 8%).

Mimo tych zastrzeżeń, chemioradioterapia uzupełniająca uznana jest za standard postępowania w Stanach Zjednoczonych Ameryki i niektórych krajach europejskich.

Za wskazania do uzupełniającej chemioradioterapii raka żołądka uważa się:

- naciek całej grubości ściany żołądka (pT3, pT4),
- obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych przy wskaźniku $\geq 0,2$ (20%): zajęte/wszystkie węzły chłonne,
- niski stopień histologicznego zróżnicowania nowotworu (G3),
- obecność zatorów w komórkach nowotworowych w naczyniach krwionośnych,
- naciekanie pni nerwowych,
- naciekanie tkanki tłuszczowej.

Leczenie paliatywne – paliatywna chemioterapia wydłuża przeżycia chorych. Mimo że w najnowszych badaniach III fazy wykazano aktywność docetakselu, oksaliplatyny czy kapecytabiny, mediany całkowitych przeżyć pozostają nadal wysoce niezadowolające. Rak żołądka należy do tych nowotworów, u których stwierdza się nadekspresję wielu czynników uczestniczących w transdukcji sygnału, co stwarza szansę na badanie i być może zastosowanie nowych leków ukierunkowanych molekularnie. Jako przykład można podać nadekspresję receptora HER2, którą stwierdza się u ok. 22% chorych na raka żołądka. W międzynarodowym badaniu III fazy, w którym zastosowano w pierwszej linii terapii trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (5-fluorouracyl/kapecytabina + cisplatyna) wykazano wydłużenia mediany całkowitego przeżycia u chorych, u których oprócz chemioterapii zastosowano trastuzumab. U chorych u których stwierdzono nadekspresję HER-2 lub amplifikację genu kodującego białko HER-2 (grupa chorych ICH2+/FISH+ i ICH 3+) i zastosowano trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią mediana przeżyć w porównaniu z grupą chorych, u których zastosowano tylko chemioterapię wynosiła odpowiednio: 16 i 11,8 miesięcy.

Stąd też u chorych na raka żołądka, podobnie w przypadku raka połączenia przełykowo-żołądkowego, należy oznaczyć stopień ekspresji proteiny HER-2 lub amplifikację genu kodującego to białko i w przypadku stwierdzenia nadekspresji tej proteiny lub amplifikację genu rekomendowane jest zastosowanie trastuzumabu z chemioterapią opartą na cisplatinie i fluoropirymidynach.

Rak trzustki

Rak trzustki jest nowotworem o bardzo niepomyślnym rokowaniu. Uwzględniając wszystkie stopnie klinicznego zaawansowania choroby, mediana przeżyć chorych wynosi 5-8 miesięcy, a odsetek przeżyć 5-letnich wynosi poniżej 5%. Jedyną szansą na wyleczenie lub znaczące wydłużenie przeżycia jest radykalna resekcja chirurgiczna R0. Niestety, jest to możliwe tylko u 10-20% chorych z rozpoznaniem raka trzustki, a u większości pacjentów (50-60%) stwierdza się stadium przerzutowe choroby. W diagnostyce raka trzustki

wykorzystuje się takie techniki badawcze jak: KT i MR jamy brzusznej, EUS (w diagnostyce małych guzów wykazuje przewagę nad badaniem KT). Rola PET w diagnostyce raka trzustki jest nadal przedmiotem badań. Do najczęściej występujących nowotworów złośliwych zewnątrzwydzielniczych trzustki należy gruczolakorak przewodowy (ok. 80-90% przypadków). Leczenie operacyjne jest standardowym sposobem postępowania. Ma ono charakter leczenia radykalnego (pankreatoduodenektomia w przypadku guzów zlokalizowanych w głowie trzustki lub dystalna pankreatoduodenektomia w przypadku guzów zlokalizowanych w trzonie lub ogonie trzustki), ale niestety w większości przypadków ma charakter paliatywny polegający na wykonywaniu zespołów omijających. Badania dotyczące roli przed- i pooperacyjnego leczenia dostarczają sprzeczne wyniki i obecnie nie są rekomendowane jako standardowe postępowanie [20].

Mediana przeżycia w stadium przerzutowym wynosi 3-4 miesiące, a zastosowanie leczenia systemowego może wydłużyć tę medianę do 6-8 miesięcy. Gemcytabina i erlotynib uznawane są za standard postępowania u chorych na raka trzustki w stadium przerzutowym. Dodanie erlotynibu do gemcytabiny w nieznaczny sposób wydłuża medianę przeżycia chorych, przy czym największą korzyść z leczenia odnoszą chorzy, u których stwierdza się wysypkę skórą co najmniej 2°. Mediany przeżyć chorych, u których stwierdzono wysypkę $\geq 2^\circ$ i u chorych, u których jej nie stwierdzono wyniosły odpowiednio 10, 5 i 5,3 miesięcy. Zazwyczaj wysypka występuje u ok. 70% chorych leczonych erlotynibem i częściej związana jest z młodszym wiekiem pacjentów i lepszym stanem sprawności, co jest wskaźnikiem subpopulacji chorych, którzy mogą odnieść największą korzyść ze skojarzonego leczenia [21]. W dążeniu do poprawy wyników leczenia badane są nowe programy chemioterapii. Problemem pozostaje pytanie jak duża poprawa w wydłużeniu przeżycia chorych w badaniach klinicznych powinna być uznana za rekomendację do standardowego stosowania danego schematu leczenia. Mimo że przyjmuje się kryterium hazardu względnego (*hazard ratio*) $\leq 0,80$, jak dotąd większość badań klinicznych nie spełnia tego wymogu [22]. Najbliżej spełnienia tego kryterium było badanie Cunninghama i wsp. [23], w którym hazard względny wyniósł 0,86. Badacze wykazali wzrost odsetka odpowiedzi, czasu do progresji choroby oraz całkowitych przeżyć u chorych, którzy otrzymywali gemcytabinę i kapecytabinę w porównaniu z monoterapią gemcytabiną. Odsetki odpowiedzi, mediany czasu do progresji choroby i mediany całkowitych przeżyć chorych wyniosły w obu grupach odpowiednio: 19,1%, 5,3 miesięcy i 7,1 miesięcy oraz 12,4%, 3,8 miesięcy i 6,2 miesięcy. Metanaliza randomizowanych badań porównujących gemcytabinę z gemcytabiną w skojarzeniu z innymi lekami, w tym: pochodnymi platyny, fluoropirymidynami, irinotekaniem, exatekanem i pemetreksesem wykazała, że obserwuje się znamienne wydłużenie przeżyć chorych gdy gemcytabina stosowana jest w skojarzeniu z analogami platyny lub fluoropirymidynami. Ponadto pacjenci w gorszym stanie ogólnym nie odnoszą korzyści z polichemioterapii opartej na gemcytabinie, podczas gdy korzyść taką odnoszą chorzy w dobrym stanie ogólnym [24].

Rak wątroby i dróg żółciowych

Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u pacjentów w wieku 15-99 lat zdiagnozowanych w latach 2000-2002 wynoszą w Polsce w populacji mężczyzn i kobiet odpowiednio:

7,9% i 11%, a ogółem 9%. Wskaźnik 5-letnich przeżyć dla ogółu pacjentów w Polsce nie odbiega w rażący sposób od średniej dla Europy oszacowanej w latach 2000-2002 w badaniu EUROCARE-4. Wskaźnik ten w Europie wynosi 9,8% [1].

W diagnostyce raka wątrobowokomórkowego (*Carcinoma hepatocellulare*) wykonuje się: oznaczenia AFP, biopsję wątroby w celu uzyskania rozpoznania histologicznego lub cytologicznego, USG (w tym metodą Dopplera lub trójwymiarową), KT i MR jamy brzusznej, laparoskopię diagnostyczną z zastosowaniem śródoperacyjnej ultrasonografii. Podobny zakres badań wykonuje się w przypadku diagnostyki raka dróg żółciowych (*Cholangiocarcinoma*) oraz dodatkowo endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną.

Jedynymi metodami terapeutycznymi, które prowadzą do wyleczenia lub znaczącego wydłużenia przeżyć chorych na raka wątrobowokomórkowego są: przeszczep wątroby, resekcja guza i termoablacja. W przypadku „małych” guzów (guzów o średnicy poniżej 3 cm) przy dobrej czynności wątroby rekomendowane są: resekcja guza lub termoablacja, przy czym ryzyko wznowy jest bardzo duże i należy rozważyć możliwość przeszczepu wątroby w przypadku nawrotu choroby. W przypadku „małych” guzów przy upośledzeniu czynności wątroby jako postępowanie pierwszoplanowe należy rozważyć transplantację wątroby. Stwierdzenie obecności guza wątroby o średnicy >5 cm lub powyżej 3 guzów o średnicy mniejszej niż 3 cm, zgodnie z tzw. kryteriami mediolańskimi, dyskwalifikuje chorego od przeszczepu wątroby, przy czym ostatnio wprowadzono zindywidualizowany system kwalifikacji chorego do transplantacji oparty na komputerowej ocenie prawdopodobieństwa przeżycia chorego (*Metroticket Calculator*). W przypadkach zaawansowanych, w których niemożliwe jest przeprowadzenie zabiegu operacyjnego i nie stwierdza się całkowitego zajęcia żyły wrotnej i ciężkiego zaburzenia czynności wątroby zaleca się stosowanie chemoembolizacji jako terapii I rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej metody leczenia terapię sorafenibem. W przypadku zajęcia żyły wrotnej i/lub upośledzenia czynności wątroby oraz w stadium przerzutowym choroby zaleca się stosowanie leczenia systemowego sorafenibem [25].

Rak dróg żółciowych stanowi grupę nowotworów o bardzo niepomyślnym rokowaniu, a mediana przeżycia rzadko przekracza 6 miesięcy. Podstawowym sposobem leczenia chorych na raka dróg żółciowych jest leczenie chirurgiczne, którego zakres zależy od lokalizacji i zaawansowania choroby. Niestety resekcyjność nie przekracza 25%, a u pacjentów, u których udało się przeprowadzić zabieg operacyjny odsetek wznów choroby jest bardzo wysoki. W przypadku raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych wykonuje się rozległe resekcje mięszu wątroby (z reguły hemihepatektomie), a w przypadku raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych zależnie od lokalizacji: resekcje wątroby, resekcję dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych oraz limfadenektomię regionalnych węzłów chłonnych. Bardzo częstym problemem onkologicznym spotykanym w praktyce chirurgicznej jest operowanie pęcherzyka żółciowego w warunkach „ostro dyżurowych” jako zapalenie pęcherzyka żółciowego, które pooperacyjnie lub nawet śródoperacyjnie okazuje się rakiem pęcherzyka żółciowego. W przypadku śródoperacyjnego rozpoznania raka pęcherzyka żółciowego zaleca się wykonanie rozszerzonej cholecystektomii obejmującej resekcję mięszu wątroby i limfadenektomię [26]. W przypadku pooperacyjnego (w badaniu histopatologicznym) rozpoznania raka pęcherzyka żółciowego zaleca się wykonanie ponownej resekcji w zaawansowaniach co najmniej T1b (naciek warstwy mięśniowej). W przypadku nacieku blaszki właściwej (T1a) zalecana jest

obserwacja onkologiczna, gdyż chorzy ci nie odnoszą korzyści z rozszerzonej cholecystektomii [26]. Ze względu na wysoki odsetek nawrotów zarówno w przypadku raka pęcherzyka żółciowego jak i raka dróg żółciowych rozważane jest stosowanie uzupełniającego leczenia w postaci chemioradioterapii z użyciem 5-fluorouracylu, a ostatnio gemcytabiny z lub bez oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym raka pęcherzyka żółciowego [26]. Rola paliatywnej chemioterapii w nieresekcyjnych i przerzutowych przypadkach raka dróg żółciowych jest przedmiotem badań klinicznych. Opublikowana w 2007 roku analiza 104 badań klinicznych dotyczących roli chemioterapii u chorych na raka dróg żółciowych wykazała wyższy odsetek odpowiedzi u chorych na raka pęcherzyka żółciowego niż raka dróg żółciowych (odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio: 34,4% i 20,2%) w odróżnieniu od mediany przeżyć, która była krótsza w przypadku chorych na raka pęcherzyka żółciowego (7,2 miesiące versus 9,3 miesiące) [27]. Chemioterapia dwulekowa (5-fluorouracyl + cisplatyna) charakteryzuje się przewagą w zakresie odsetka odpowiedzi jak i mediany nad monoterapią 5-fluorouracylem. W opublikowanym w 2009 r. badaniu przeprowadzonym na największej jak dotąd populacji chorych wykazano przewagę chemioterapii opartej na gemcytabinie z cisplatyną nad monoterapią gemcytabiną. Mediany całkowitych przeżyć wyniosły odpowiednio: 11,7 i 8,2 miesiące. Toksyczność leczenia w obu ramionach terapeutycznych była podobna [28].

Bibliografia

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce w latach 2000-2002. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2009.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC i wsp. AJCC Cancer Staging Manual. Wyd. 7. New York: Springer Verlag; 2009, 103-115.
3. Stahl M., Budach W., Meyer H.J. i wsp. Esophageal cancer: clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21 (supl. 5), 46-49.
4. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Warszawa 2009.
5. Zhang Z.X., Gu X.Z., Yin W.B. i wsp. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) – report on 370 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 929-934.
6. Skoropad V., Berdov B., Zagrebina V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. *J.Surg.Oncol.*2002;80: 72-78.
7. Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H. i wsp. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004; 30: 643-649.
8. Nio Y., Koike M., Omori H. i wsp. A randomized consent design trial of neoadjuvant chemotherapy with tegafur plus uracil (UFT) for gastric cancer – a single institute study. *Anticancer Res.* 2004; 24: 1879-1887.
9. Wu A.W., Xu G.W., Wang H.Y. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy versus none for respectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD005047.
10. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 335: 11-20.
11. Boige V., Pignon J., Saint-Aubert B. i wsp. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4510.

12. Okines A., Verheij M., Allum W i wsp.. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21(Suppl. 5): 50-54.
13. Hallisey M.T., Dunn J.A., Ward L.C. i wsp. The second British Stomach Cancer Group Trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in respectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309-1312.
14. Fujimoto S., Akao T., Itoh B. i wsp. Protracted oral chemotherapy with fluorinated pyrimidines as an adjuvant to surgical treatment for stomach cancer. *Ann.Surg.* 1977; 185: 462-466.
15. Nakajima T., Fukami A., Ohashi I. i wsp.. Long-term follow-up study of gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy with mitomycin C. *Int. J. Clin. Pharmacol. Bio-pharm.* 1978; 16: 209-216.
16. Nakajima T., Kinoshita T., Nashimoto A. i wsp. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br. J. Surg.* 2007; 94: 1468-1476.
17. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T. i wsp. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1810-1820.
18. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. i wsp. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N.Engl. J. Med.* 2001; 345: 725-730.
19. Dikken J.L., Jansen E.P.M., Cats A.. i wsp. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2430-2436.
20. Cascinu S., Falconi M., Valentini V. i wsp. Pancreatic cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (supl. 5): 55-58.
21. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. i wsp. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1960-1966.
22. Heinemann V. What is the optimal approach for patients with metastatic pancreatic cancer? W: 12th World Congress on Gastrointestinal Cancer. 30June-3 July 2010.Barcelona Final Agenda and Presentations, s. 39-45.
23. Cunningham D., Chau I., Stocken D.D. i wsp. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5513-5518.
24. Heinemann V., Boeck S., Hinkel A. i wsp. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 82.
25. Ducreux M. treatment algorithm in HCC. W: 12th World Congress on Gastrointestinal Cancer. 30 June-3 July 2010. Barcelona. Final Agenda and Presentations, s. 109-118.
26. Eckel F., Brunner T., Jelic S. Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (supl. 5): 65-69.
27. Eckel F., Schmid R.M. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 896-902.
28. Valle J.W., Wason H., Johnson P. i wsp. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma or other biliary tract tumours: a multi-centre randomized phase II study – the UK ABC-01 study. *Br J. Cancer* 2009; 101: 621-627.

VI. Nowotwory jelita grubego i kanału odbytu

Piotr POTEMSKI

Epidemiologia

Zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych, w Polsce w roku 2007 zanotowano ponad 14 tys. zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) oraz około 300 zachorowań na raka kanału odbytu (C21) [1]. Liczba zgonów z powodu tych rozpoznaw w tym samym roku wyniosła, odpowiednio, ponad 9 tys. i prawie 600. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka okrężnicy (C18) u kobiet wyniósł 10,1/100 tys., a u mężczyzn 15,9/100 tys. Dla raka odbytnicy (C20) współczynnik ten wyniósł, odpowiednio 5,6/100 tys. oraz 11,8/100 tys. Standaryzowany współczynnik umieralności na raka okrężnicy (C18) wyniósł, odpowiednio, 7,0/100 tys. i 12,7/100 tys., a dla raka odbytnicy (C20) miał wartości, odpowiednio, 2,4/100 tys. oraz 5,4/100 tys.

Według danych pochodzących z badania EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich chorych na raka okrężnicy, u których rozpoznanie postawiono w latach 1995-1999 wyniósł w Polsce 38,7% (średnia w Europie 54,5%) a w raku odbytnicy i kanału odbytu miał wartość 38,9% (w Europie 53,2%) [2].

Leczenie uzupełniające raka okrężnicy

III stopień zaawansowania

Wartość chemioterapii uzupełniającej zawierającej fluorouracyl modulowany lewami-zolem została wykazana w 1990 roku – leczenie to prowadziło do zmniejszenia ryzyka względnego wznowy o 41% i zgonu o 33% [3]. Powszechnie stosowane w leczeniu choroby przerzutowej skojarzenie fluorouracylu i folinianu wapniowego okazało się być równie skuteczne i przez wiele lat stało się standardem w terapii uzupełniającej [4]. U chorych w trzecim stopniu zaawansowania klinicznego trwająca przez 6 miesięcy chemioterapia fluorouracylem stosowanym w postaci wstrzyknień lub krótkotrwałych infuzji dożylnych

z dodatkiem folinianu wapniowego wpływała na zmniejszenie ryzyka wznowy o 45% a ryzyka zgonu o 33%. Przekładało się to na znaczące zwiększenie odsetka przeżyć 3-letnich wolnych od wznowy z 44 do 62%, a przeżyć całkowitych z 64 do 76%. Nie ustalono najlepszego schematu podawania tych leków, ale kolejne doniesienia wskazywały, że stosowanie fluorouracylu w postaci długotrwałych wlewów dożylnych (schemat LVFU2 patrz Tab. 6.1) ma porównywalną skuteczność przy lepszej tolerancji i to właśnie ten sposób podawania fluorouracylu został uznany za standardowy w leczeniu uzupełniającym [5].

Tabela 6.1. Wybrane schematy chemioterapii wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego i kanału odbytu.

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej (albo w postaci lewoskrętnej)	200 mg/m ² w 2-godzinny wlew i.v. dzień 1 i 2 (100 mg/m ² w 2-godzinny wlew i.v. dzień 1 i 2)	Co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v. dzień 1 i 2	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² w 22-godzinny wlew i.v. dzień 1 i 2	
Kapecytabina	Kapecytabina	1250 mg/m ² p.o. 2 x razy dziennie dzień 1-14	Co 21 dni
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² w 2-godzinny wlew i.v. jednocześnie z folinianem dzień 1	Co 14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m ² w 2-godzinny wlew i.v. dzień 1 i 2	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v. dzień 1 i 2	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² w 22-godzinny wlew i.v. dzień 1 i 2	
FU+LV łącznie z radioterapią	Fluorouracyl Folinian wapniowy	325 mg/m ² i.v. dzień 1-5 20 mg/m ² i.v. dzień 1-5	W 1. i 5. tygodniu napromieniania
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v. dzień 1 i 2	Co 14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² w 22-godzinny wlew i.v. dzień 1 i 2	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m ² w 2-godzinny wlew i.v. dzień 1 i 2	
	Irynotekan	180 mg/m ² w 30-90 minutowym wlewie i.v. dzień 1	
CAPEOX (XELOX)	Kapecytabina	850-1000 mg/m ² p.o. 2 x dziennie dzień 1-14	Co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² i.v. dzień 1	
FU+mitomycyna C łącznie z radioterapią (rak kanału odbytu)	Fluorouracyl Mitomycyna C	1000 mg/m ² dziennie we wlewie ciągłym dni 1-4 10 mg/m ² i.v. dzień 2	Fluorouracyl w 1 i ostatnim tygodniu napromieniania; mitomycyna jednorazowo

U chorych z III stopniem zaawansowania porównano trwającą 24 tygodnie terapię uzupełniającą kapecytabiną ze skojarzeniem kwasu folinowego i fluorouracylu podawanymi w postaci wstrzyknień [6]. Zaobserwowano tendencję w kierunku wydłużenia czasu wolnego od nawrotu oraz czasu przeżycia całkowitego u chorych leczonych kapecytabiną. Leczenie doustne wiązało się z mniejszą ilością objawów niepożądanych. Dane te wskazują, że kapecytabina może być uznana za równoważną schematowi LVFU2.

W roku 2009 opublikowano wyniki badania MOSAIC dotyczącego grupy ponad 2 tys. chorych z II lub III stopniem zaawansowania raka okrężnicy, w którym porównano schemat FOLFOX-4 do LVFU2 [7]. Planowane leczenie składające się z 12 kursów chemioterapii ukończyło 75% chorych leczonych oksaliplatyną i 86% osób otrzymujących schemat LVFU2. U prawie 1,5 tys. chorych z III stopniem zaawansowania redukcja ryzyka względnego zgonu dzięki zastosowaniu oksaliplatyny wynosiła 20% (odsetek przeżyć 6-letnich 72,9 vs 68,7%; $p=0,023$), a wznowy 22% (odsetek przeżyć 5-letnich 66,4 vs 58,9%; $p=0,005$). W przeprowadzonej analizie oceniającej korzyść z zastosowania schematu FOLFOX-4 w zależności od wieku wykazano, że odnoszą ją tylko chorzy poniżej 65 roku życia. Wyniki tej analizy nie mogą być traktowane w sposób dosłowny, niemniej jednak stanowią wskazówkę w doborze chorych do bardziej intensywnego leczenia uzupełniającego. W grupie z II stopniem zaawansowania nie stwierdzono istotnej różnicy w czasie przeżycia całkowitego lub wolnego od nawrotu. Objawem niepożądanym, który wiąże się z podawaniem oksaliplatyny i w istotny sposób upośledza jakość życia chorych jest obwodowa polineuropatia czuciowa. Objaw ten w 3 stopniu nasilenia wystąpił u 12,5% osób leczonych FOLFOX-4 i tylko u 0,2% leczonych LVFU2. Wprawdzie nasilenie polineuropatii malało po zakończeniu chemioterapii ale nawet 18 miesięcy później 24% chorych doświadczało tego objawu.

Opublikowano także wyniki badania, w którym porównano oksaliplatynę skojarzoną z kapecytabiną do fluorouracylu podawanego w postaci iniekcji i.v. modulowanego folinianem wapniowym u niemal 2 tys. chorych w III stopniu zaawansowania. Odsetek przeżyć 4-letnich wolnych od nawrotu był większy o 5,9% w grupie leczonej oksaliplatyną (zmniejszenie ryzyka względnego wznowy o 20%). Nie wykazano jak dotychczas wydłużenia czasu przeżycia całkowitego. Objawy związane z neurotoksycznością czuciową stopnia przynajmniej 3 dotyczyły 11% chorych leczonych oksaliplatyną w porównaniu do 0,1% chorych w grupie kontrolnej [8,9].

II stopień zaawansowania

Chemioterapia adiuwantowa u chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych jest przedmiotem kontrowersji. Jej zastosowanie może być rozważane jeśli obecne są czynniki większego ryzyka wznowy takie jak: cecha T4, duży stopień złośliwości histologicznej, mała liczba usuniętych węzłów chłonnych (<12), perforacja, zabieg wykonywany w trybie pilnym, np. z powodu niedrożności, inwazja naczyń. Niezwykle istotne jest też staranne rozważenie możliwych przeciwwskazań do chemioterapii uzupełniającej wynikających z obecności współistniejących schorzeń oraz oczekiwanej długości życia. Należy pamiętać, że wpływ leczenia na bezwzględną poprawę rokowania jest niewielki. Łączna analiza 7 badań z losowym doбором chorych, w których porównano chemioterapię adiuwantową zawierającą fluorouracyl z obserwacją u blisko 1,5 tys. chorych wykazała graniczne staty-

stycznie zwiększenie odsetka przeżyć 5-letnich wolnych od nawrotu o 4% i brak istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego [10].

Leczenie uzupełniające raka okrężnicy – podsumowanie

Chorzy z III stopniem zaawansowania raka okrężnicy odnoszą korzyść z zastosowania chemioterapii uzupełniającej. Schematy zawierające oksaliplatynę mają niewielką przewagę nad samym fluorouracylem z kwasem folinowym, jednak obciążone są większą toksycznością. W II stopniu zaawansowania, o ile leczenie jest podejmowane, jedyną opcją jest zastosowanie fluorouracylu z kwasem folinowym.

Leczenie przedoperacyjne i uzupełniające raka odbytnicy

Każdy chory z rozpoznaniem raka odbytnicy, oprócz tomografii komputerowej, powinien mieć wykonane badanie miednicy przy użyciu rezonansu magnetycznego lub ultrasonografię transrektalną. Pozwala to na ocenę zaawansowania miejscowego nowotworu i kwalifikację do leczenia przedoperacyjnego. Podstawowymi metodami leczenia przedoperacyjnego są radioterapia lub radiochemioterapia, które mogą być zastosowane u chorych z guzami położonymi na wysokości lub poniżej załamka otrzewnej tj. 10-12 cm powyżej brzegu odbytu. Jedynie chorzy z nowotworami T1-2N0 są poddawani pierwotnemu leczeniu operacyjnemu. Chorzy z guzami T3-T4 lub przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych powinni otrzymać chemioradioterapię lub radioterapię przedoperacyjną. Radioterapia przedoperacyjna w porównaniu z pierwotnym leczeniem chirurgicznym istotnie zmniejsza częstość wznów miejscowych oraz wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego [11]. W operacyjnym raku odbytnicy radioterapia trwająca 5 dni jest w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od nawrotu i czasu przeżycia całkowitego równoważna leczeniu prowadzonemu przez 6 tygodni składającemu się z radioterapii i równoczesnej chemioterapii (fluorouracyl z folinianem wapniowym) [12,13]. Z analizy dostępnych badań z losowym doбором chorych wynika jednak, że chorzy poddawani chemioradioterapii częściej uzyskują całkowitą remisję potwierdzoną badaniem mikroskopowym, rzadziej doświadczają wznowy miejscowej ale częściej mają wczesne objawy niepożądane stopnia 3 lub 4 [13]. Zabieg operacyjny jest wykonywany w ciągu siedmiu dni od zakończenia krótkotrwałej radioterapii albo po 4-6 tygodniach od zakończenia długotrwałej chemioradioterapii. U chorych z większym stopniem zaawansowania miejscowego (cecha T4), a zwłaszcza z cechami świadczącymi o nieoperacyjności miejscowej należy zastosować chemioradioterapię.

Nie wiadomo, czy chorzy poddawani radioterapii, a zwłaszcza chemioradioterapii przedoperacyjnej odnoszą istotną korzyść z zastosowania chemioterapii uzupełniającej [14]. Niemniej jednak, u chorych z zajęciem węzłów chłonnych leczenie to jest z reguły wykorzystywane. Podawany jest fluorouracyl z folinianem wapniowym, np. w schemacie LVFU2, a łączny czas trwania leczenia wynosi 6 miesięcy.

Chemioradioterapia przedoperacyjna w porównaniu z takim samym leczeniem zastosowanym po zabiegu operacyjnym, pomimo braku różnic w czasie przeżycia chorych, wpływa na dwukrotne zmniejszenie prawdopodobieństwa wznowy miejscowej i cechuje się mniejszą toksycznością, a zatem jest metodą preferowaną [15]. Radiochemioterapia

uzupełniająca nie może więc być traktowana jako alternatywa dla leczenia przedoperacyjnego i powinna być stosowana przede wszystkim u osób, u których dokonano niewłaściwej oceny zaawansowania klinicznego przed zabiegiem i dlatego nie poddano ich leczeniu przedoperacyjnemu. Radioterapia uzupełniająca jako metoda samodzielna jest mniej skuteczna niż chemioradioterapia [16].

Leczenie zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego

Klasyczna chemioterapia

Chemioterapia zawierająca fluorouracyl modulowany folinianem wapniowym do niedawna była powszechnie wykorzystywana w leczeniu chorych na nieoperacyjnego raka okrężnicy lub odbytnicy i w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym pozwalała na wydłużenia zarówno czasu wolnego do progresji jak i czasu przeżycia całkowitego. Obecnie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w 1. linii terapii schematów zawierających poza wymienionymi dwoma lekami także irynotekan (FOLFIRI) lub oksaliplatynę (FOLFOX-4). Skuteczność schematów FOLFIRI i FOLFOX-4 jest podobna, a różnica między nimi dotyczy przede wszystkim profilu toksyczności [17]. Decyzja w wyborze któregoś z nich może być podyktowana obecnością względnych przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny oraz zaplanowaną strategią leczenia sekwencyjnego. Chemioterapia według programu FOLFIRI lub FOLFOX-4 pozwala na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich do 31-53% i mediany czasu wolnego od progresji do 7-9 mies. Wpływ chemioterapii wielolekowej zastosowanej w 1. rzucie na wydłużenie czasu przeżycia chorych jest mniej wyraźny, a zasadnicze znaczenie ma tu przede wszystkim wykorzystanie terapii sekwencyjnej obejmującej przynajmniej dwa rzuty leczenia [18-20]. Stosowanie programu FOLFIRI w 1., a FOLFOX w 2. linii lub odwrotnie jest obecnie standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia około 21 mies. [21]. Oksaliplatyna zawsze musi być skojarzona z fluoropirymidyną, natomiast w 2. linii dopuszczalna jest monoterapia irynotekaniem. Skojarzenie oksaliplatyny z kapecytabiną pomimo, że pozwala na uzyskanie u mniejszej liczby chorych odpowiedzi bezpośredniej w porównaniu z programem FOLFOX-4 ma jednak podobną skuteczność w odniesieniu zarówno do czasu wolnego od progresji jak i czasu przeżycia całkowitego [22]. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu lub oksaliplatyny mogą być leczeni fluorouracylem z folinianem wapniowym lub kapecytabiną.

Leczenie chirurgiczne przerzutowego raka jelita grubego

U chorych z pierwotnym uogólnieniem choroby należy dążyć, o ile stan miejscowego zaawansowania na to pozwala, do wykonania resekcji guza pierwotnego. Zabieg taki z jednej strony poprawia jakość życia chorych eliminując możliwość wystąpienia miejscowych powikłań (krwawienie, niedrożność), a z drugiej ułatwia u wybranych chorych późniejsze wykonanie radykalnej metastazektomii. Jeśli resekcja guza pierwotnego jest niemożliwa można zapobiec wystąpieniu niedrożności wykonując zespolenie omijające lub wyłaniając sztuczną przetokę.

Chorzy na raka jelita grubego z przerzutami do wątroby odnoszą dużą korzyść z wykonania metastazektomii dlatego bardzo istotna jest współpraca onkologa klinicznego z chi-

rurkiem mającym odpowiednie doświadczenie w leczeniu chorób wątroby. W grupie 1001 osób, u których wykonano resekcję przerzutów do wątroby (resekcja R0 u 89%) mediana czasu przeżycia wyniosła aż 42 mies., odsetek przeżyć 5-letnich 37% a 10-letnich 22% [23]. Niezależnymi czynnikami rokowniczymi, które miały największy wpływ na skrócenie czasu przeżycia chorych po zabiegu były: utkanie raka w linii cięcia chirurgicznego i obecność zmian nowotworowych poza wątrobą. U części chorych, u których nie można wykonać leczniczej metastazektomii zabieg operacyjny może być poprzedzony skutecznym leczeniem systemowym. Preferowanym schematem chemioterapii jest w takich przypadkach FOLFOX-4, a ponownej oceny operacyjności należy dokonać po 12 tygodniach terapii. Łączny czas trwania leczenia systemowego u chorych, u których wykonano radykalne leczenie chirurgiczne nie powinien przekraczać pół roku – dotyczy to zarówno osób, u których wykonano pierwotną metastazektomię jak i metastazektomię poprzedzoną chemioterapią. Uzasadnione jest także chirurgiczne usuwanie przerzutów z płuc – po resekcji R0 odsetek przeżyć 5-letnich u wybranych chorych sięga nawet 70% [24].

Terapia ukierunkowana molekularnie

Przeciwciała monoklonalne obecnie wykorzystywane u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego to: bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR). O ile dla bewacyzumabu nie ma żadnych czynników predykcyjnych, o tyle aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem konieczne jest wykazanie prawidłowego genu *KRAS* (u około 40% chorych ma mutację genu i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka.

Leczenie 1. linii

Bewacyzumab dołączony do chemioterapii IFL (irynotekan, fluorouracyl w postaci wstrzyknięć a nie przedłużonych wlewów dożylnych i folinian wapniowy) lub do fluorouracylu z folinianem wapniowym zwiększa odsetek odpowiedzi bezpośrednich oraz wydłuża czas przeżycia wolny od progresji i czas przeżycia całkowitego [25,26]. Wyniki te mają jednak niewielkie znaczenie praktyczne ponieważ zarówno schemat IFL jak i terapia samą fluoropirymidyną są istotnie mniej skutecznym postępowaniem w porównaniu do chemioterapii FOLFIRI lub FOLFOX-4. Mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących bewacyzumab z IFL wynosiła 20,3 mies. w porównaniu do 15,6 mies. dla leczonych tylko IFL, a w opublikowanym w tym samym czasie badaniu porównującym FOLFOX-4 z IFL mediany te miały wartość, odpowiednio, 19,5 mies. i 15 mies. [27]. Z kolei bewacyzumab dodany do schematu FOLFOX-4 nie wpływa w ogóle na parametry przeżycia, a skojarzony ze schematem CAPEOX jedynie nieznacznie wydłuża czas wolny od progresji [28]. Ponadto, dodanie bewacyzumabu do chemioterapii zawierającej oksaliplatynę nie wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich. Nie ma zatem uzasadnienia kojarzenie bewacyzumabu z programami zawierającymi oksaliplatynę lub ze schematem IFL. Dokonując ekstrapolacji wyników uzyskanych po zastosowaniu skojarzenia bewacyzumabu z IFL można przypuszczać, że być może dodanie tego przeciwciała do schematu FOLFIRI wpływa także w jakimś stopniu na poprawę rokowania ale nie zostało to poddane ocenie w badaniu III fazy, a dane dotyczące skuteczności takiej terapii pochodzą z badań bez

grupy kontrolnej i mają bardzo ograniczoną wartość. Kwalifikując chorych do terapii antyangiogennej należy także pamiętać o związanych z nią objawach niepożądanych (m.in. zwiększone ryzyko krwawień, wyższy ciśnienia tętniczego, białkomocz) oraz przeciwwskazaniach do jej rozpoczęcia.

Dane dotyczące wartości cetuksymabu dodanego do chemioterapii 1. linii są sprzeczne. Badania, w których retrospektywnie analizowano stan KRAS wskazują, że przeciwciężko skojarzone z chemioterapią FOLFIRI lub FOLFOX-4 wpływa na istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich, wydłużenie czasu wolnego od progresji, a nawet czasu przeżycia całkowitego [29,30]. Z drugiej strony, prospektywne badanie COIN, w którym większość chorych otrzymywała schemat CAPEOX nie potwierdziło tych spostrzeżeń [31].

Leczenie 2. linii

Bewacyzumab dodany do chemioterapii FOLFOX-4 u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną i irynotekaniem wydłuża czas wolny od progresji i czas przeżycia całkowitego [32]. Skojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem nie zostało ocenione w adekwatnej liczbie populacji chorych z prawidłowym genem KRAS.

Leczenie 3. linii

Cetuksymab lub panitumumab zastosowane w monoterapii w 3. linii wpływają na poprawę parametrów dotyczących przeżycia u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną. Chorzy z prawidłowym genem KRAS, którzy otrzymywali cetuksymab, osiągnęli medianę czasu przeżycia całkowitego 9,5 mies. w porównaniu do 4,8 mies. dla osób poddanych tylko leczeniu objawowemu [33]. Brak wpływu na czas przeżycia całkowitego przy istotnym wydłużeniu czasu wolnego od progresji dla panitumumabu miał najprawdopodobniej związek z założoną w badaniu zmianą losowo wybranego sposobu leczenia po stwierdzeniu progresji [34].

Leczenie raka kanału odbytu

Sposób leczenia tego stosunkowo rzadko występującego nowotworu pozostaje niezmienny od wielu lat. Rak kanału odbytu wymaga leczenia wielodyscyplinarnego. Standardem postępowania u niemal wszystkich chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem jest jednoczasowa chemioradioterapia z wykorzystaniem fluorouracylu i mitomycyny C, ponieważ udowodniono w badaniach z randomizacją jej wyższość w odniesieniu do odsetka uzyskiwanych kontroli miejscowych w porównaniu z wyłącznym napromienianiem [35]. Nie wykazano poprawy wyników kiedy zamiast mitomycyny podawano cysplatynę, nieskuteczna jest też chemioterapia wstępna. Leczenie chirurgiczne ma zastosowanie u chorych ze wznowami miejscowymi po chemioradioterapii. Tylko u bardzo nielicznych osób z dobrze zróżnicowanymi guzami T1N0 położonymi w takiej odległości od zwieracza odbytu, że możliwe jest wykonanie resekcji R0 z jego zachowaniem, dopuszczalne jest pierwotne leczenie operacyjne zamiast chemioradioterapii. W przypadku nawrotu dokonuje się wtedy ponownej resekcji lub stosuje klasyczną chemioradioterapię. Chorym z przerzutami odległymi bądź przeciwwskazaniami do radioterapii podawana jest paliatywna chemioterapia zawierająca cysplatynę i fluorouracyl.

Bibliografia

1. www.onkologia.org.pl
2. Sant M, Allemani C, Santaquilani M i wsp. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-991.
3. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS i wsp.: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-358.
4. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939-944.
5. André T, Quinaux E, Louvet C i wsp. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3732-3738.
6. Twelves C, Wong A, Nowacki MP i wsp. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *Lancet* 2005; 352: 2696-2704.
7. André T, Boni C, Navarro M i wsp. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
8. Haller D, Tabernero J, Maroun J i wsp. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7: 4.
9. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J i wsp.: Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102-109.
10. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ i wsp. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-1806.
11. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma.
12. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223.
13. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006041.
14. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. *Ann Oncol* 2010 Mar 15 [artykuł opublikowany w formie elektronicznej].
15. Sauer R, Becker H, Hohenberger W i wsp. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
16. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL i wsp. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
17. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G i wsp. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4866-4875.
18. Chen ML, Fang CH, Liang LS, Dai LH, Wang XK. A meta-analysis of chemotherapy regimen fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin compared with fluorouracil/leucovorin in treating advanced colorectal cancer. *Surg Oncol* 2010; 19: 38-45.

19. Koopman M, Antonini NF, Douma J i wsp. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135-142.
20. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA i wsp. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143-152.
21. Tournigand C, André T, Achille E i wsp. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GECOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237.
22. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J i wsp. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5910-5917.
23. Fong Y, Fortner J, Sun RL i wsp. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1999; 230: 309.
24. Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 1058-1065.
25. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
26. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD i wsp. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-3712.
27. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF i wsp. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30.
28. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E i wsp. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019.
29. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A i wsp. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.
30. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E i wsp. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
31. Maughan TS, Adams R, Smith CG i wsp. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (supl 15): 261 (a3502).
32. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ i wsp. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544.
33. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ i wsp. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765.
34. Amado RG, Wolf M, Peeters M i wsp. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-1634.
35. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *Lancet* 1996; 348: 1049-1054.

VII. Nowotwory układu moczowego

Iwona SKONECZNA

Analizując sytuację epidemiologiczną w Polsce można powiedzieć, że nowotwory układu moczowego stanowią istotny problem społeczny nie tylko ze względu na częstość występowania, ale i na specyfikę lokalizacji nowotworów, intymność symptomatologii, ograniczenia kulturowe i nadal niedostateczną świadomość zagrożenia nowotworami, zwłaszcza wśród mężczyzn – są to czynniki utrudniające procesy zarówno diagnostyczne jak i terapeutyczne, co przekłada się na wciąż niedoskonałe wyniki leczenia.

Podobnie jak w innych dziedzinach onkologii, ogromne znaczenie ma by chorzy leczeni byli przez współpracujące ze sobą zespoły wielodyscyplinarne urologów, radioterapeutów i onkologów klinicznych.

Tabela 7.1. Epidemiologia nowotworów układu moczowego w Polsce w 2007 roku

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
Prącie	C60	171	96
Gruczoł krokowy	C61	7638	3932
Jądro	C62	881	129
Nerka (bez miedniczki nerkowej) – kobiety	C64	1581	931
Nerka (bez miedniczki nerkowej) – mężczyźni	C64	2305	1521
Miedniczka nerkowa – kobiety	C65	62	9
Miedniczka nerkowa – mężczyźni	C65	126	28
Moczowód – kobiety	C66	18	10
Moczowód – mężczyźni	C66	40	15
Pęcherz moczowy – kobiety	C67	1168	611
Pęcherz moczowy – mężczyźni	C67	4237	2377
Razem – kobiety		2829	1561
Razem – mężczyźni		15398	8098
Razem		18227	9659

Nowotwory prącia

Nowotwory prącia, niezwykle rzadkie, spełniające kryteria choroby sieroczej z wszystkimi konsekwencjami i trudnościami podania zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych EBM, to zazwyczaj raki płaskonabłonkowe, dotyczące najczęściej populacji mężczyzn o niskiej higienie, współistniejącą stulejką, prawdopodobnym związku z infekcjami HPV 16 i HPV 18.

Zmiany przedrakowe to choroba Bowena i erythroplasia Queyrat. W populacji poddawanej w dzieciństwie obrzezaniu nowotwór praktycznie nie występuje.

Leczenie chorych we wczesnych stadiach zaawansowania to głównie zabiegi chirurgiczne, zabiegi brachyterapii zmierzające do postępowania radykalnego i jednocześnie oszczędzającego narząd. Zakres zabiegów operacyjnych jest szeroki od miejscowego wycięcia z marginesem chirurgicznym, w stopniach od T2 (inwazja ciał jamistych) rekomenduje się częściową, a w stopniu T3 (inwazja cewki moczowej) całkowitą penektomię z wyłonieniem cewki moczowej na krocze.

Wskazania do wykonania limfangiektomii oraz jej zakres są dyskusyjne. Zgodnie z zaleceniami EUA w przypadku niepowiększonych węzłów chłonnych pachwinowych rozważa się biopsję węzła wartowniczego począwszy od T1G2, w przypadku powiększenia węzłów pachwinowych po weryfikacji biopsją cienkoigłową usuwa się węzły chłonne pachwinowe powierzchowne, a następnie przy ich zajęciu lub naciekaniu ciał jamistych czy cewki moczowej tylnej także węzły chłonne miednicze. Ryzyko zajęcia węzłów wzrasta w stopniach zaawansowania T2 i rakach o niskim zróżnicowaniu.

W przypadku masywnego zajęcia węzłów chłonnych można rozważać radioterapię jako metodę samodzielną, lub uzupełniającą nieradykalny mikro/makroskopowo zabieg operacyjny.

W przypadku choroby zaawansowanej loko-regionalnie można rozważać indukcyjną chemioterapię przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, podobnie w chorobie przerzutowej – zazwyczaj leczenie ma charakter paliatywny. Zastosowanie mają schematy stosowane w przypadku zaawansowanych raków płaskonabłonkowych w innych lokalizacjach narządowych, piśmiennictwo dotyczące chemioterapii systemowej raka prącia jest niezwykle ograniczone. Najczęściej opisywane schematy chemioterapii zawierają cisplatynę, 5-fluorouracyl, metotreksat, bleomycynę, winblastynę, irinotekan, paklitaksel (poziom rekomendacji C).

Nowotwory gruczołu krokowego

Ze względu na wysoką częstość występowania, rak gruczołu krokowego stanowi problem społeczny. W Polsce w 2007 roku odnotowano 7638 zachorowań, co stanowiło 11,88% nowotworów u mężczyzn i dawało trzecią pozycję pod względem częstości występowania (standaryzowany współczynnik zachorowań 28,27/100 tys.), oraz 3932 zgony (7,51% zgonów na nowotwory złośliwe, standaryzowany współczynnik zgonów 13,35/100 tys., druga pozycja pod względem częstości zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn).

Większość nowotworów prostaty (95%) stanowią gruczolakoraki, rzadko występują również raki neuroendokrynnne, drobnokomórkowe oraz raki przejściowokomórkowe. Około 70% nowotworów powstaje w obwodowej strefie prostaty i może być wieloogniskowa.

Stopień złośliwości histologicznej raka gruczołu krokowego wyraża się tzw. sumą Gleasona, gdzie liczba 8-10 oznacza raki wysoko-, a poniżej 7 małozłośliwe.

Podobnie, jak w przypadku większości nowotworów, wcześniej wykryty rak prostaty jest całkowicie wyleczalny. Mimo że rozpoznawany najczęściej w 6, 7 czy 8 dekadzie życia – wy-

stępuje również (co prawda niezwykle rzadko, choć zjawisko to narasta) w grupie młodych mężczyzn nawet 40–50-letnich, gdzie jako rak wczesny nie daje zazwyczaj objawów. Jeśli wystąpią objawy – zazwyczaj nowotwór jest zaawansowany i niewyleczalny. Te powody, jak również wysoka częstość zachorowań w wieku starszym powodują, iż od wielu lat toczy się debata dotycząca przydatności prowadzenia badań przesiewowych. Aktualnie rekomenduje się wykrywanie wczesnego raka stercza w grupie ryzyka, którzy są uświadomieni w zakresie zagrożenia rakiem prostaty i sami (w porozumieniu z lekarzem) inicjują wykonanie badań, gdyż są zainteresowani wczesnym wykryciem u siebie ewentualnego raka.

Mężczyźni o przeciętnym ryzyku zachorowania na raka stercza powinni mieć możliwość świadomego poddania się badaniom przesiewowym w 50. roku życia (oznaczenie PSA +/- badanie *per rectum*), podczas gdy osoby w grupie wyższego ryzyka zachorowania (np. mężczyźni pochodzenia afrykańskiego, lub których ojciec lub brat zachorował na raka stercza przed 65. rokiem życia) powinny otrzymać taką informację w wieku lat 45 a nawet w 40. roku życia, gdy zachorowania dotyczyły licznych krewnych poniżej 65. roku życia.

Biopsja prostaty powinna być wykonywana pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS – *transrectal ultrasonography*), z pobraniem minimum 8 wycinków tkankowych, wynik histologiczny potwierdzający rozpoznanie raka gruczołu krokowego, powinien zawierać ocenę stopnia złośliwości histologicznej w postaci zmodyfikowanej sumy Gleasona (pierwszy składnik określa dominujące utkanie raka, drugi składnik raka o najwyższym stopniu złośliwości, każdy ze składników) oraz stopnia zajęcia każdego z wycinków przez nowotwór.

Ustalenie stopnia zaawansowania miejscowego i klinicznego, powinno poprzedzać decyzję o dalszym postępowaniu, które może być wyczekujące jak tzw. aktywna obserwacja, radykalne miejscowo lub paliatywne.

W ocenie miejscowego zaawansowania pomocne poza badaniem *per rectum*, jest badanie TRUS, należy jednak pamiętać, że tylko ok. 60% zmian nowotworowych można uwidocznnić w badaniu TRUS, pozostałe nie wykazują zmienionej echogeniczności. Badanie techniką rezonansu magnetycznego (zwłaszcza z opcją DCE-MR) z wykorzystaniem cewki endorektalnej interpretowane przez doświadczonego w urologii radiologa (znacznym utrudnieniem bywają zmiany zapalne i krwotoczne po wykonaniu biopsji prostaty) wydaje się być aktualnie najlepszą metodą obrazowania prostaty przed kwalifikacją do radykalnej prostatektomii (ok. 70% zgodności między klinicznym a patologicznym stopniem zaawansowania miejscowego).

Najistotniejsze w ocenie zaawansowania miejscowego jest odróżnienie raka ograniczonego do narządu T1-T2 (bez nacieku torebki stercza), od raka szerzącego się przez torebkę stercza T3-T4. Istotne jest wykonanie badań obrazowych: rtg klatki piersiowej, minimum usg jamy brzusznej lub lepiej tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy, przy wyższym poziomie PSA (zazwyczaj powyżej 20 ng/ml) lub innych nieprawidłowościach czy dolegliwościach kostnych wskazana jest również scyntygrafia kości.

PSA, antygen specyficzny dla prostaty jest proteazą serynową produkowaną niemal wyłącznie przez komórki nabłonkowe stercza. Praktycznie jest pamiętać, że jest to marker specyficzny dla narządu, lecz niespecyficzny dla nowotworu, co sprawia, iż poziom PSA w surowicy może być podwyższony w przypadku łagodnego przerostu stercza, stanów zapalnych i innych nienowotworowych sytuacji. Przed podjęciem decyzji o rodzaju leczenia, dla każdego chorego należy ustalić grupę prognostyczną.

Tabela 7.2. Grupy prognostyczne.

Grupa prognostyczna	T	PSA	Suma Gleasona
Niskiego ryzyka	T1- T2a	< 10 ng/ml	≤ 6
Pośredniego ryzyka	T2b – c	10 – 20 ng/ml	7
Wysokiego ryzyka	T3 – T4	Ø 20 ng/ml	≥ 8

Leczenie miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego

W przypadku choroby ograniczonej do narządu T1-T2 N0/X M0/X nie można powiedzieć, jakie postępowanie, w szczególności radykalne leczenie miejscowe jest najlepsze, pacjent powinien zostać poinformowany o potencjalnych korzyściach i powikłaniach poszczególnych metod leczenia.

Tabela 7.3. Pierwotne leczenie raka prostaty – na podstawie rekomendacji EAU 2010.

Stopień zaawansowania	Leczenie	Uwagi	Poziom rekomendacji
T1a	Aktywna obserwacja	Standard dla Gl ≤ 7 i progn. przeżycie < 10 lat. Przy >10 lat przeżycia ponowna biopsja	B
	Prostatektomia	Opcja u młodych chorych z progn. długim przeżyciem i/lub Gl >7	B
	Radioterapia	Opcja u młodych chorych z progn. długim przeżyciem i/lub Gl>7	B
	Hormonoterapia	Nie polecana	A
	Lecz. skojarzone	Nie polecane	C
T1b – T2b	Aktywna obserwacja	Opcja: T1c-T2a, PSA <10, Gl ≤ 6, ≤50% zajęcia wycinka z biopsji, progn. przeżycie < 10 lat	B
	Prostatektomia	Standard gdy progn. przeżycie > 10 lat	A
	Radioterapia	Progn. przeżycie > 10 lat, p/wsk. do operacji pacjent unfit progn. przeżycie 5-10 lat	B
	Hormonoterapia	Pacjent unfit do lecz. radykalnego, paliacja ze względu na objawy	C
	Lecz. skojarzone	Pacjenci wysokiego ryzyka; HTH + RTH, HTH wydłuża przeżycie chorych napromieniowanych	A
T3 – T4	Aktywna obserwacja	Opcja: bezobjawowy chory z T3, Gl ≤ 6, progn. przeżycie < 10 lat, unfit do lecz. radykalnego	C
	Prostatektomia	Opcja: T3a, PSA < 20, Gl ≤ 8, progn. przeżycie > 10 lat	C
	Radioterapia	T3, progn. przeżycie 5 – 10 lat, dawka > 74 Gy, Łącznie z hormonoterapią	A
	Hormonoterapia	Pacjenci z objawami, T3-4, PSA >25-50 ng/ml, PSA DT < 1 roku	A
	Lecz. skojarzone	3 lata HTH w połączeniu z RTH wydłuża przeżycie całkowite	A
		HTH + prostatektomia: brak wskazań	B

N+, M0	Aktywna obserwacja	Chorzy bezobjawowi, PSA < 25-50 ng/ML, PSA DT > 12 mies., aktywna obserwacja	B
	Prostatektomia	opcja: wybrani chorzy, progn. przeżycie >10 lat, w ramach lecz. skojarzonego	C
	Radioterapia	opcja: progn. przeżycie >10 lat, konieczne skojarzenie z HTH przez 3 lata	C
	Hormonoterapia	Standard w N+	A
	Lecz. skojarzone	Standardowo nie polecane	B
M +	Aktywna obserwacja	Nie polecana	B
	Prostatektomia	Nie polecana	C
	Radioterapia	Tylko paliatywna w połączeniu z HTH	C
	Hormonoterapia	Standard, konieczna u chorych objawowych	A

W przypadku miejscowego nawrotu choroby po leczeniu radykalnym, można rozważać ratunkową radioterapię u chorych po prostatektomii radykalnej, najlepiej gdy PSA nie przewyższa 0,5 ng/ml, rzadziej rozważa się ratunkową prostatektomię po radykalnej radioterapii – o ile możliwa do wykonania, jest obarczona wysokim ryzykiem powikłań.

Leczenie hormonalne raka prostaty – zalecenia EUA 2010/NCCN 2009 (poziom rekomendacji).

- W zaawansowanym raku prostaty hormonoterapia opóźnia progresję choroby, wystąpienie powikłań takich jak złamania patologiczne, kompresje rdzenia kręgowego, zatrzymanie moczu, ma działanie paliatywne, poprawia jakość życia. Wpływ hormonoterapii na wydłużenie przeżycia całkowitego nie jest udowodniony (1b).
- W zaawansowanym raku prostaty, optymalną formą hormonoterapii jest kastracja medyczna (analogi LHRH – aLHRH) lub chirurgiczna (obustronna orchidektomia), wszystkie formy kastracji stosowane w monoterapii mają podobną skuteczność (1b).
- Maksymalna blokada androgenowa (medyczna lub chirurgiczna) kastracja w połączeniu z antyandrogenem nie ma wyraźnej przewagi nad samą kastracją u chorych z chorobą przerzutową (1a).
- Antyandrogeny powinny być podawane na minimum 7 dni przed podaniem aLHRH (zwłaszcza u chorych z masywną chorobą przerzutową) w celu uniknięcia zespołu „flare” związanego z przejściowym wzrostem testosteronu po podaniu aLHRH (2a).
- Monoterapia niesterydowymi antyandrogenami (flutamid, bikalutamid) jest mniej skuteczna niż medyczna lub chirurgiczna kastracja i nie powinna być polecana (2a).
- Hormonoterapia przerywana zmniejsza objawy uboczne hormonoterapii bez pogorszenia przeżycia w porównaniu do ciągłej hormonoterapii, nie powinna już być traktowana jako eksperymentalna (2a). Proponuje się stosowanie przerywanej hormonoterapii u chorych z dobrą odpowiedzią na kastrację medyczną (po min. 6-9 miesiącach wstępnego leczenia). Dobra odpowiedź wstępnie definiowana jako spadek PSA <4 ng/mL w przypadku choroby przerzutowej i 0,5 ng/mL w przypadku izolowanej progresji PSA. W przerwie bez HTH zalecana ścisła kontrola PSA co 3-6 miesięcy i ponowne włączenie HTH przy PSA około 10 – 15 ng/mL w przypadku choroby przerzutowej i około 4 ng/ml w przypadku izolowanej progresji biochemicznej.
- Receptor androgenowy pozostaje aktywny u pacjentów z progresją podczas hormonoterapii (CRPC – castration resistant prostate cancer) i dlatego hormonoterapia powinna być kontynuowana (2a).

- Obustronna orchidektomia może być najbardziej korzystnym postępowaniem z punktu widzenia efektywności ekonomicznej, zwłaszcza zastosowana po pojawieniu się objawów choroby przerzutowej (3).

Przy progresji w trakcie hormonoterapii, najczęściej inna forma HTH również nie jest skuteczna. W zależności od rodzaju progresji (izolowany wzrost PSA vs objawowa choroba przerzutowa z narastającym PSA), dynamiki narastania PSA, stanu ogólnego chorego można rozważać tzw. manewry hormonalne kolejnego rzutu lub rozważać zastosowanie systemowej chemioterapii.

Praktycznie proponuje się następujący schemat stosowania hormonoterapii:

- Podanie antyandrogenu samodzielnie przez 7 – 14 dni
- Włączenie medycznej kastracji a-LHRH i odstawienie antyandrogenu; chory do czasu progresji pozostaje na monoterapii a-LHRH
- W przypadku progresji dołączenie antyandrogenu (flutamid, bikalutamid), maksymalna blokada androgenowa (MAB) do czasu progresji
- Przy progresji na MAB, odstawienie antyandrogenu, ponownie monoterapia a-LHRH (u ok. 30-40% chorych efekt odstawienia AA trwający przeciętnie kilka miesięcy)[2]
- W przypadku dalszej progresji klinicznej lub PSA – chory do konsultacji onkologicznej pod kątem rozpoznania opornego na kastrację raka prostaty (CRPC).

Rak prostaty oporny na kastrację (CRPC)

Definicja: *castrate-resistant prostate cancer*: progresja mimo kastracyjnego poziomu androgenów:

- Należy oznaczyć poziom testosteronu: < 50 ng/Ml;
- Dalsza HTH, ma na celu utrzymanie kastracyjnego poziomu testosteronu.

Zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii u chorych z CRPC EUA 2010 (poziom rekomendacji):

- Idealnie chory z CRPC powinien być konsultowany i leczony w zespole wielodyscyplinarnym, wszyscy pacjenci powinni być zachęceni do udziału w badaniach klinicznych;
- Chorzy z CRPC bez udokumentowanych przerzutów powinni być leczeni w ramach badań klinicznych, nie poleca się rutynowej chemioterapii u tych chorych;
- U pacjentów, których jednym objawem progresji jest wzrost PSA, powinno się wykonać minimum 2 oznaczenia PSA celem udokumentowania progresji (2);
- Nie powinno się stosować chemioterapii u chorych z PSA < 2,0 ng/Ml (2);
- Potencjalne korzyści i powikłania chemioterapii powinny zostać przedyskutowane z każdym chorym;
- Standardowym leczeniem wydłużającym przeżycie chorych z przerzutowym CRPC jest chemioterapia docetakselem podawanym w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie (1);
- U chorych z CRPC z objawami bólowymi wskutek choroby przerzutowej do kości można stosować paliatywną chemioterapię docetakselem lub mitoksantronem z prednizonem lub hydrokortyzonem;
- U chorych z dobrą odpowiedzią na chemioterapię docetakselem można rozważać re-indukcję, czyli podanie docetakselu w 2 linii (2);
- Kabazitaksel 25 mg/m² co 3 tygodnie (zarejestrowany w 6.2010 przez FDA) jako skuteczna, istotnie wydłużająca przeżycie całkowite chemioterapia II rzutu po niepowodzeniu terapii docetakselem (1);

- U chorych z przerzutami do kości powinno stosować się bifosfoniany, kwas zoledronowy zmniejsza ilość powikłań kostnych (1).
 - Rekomendowane podanie ok. 10-12 cykli docetakselu vs leczenie do progresji lub nietolerancji;
 - Przerzuty głównie do kości, ocena odpowiedzi na chth trudna w oparciu o badanie scyntygraficzne (kryteria progresji w scyntygrafii kości: pojawienie się minimum 2 nowych zmian w scyntygrafii kości wymaga potwierdzenia dalszej progresji – pojawienie się minimum 2 kolejnych nowych zmian w kontrolnej scyntygrafii kości po 6 tygodniach);
 - Progresja PSA nie powinna być powodem przerwania chth przez początkowe 12 tygodni od rozpoczęcia chth – objaw tzw. „PSA flare”;
 - Minimum 30% spadek PSA w okresie początkowych 3 miesięcy najlepiej koreluje z prognozowanym przeżyciem;
 - Zmniejszenie poziomu bólu – czynnik prognostyczny dla wydłużenia przeżycia (17,6 vs 10,2 mies.).

Nowotwory jądra

- Raki jądra są najczęstszymi nowotworami w grupie mężczyzn w wieku 15 do 35 lat. W Polsce szacunkowo rozpoznaje się obecnie około 1000 nowych przypadków rocznie, zapadalność narasta wraz z rozwojem cywilizacji. Jest to choroba rzadka, dotyczy młodych mężczyzn i jest całkowicie wyleczalna u ponad 95% chorych. U ok. 5% chorych choroba dotyczy obu jąder.

Ważne jest kształtowanie świadomości społecznej występowania tego nowotworu.

Czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu jądra:

- niezstąpienie jądra – ryzyko wzrasta niemal 50-krotnie;
- wystąpienie raka jądra w rodzinie;
- carcinoma in situ w jądrze;
- zespół Klinefeltera;
- hipogonadyzm, atrofia jądra, bezpłodność.

Nasieniaki w I stopniu zaawansowania klinicznego zalecenia EUA 2010 (poziom rekomendacji).

- Czynniki ryzyka nawrotu: średnica guza >4 cm, zajęcie sieci jądra; oba czynniki obecne ryzyko nawrotu do 30%, brak czynników – ok. 6%;
- Wyleczenie powyżej 95%;
- Aktywna obserwacja (w przypadku dostępności do badań obrazowych i deklaracji chorego), ryzyko nawrotu ok. 15% (2);
- Adjuwantowa chemioterapia – 1 cykl karboplatyny w dawce 7AUC jako alternatywa dla radioterapii lub obserwacji;
- Adjuwantowa radioterapia – okolica okołoaortalna lub tzw. pole „dogleg” do dawki 20 Gy (1);

Zalecenia EUA 2010 dotyczące leczenia nienasieniaków w I stopniu zaawansowania klinicznego (poziom rekomendacji)

- Wyleczenie > 95%;
- pT1 – brak inwazji naczyniowej: niskie ryzyko nawrotu tj. ok. 5-6%
 - aktywna obserwacja minimum 5 lat (2),
 - adjuwantowa chemioterapia lub RPLND pozostaje opcją dla pacjentów w grupie niskiego ryzyka, którzy nie deklarują uczestnictwa w aktywnej obserwacji, w przypadku pN1 wskazana uzupełniająca chemioterapia – 2 cykle BEP (1);
- pT2-4: wysokie ryzyko nawrotu – do 50%
 - uzupełniająca chemioterapia 2 cykle BEP (2),
 - aktywna obserwacja vs RPLND w przypadku braku zgody na chth, w przypadku pN+ wskazana dalsza chemioterapia (1).

Dla choroby przerzutowej celowe jest ustalenie grupy prognostycznej według IGCCC (IGCCC. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603).

Grupa rokownicza	Nienasieniaki	Nasieniaki
Dobre rokowanie – niskie ryzyko	Ok. 56% chorych – punkt wyjścia – jądro lub okolica zaotrzewnowa i – przerzuty odległe pozapłucne* nieobecne i – markery (wszystkie z wymienionych): – AFP < 1000 U/L, hCG < 5000 U/L – LDH < 1,5xN Przeżycie 5-letnie – 92%	Ok. 90% chorych – każdy punkt wyjścia i – przerzuty pozapłucne nieobecne* i – markery: – AFP w normie – hCG < 400 U/L** – LDH każda wartość Przeżycie 5-letnie – 86%
Pośrednie rokowanie – pośrednie ryzyko	Ok. 28% chorych – punkt wyjścia – jądro lub okolica zaotrzewnowa i – przerzuty odległe pozapłucne nieobecne i – markery (jeden z wymienionych): – AFP 1000-10000 ng/ml – hCG 5000-50000 mlu/ml – LDH 1,5-10 x N Przeżycie 5-letnie – 80%	Ok. 10% chorych – każdy punkt wyjścia – przerzuty pozapłucne obecne i – markery: – AFP w normie – hCG każda wartość – LDH każda wartość Przeżycie 5-letnie – 72%
Złe rokowanie – wysokie ryzyko	Ok. 16% chorych – punkt wyjścia – śródpiersie lub – przerzuty odległe pozapłucne obecne lub – markery: – AFP > 10000 IU/ml – hCG > 50000 mlu/ml – LDH > 10xN Przeżycie 5-letnie – 72%	Nie dotyczy

* odległe przerzuty pozapłucne – przerzuty do wątroby, kości, ośrodkowego układu nerwowego

** nasieniaki z hCG > 400 mlu/ml powinny być leczone według zasad dla nienasieniaków

Nienasieniaki w II i III stopniu zaawansowania klinicznego

- Zawsze indukcyjna chemioterapia:
 - 3xBEP lub 4xEP (dobre rokowanie) (1),
 - 4xBEP (pośrednie lub złe rokowanie) (1);
- Chirurgiczne usunięcie zmian przetrwałych po chth (po normalizacji markerów) [2];
- Najpierw RPLND, potem torakotomia;
- Dalsza chth w przypadku stwierdzenia utkania żywego nowotworu – 2 x EP? VIP?;

Nasieniaki w II i III stopniu zaawansowania klinicznego

- IIA i II B:
 - RTH 30-35 Gy – w/chł okołoaortalne i miedniczne po stronie guza „dog leg” (1) (+/- karboplatyna);
- nawroty 10-12%:
 - „duże” II B – chth 3 x BEP lub 4 x EP (2),
 - IIC (> 5 cm śr.) – chth 3x BEP lub 4 x EP;
- III – zawsze chemioterapia BEP 3x lub 4x;
- Przy zajęciu oun – jednoczasowa rth.

Nawrotowe nowotwory jądra

- Progresja w badaniach obrazowych przy negatywnych markerach nowotworowych, tzw. zespół wzrastającego potworniaka, guz chemiooporny, wskazany zabieg operacyjny;
- Progresja w markerach – przynajmniej w dwóch kolejnych oznaczeniach:
 - CR na chth I rzutu, testis primary, „mała wznowa”,
 - Chemioterapia w dawkach standardowych:
 - VeIP/VIP x 4-25% długotrwałych wyleczeń,
 - TIP x 4-73% długotrwałych wyleczeń (JCO 2000-30 pts).
 - Mniej niż CR na leczenie I rzutu:
 - Jako II lub III rzut – chemioterapia HD 10-20% długotrwałych wyleczeń (TANDEM – 2x karboplatyna/etoposid vs 3x TI-CE paklitaksel, ifosfamid, karboplatyna, etoposid) (2b).

Leczenie systemowe raka nerkowo komórkowego

Nowotwory nerki to w 90% raki nerkowo komórkowe, wśród nich przeważa (85%) typ raka jasnokomórkowego. U ok. 1/3 chorych choroba rozpoznawana jest w stadium choroby przerzutowej. W erze immunoterapii przed wdrożeniem leczenia systemowego celowe było wykonanie nefrektomii, gdyż poprawiało to wyniki leczenia. Aktualnie, gdy dostępne są terapie ukierunkowane molekularnie nefrektomia cytoredukcyjna jest również polecana, chociaż badania dotyczące jej roli są jeszcze w toku. Od 2005 roku EMEA zarejestrowała sześć nowych terapii dla chorych z zaawansowanym rakiem nerkowo komórkowym: sora-fenib, sunitynib, temsryolymus, bewacyzumab z interferonem alfa, ewerolymus, pazopanib. Nowotwory nerki cechują się znaczną różnorodnością naturalnego przebiegu choroby, z tego względu celowe jest ustalenie grupy prognostycznej dla każdego chorego. Najczęściej stosowanym modelem prognostycznym jest system klasyfikacji MSKCC opracowany przez Motzera zawierający następujące czynniki prognozujące krótsze przeżycie chorego:

- Poziom LDH > 1.5 x N
- Poziom hemoglobiny < poziomu N

- Skorygowany poziom wapnia w surowicy > 10 mg/dl (2.5mmol/l)
- Czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia terapii systemowej < 1 roku
- Stopień sprawności wg Karnowskiego ≤ 70

W zależności od liczby występujących czynników rozróżniamy grupę dobrego rokowania przy braku ich występowania, grupę pośredniego ryzyka dla 1 -2 czynników oraz grupę o złym rokowaniu w przypadku gdy występuje powyżej 2 czynników.

Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) z 2010 r. dla leczenia systemowego chorych z rakiem nerkowokomórkowym:

Tabela 7.3. 2010 EAU evidence-based recommendations for first- and second-line systemic therapy in mRCC.

Treatment	Risk or prior treatment	Recommended agent
• 1 st-line therapy	Low- or intermediate-risk	Sunitinib
		Bevacizumab + IFN- α
		Pazopanib
• 2nd-line therapy	High risk	Temsirolimus
	Prior cytokine	Sorafenib
		Pazopanib
	Prior VEGFR	Everolimus
	Prior mTOR(-)	Clinical trials

Tabela 7.4. Recommendations for systemic therapy for mRCC

7.3.7 Recommendations for systemic therapy for mRCC	GR
• Sunitinib is recommended as first-line therapy in low- and intermediate-risk patients	A
• Bevacizumab + INF- α is recommended as first-line therapy in low- and intermediate-risk patients	A
• Sorafenib is recommended as a second-line treatment for mRCC after cytokine failure	A
• Pazopanib is recommended as first-line and after cytokine failure	A
• Temsirolimus is recommended as first-line treatment in high-risk patients	A
• Everolimus can be recommended as second-line treatment after failure of tyrosine kinase inhibitors	A

Nowotwory miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego – leczenie systemowe

Okolo 30% chorych z rakiem przejściowo komórkowym wywodzącym się z dróg moczowych, niezależnie od lokalizacji guza pierwotnego w miedniczce nerkowej, moczowodzie, pęcherzu moczowym czy cewce moczowej ma rozpoznawaną chorobę w stadium inwazyjnym, czyli wówczas, gdy nowotwór nacieka błonę mięśniową. Mimo radykalnego leczenia miejscowego u znacznej części pacjentów dochodzi do uogólnienia choroby. Dodatkowo ok. 20% chorych z rakiem przejściowo komórkowym wywodzącym się z dróg moczowych jest diagnozowanych w stadium choroby przerzutowej. Bez podania chemioterapii przeżycia w tej grupie oceniane były jako 6 miesięczne. W badaniu II fazy z 1989 roku wskutek zastosowania schematu M-VAC uzyskano aż 72% odpowiedzi terapeutycznych, w tym 36% całkowitych remisji, co przełożyło się na medianę przeżycia w tej grupie przekra-

czającą 38 miesięcy, a w grupie z częściową odpowiedzią na chemioterapię – 11 miesięcy. W 1992 r. w prospektywnym randomizowanym badaniu III fazy podanie monoterapii cisplatyną prowadziło do przeżycia o medianie 8,2 miesiąca w porównaniu do mediany przeżycia 12,5 miesięcy w przypadku chemioterapii wielolekowej wg M-VAC, a uzyskany wynik był istotny statystycznie. W przypadku lokalizacji przerzutów tylko w węzłach chłonnych uzyskano 66-77% odpowiedzi terapeutycznych oraz 20,9% przeżyć 5-letnich. Chorzy z wskazaniami do chemioterapii powinni w pierwszej kolejności otrzymywać schematy wielolekowe zawierające pochodne platyny.

Rekomendacje EUA 2010 dla leczenia systemowego choroby przerzutowej (poziom rekomendacji)

- Nowotwory urotelialne są chemiowrażliwe;
- Stan ogólnej sprawności chorego, obecność lub brak przerzutów trzewnych – są niezależnymi czynnikami prognostycznymi przeżycia (3);
- Po zastosowaniu chemioterapii wielolekowej zawierającej cisplatynę – uzyskuje się medianę przeżycia 14 miesięcy, przy czym długotrwałe przeżycia obserwuje się u około 15% chorych w dobrej formie i z przerzutami tylko do węzłów chłonnych (1b);
- Monoterapia daje niskie odsetki odpowiedzi terapeutycznych o zazwyczaj krótkim czasie trwania (2A);
- Leczenie chemioterapią zawierającą karboplatinę jest mniej skuteczne (niższy odsetek odpowiedzi terapeutycznych i krótsze przeżycia) w porównaniu do programów zawierających cis platynę, chorzy kwalifikujący się do cisplatyny nie powinni otrzymywać karboplatyny (2A);
- Chemioterapia wielolekowa nie zawierająca cisplatyny daje znaczące odpowiedzi terapeutyczne zarówno w pierwszym jak i drugim rzucie leczenia, jednak nie była nigdy porównywana ze standardową chemioterapią zarówno u chorych w dobrym jak i gorszym stanie sprawności (*unfit*) (2a);
- Dotychczas nie zdefiniowano standardowej chemioterapii dla chorych z zaawansowanym/przerzutowym rakiem urotelialnym w gorszym stanie sprawności (*unfit*) (2b);
- Winflunina uzyskała najwyższy poziom rekomendacji dla stosowania jako chemioterapia II rzutu (1b);
- Długotrwałe przeżycie można uzyskać u chorych, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię i następnie zostali poddani zabiegowi operacyjnemu [3];
- Kwas zoledronowy jest jedynym bifosfonianem przebadanym i zaaprobowanym do stosowania w nowotworach urotelialnych, udokumentowano, że opóźnia i redukuje ilość powikłań kostnych (2a).

Rekomendacje EUA 2010 dla leczenia chemioterapią neoadjuwantową (poziom rekomendacji):

- Neoadjuwantowa chemioterapia zawierająca cisplatynę powinna być rozważana u chorych z rakiem naciekającym mięśniówkę, niezależnie od planowanego rodzaju radykalnego leczenia miejscowego (1);
- Neoadjuwantowa chemioterapia nie jest polecana u chorych w gorszym stanie ogólnych PS ≥ 2 i/lub zaburzeniami czynności nerek.

Rekomendacje EUA 2010 dla leczenia chemioterapią adjuwantową (poziom rekomendacji):

- Rola adjuwantowej chemioterapii jest nadal dyskutowana. Żadne z badań z randomizacją ani metaanalizy nie uzasadniają rutynowego stosowania uzupełniającej chemioterapii (1a);
- Adjuwantowa chemioterapia może być tylko stosowana w ramach kontrowanych badań klinicznych (1).

Bibliografia

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W, Cancer In Poland In 2007, Warsaw 2009.
2. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F et al: Cancer mortality in Europe 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 21:1323-1360, 2010.
3. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB et al: American Cancer Society guideline for the Early Detection of Prostate Cancer. *CA Cancer J Clin* 60: 70-98, 2010.
4. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S et al: Guidelines in Prostate Cancer. *European Association of Urology* 2010.
5. Horwich A, Parker C, Kataja V: Prostate cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19 (2):45-46, 2008.
6. Pizzocaro G, Algaba F, Solsona E, Tana S, Van Der Poel, Watkin N, Horenblas S: Guidelines on penile cancer. *European Association of Urology* 2010
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer V.2.2009; www.nccn.org.
8. Ljunberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology* 2010.
9. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP. Guidelines on testicular cancer. *European Association of Urology* 2009.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular cancer V.1.2010; www.nccn.org.
11. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk M, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Guidelines on bladder cancer. Muscle-invasive and metastatic. *European Association of Urology* 2010.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer. Including Upper Tract Tumors and Urothelial carcinoma of the prostate. V.2.2010; www.nccn.org.

VIII. Ginekologia onkologiczna

Krzysztof GAWRYCHOWSKI

Oddział Ginekologii Onkologicznej, Kliniki Onkologicznej
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie

Rak szyjki macicy

Występowanie w Polsce

W Polsce rak szyjki macicy jest piątym co do częstości występowania nowotworem u kobiet. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2007 roku zarejestrowano w Polsce 3431 nowych zachorowań oraz 1907 zgonów z powodu raka szyjki macicy. Badania populacyjne wykazały, że skryning w kierunku raka szyjki macicy powoduje zmniejszenie zachorowalności oraz umieralność na ten typ nowotworu. Według podstawowych zaleceń Unii Europejskiej skryning cytologiczny powinien rozpoczynać się najpóźniej w wieku 30 lat i na pewno nie przed 20. rokiem życia.

Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy określane są jako: główne i prawdopodobne. Do głównych czynników ryzyka należą: wiek, infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* – HPV), wczesne rozpoczęcie życia seksualnego, duża liczba partnerów seksualnych, duża liczba porodów, palenie papierosów, niski status socjo-ekonomiczny, stwierdzona wcześniej patologia w badaniu cytologicznym, partnerzy podwyższonego ryzyka (nie-monogamiczni, z infekcją HPV). Do czynników sprzyjających należą: wieloletnie stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, niewłaściwa dieta (np. brak witaminy C), zakażenie wirusem HIV, stany zapalne narządu płciowego przenoszone drogą płciową inne niż HPV (np. chłamydia, rżęsiestek, wirus opryszczki HSV-2). W celu ustalenia rozpoznania raka należy wykonać następujące badania: badanie lekarskie (podmiotowe i przedmiotowe), badanie ginekologiczne per vaginam i per rectum. Zaleca się badanie kolposkopowe oraz pobranie wycinka z okolicy podejrzanej na części pochwowej.

Ostatecznym rozpoznaniem raka stanowiącym podstawę do leczenia jest badanie histopatologiczne. Na podstawie cytologii nie możemy postawić rozpoznania raka szyjki macicy.

Rak szyjki macicy: klasyfikacja stopnia zaawansowania według FIGO (2009 r.)

Stopień I – Nowotwór ściśle ograniczony do szyjki macicy;

Stopień IA – Rak inwazyjny rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo, głębokość naciekania ≤ 5 mm i średnica zmiany ≤ 7 mm;

IA1 – Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm i średnica zmiany ≤ 7 mm;

IA2 – Głębokość naciekania podścieliska > 3 mm i i nie więcej niż 5 mm, średnica zmian ≤ 7 mm;

Stopień IB – Zmiany widoczne klinicznie ograniczone do szyjki macicy lub raki w stadium przedklinicznym ale większe od IA;

IB1 – Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm,

IB2 – Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm,

Stopień II – Rak przechodzi poza szyjkę macicy, lecz nie dochodzi do ścian miednicy, nacieka pochwę, ale tylko górne 2/3 jej długości;

Stopień IIA – Bez naciekania przymacicz;

IIA1 – Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm,

IIA2 – Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm,

Stopień IIB Nacieki przymacicz, nie dochodzące do kości miednicy (bez lub z naciekiem pochwy);

Stopień III – Rak dochodzi do ścian miednicy i/lub naciek pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości i/lub powoduje wodonercze lub przypadki nieczynnej nerki;

IIIA – Nacieki pochwy obejmujący jej dolną 1/3 długości, nie dochodzi do ścian miednicy;

IIIB – Rak dochodzi do ścian miednicy (bez lub z zajęciem ścian pochwy), i/lub obecność wodonercza lub nieczynnej nerki;

Stopień IV – Przejście raka poza teren miednicy mniejszej lub zajęcie (potwierdzone badaniem biopsyjnym) śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy;

IVA – Naciekanie narządów sąsiednich,

IVB – Odległe przerzuty.

Zasady leczenia

W leczeniu raka szyjki macicy stosowane jest leczenie operacyjne, radioterapia, chemioterapia oraz połączenie tych metod. Wykonywane są następujące procedury terapeutyczne: operacja oszczędzająca (konizacja, amputacja), proste wycięcie macicy z lub bez przydatków, brachyterapia dopochwowa i domaciczna, zabieg radykalny z selektywnym usunięciem węzłów chłonnych +/- leczenie uzupełniające, radioterapia (teleterapia w skojarzeniu z brachyterapią), rozszerzone wycięcie macicy z przydatkami i obustronnym usunięciem węzłów chłonnych miednicy mniejszej (operacja Meigsa-Wertheima), pierwotne radykalne leczenie chirurgiczne z następową radiochemioterapią, radioterapia skojarzona z chemioterapią oraz chemioterapia.

Radioterapia jako metoda leczenia radykalnego jest stosowana prawie we wszystkich stopniach zaawansowania (poza 0, Ia i IV b). Chore we wczesnych stopniach tj. w Ia², Ib i Ila mogą być leczone radykalnie przy pomocy metod operacyjnych lub napromienianiem. Wybór metody zależy od preferencji ośrodka.

W stopniach IIB, III i IVb radioterapia jest jedyną metodą leczenia radykalnego.

Przeciwwskazaniem do zastosowania radioterapii jest występowanie stanów zapalnych w obrębie miednicy mniejszej, obecność guzów jajnika, mięśniaków macicy oraz ciąża. We wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego tzn. do stopnia IIa możliwe jest pierwotne leczenie operacyjne. Wskazaniami do uzupełniającej pooperacyjnej radioterapii raka szyjki macicy są: przerzuty do węzłów chłonnych miednicy (i/lub okołoaortalnych), ogniska nowotworu w tkankach przymacicz lub nacieki dochodzą do linii cięcia (lub brak marginesu), przerzuty do jajowodów i/lub jajników, naciekanie trzonu macicy.

Zastosowanie cytostatyków jako radiouczulaczy w trakcie radioterapii pozwoliło zmniejszyć ryzyko zgonu o 30-50% w porównaniu z samą radioterapią. Dlatego w stopniach klinicznego zaawansowania od I b do IV a radiochemioterapia powinna być postępowaniem standardowym. Najczęściej jako radiouczulacza stosuje się cisplatynę w dawce 40 mg/m² jeden raz w tygodniu w okresie napromieniania.

Leczenie systemowe w przypadku raka szyjki macicy ma charakter leczenia paliatywnego i ma bardzo ograniczone znaczenie. Notuje się odpowiedzi na leczenie w około 20-30% przypadków. Najskuteczniejsza jest cisplatyna, którą można łączyć z hycamptinem, 5 Fu, mitomycyną C, ifosfamidem i bleomycyną.

Badania kontrolne po leczeniu powinny być przeprowadzane co 3 miesiące w pierwszych 2 latach obserwacji, co 6 miesięcy do 5. roku a następnie co rok.

Rak trzonu macicy

W Polsce rak trzonu macicy jest trzecim co do częstości występowania nowotworem u kobiet. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2007 roku zarejestrowano w Polsce 4640 nowych zachorowań oraz 848 zgonów z powodu raka trzonu macicy. Zachorowalność dotyczy głównie kobiet w wieku pomenopauzalnym. Czynniki, które powodują wzrost ryzyka zachorowania na raka trzonu macicy są: niepłodność, czynniki genetyczne, późny wiek wystąpienia menopauzy, cukrzyca, otyłość, nadciśnienie, zaburzenia hormonalne spowodowane guzami jajnika hormonalnie czynnymi (ziarniczak, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), oraz czynniki genetyczne tzn. rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego.

Podstawą leczenia jest radykalny zabieg chirurgiczny, który może być uzupełniony radioterapią, hormonoterapią lub chemioterapią.

O rozpoznaniu decyduje wynik badania histopatologicznego wyskrobin z jamy macicy. W badaniu patomorfologicznym ważna jest ocena grubości mięśnia macicy i grubości nacieku nowotworowego.

Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka błony śluzowej trzonu macicy: wg FIGO (2009 r.):

Stopień I – Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy;

IA – Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50% mięśniówki;

IB – Nacieki obejmuje ≥50% mięśniówki;

Stopień II – Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę

Stopień III – Lokalne i regionalne naciekanie;

IIIA – Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki,

IIIB – Przerzuty do pochwy i/lub przymacicz,

IIIC – Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów przyaortalnych,

IIIC1 – Zajęte węzły miednicy,

IIIC2 – Zajęte węzły okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami miednicy,

Stopień IV – Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty;

IVA – Nacieki pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy;

IVB – Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do węzłów chłonnych jamy brzusznej i węzłów chłonnych pachwinowych.

Zasady leczenia skojarzonego

Leczenie raka trzonu jest głównie chirurgiczne a podstawą do leczenia uzupełniającego są stwierdzone złe czynniki prognostyczne. Do czynników niekorzystnych prognostycznie należą: dojrzałość histologiczna (G2, G3), grubość naciekania mięśnia macicy oraz przerzuty do węzłów chłonnych bądź innych narządów.

Leczenie operacyjne jest niezbędne dla rozpoznania zaawansowania choroby a leczenie uzupełniające oparte jest na klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej.

Radioterapia jest stosowana u ok. 80% chorych na raka trzonu macicy; z tego u 16% jako samodzielna metoda leczenia i u 64% w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym.

Stosowane są następujące metody leczenia: leczenie chirurgiczne, radioterapia – teleterapia z napromieniowaniem śródjamowym (brachyterapia), chirurgia z uzupełniającą (adiuwantową) radioterapią, leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia z adiuwantową chemioterapią lub hormonoterapią, leczenie skojarzone – pierwotne napromienianie z następnym leczeniem chirurgicznym, chemioterapia.

Chemioterapia raka endometrium

Chemioterapia w leczeniu raka endometrium ma bardzo ograniczone znaczenie. Jest zawsze postępowaniem paliatywnym. Jedynie kilka cytostatyków wykazuje znaczącą aktywność w leczeniu raka trzonu macicy.

Najwyższy odsetek odpowiedzi w monoterapii obserwowano po zastosowaniu preparatów platyny (20-28%), doksorubicyny (25%), paklitakselu (35%). Programy chemioterapii wielolekowej zwiększają odsetek odpowiedzi na leczenie do 30- 80%, ale bez znaczącego wpływu na przeżycia (czas trwania odpowiedzi 4-8 miesięcy z medianą przeżycia poniżej 1 roku).

W ostatnim dziesięcioleciu uważano, że przerzuty raka endometrium mogą być leczone metodą chemioterapii. Ponadto chemioterapia stosowana u chorych z przerzutami raka trzonu macicy do płuc lub wątroby może wydłużać czas przeżycia, jak również poprawiać jakość życia. W szczególności dwa randomizowane badania kliniczne porównujące monoterapię przy użyciu doksorubicyny z chemioterapią z użyciem doksorubicyny w połączeniu z cisplatyną, pokazały znaczący wzrost odsetka odpowiedzi na leczenie przy użyciu dwóch cytostatyków.

Niedawno opublikowane wyniki badania klinicznego GOG porównujące zastosowanie trzylekowego programu (paklitaksel, doksorubicyna i cisplatyna) z programem dwulekowym (doksorubicyna i cisplatyna) udowodniły wydłużenie okresu przeżycia o 3 miesiące na korzyść trzyskładnikowej chemioterapii.

W 2003 roku podczas spotkania ASCO przedstawiono wyniki badania GOG nr 122 porównującego chemioterapię z radioterapią w III i IV stopniu zaawansowania raka en-

dometrium po chirurgicznej cytoredukcji pozostawiającej poniżej 2 cm zmiany w jamie otrzewnowej. Chore w ramieniu z chemioterapią otrzymywały doksorubicynę 60 mg /m² i cisplatynę 50 mg/m² przez 8 kursów. Pacjentki w ramieniu z radioterapią napromieniane były na obszar całej jamy brzusznej z podwyższeniem dawki na węzły miedniczne i przyortalne jeżeli były pozytywne w badaniu histopatologicznym.

Do badania włączono 396 pacjentek. Okres obserwacji wyniósł 60 miesięcy. Zaobserwowano statystycznie znaczącą różnicę w przeżyciach na korzyść chorych leczonych metodą chemioterapii. Różnica ta wystąpiła zarówno u pacjentek w III jak i w IV stopniu zaawansowania klinicznego. Zastosowanie chemioterapii łączyło się z częstym występowaniem działań niepożądanych takich jak neutropenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, kardiotoxyczności i neuropatii. 7% chorych, u których przeprowadzono chemioterapię miało objawy neurotoksyczne 3-ego i 4-tego stopnia.

Poszukiwania skutecznych chemioterapeutyków do leczenia zaawansowanego i nawrotowego raka endometrium trwają. Do chwili obecnej, najskuteczniejsze okazały się programy oparte na antracyklinach zarówno w monoterapii jak i w połączeniu z preparatami platyny.

Stosując paklitaksel możemy uzyskać około 40% odpowiedzi na leczenie. Połączenie paklitakselu z preparatami platyny nie tylko zwiększa odpowiedzi na leczenie od 56% do 73%, ale również zmniejsza profil toksyczności tego programu w porównaniu do programów opartych o antracykliny.

Trzykrotniowa chemioterapia (antracykliny, taksoidy i preparaty platyny) powodują uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 73% chorych.

Próby kojarzenia chemio- i hormonoterapii nie przyniosły spodziewanych efektów, a uzyskane odpowiedzi na leczenie były zbliżone do wyników uzyskanych wyłącznie chemioterapią.

W dalszym ciągu uważa się, że u chorych z rozsiewem raka endometrium, z niewielkimi objawami i nieobecnością przerzutów o umiejscowieniu zagrażającym życiu pierwszoplanową rolę odgrywają progestageny. Chemioterapia powinna być stosowana w przypadkach stwierdzenia progresji w czasie hormonoterapii oraz u chorych z poważnymi objawami i obecnością przerzutów w narządach miękkich i dynamicznym przebiegiem choroby. W leczeniu przerzutów lub wznowy procesu nowotworowego należy rozważyć możliwość zastosowania leczenia operacyjnego szczególnie w przypadku stwierdzenia izolowanych pojedynczych ognisk.

Należy zawsze brać pod uwagę fakt, że tylko w niewielkim procencie przypadków chemioterapia przedłuża życie chorych, natomiast obciążona jest poważnymi działaniami toksycznymi.

Odmienne postępowanie obowiązuje w przypadku rozpoznania raka surowiczego brodawczakowatego trzonu macicy. Wymagane są procedury chirurgiczne jak i dotyczące leczenia systemowego analogiczne do stosowanych w przypadku raka jajnika. Chemioterapia powinna być stosowana już od stopnia IA według FIGO.

Jedynie chore wysokiego ryzyka (> IB, G3, rak płaskonabłonkowy lub mięsak, chore po radioterapii – 28% ryzyka nawrotu) wymagają ścisłej kontroli po leczeniu.

Mięsaki narządu płciowego kobiety

Mięsaki należą do grupy rzadko występujących nowotworów narządu płciowego kobiety (3-8%). Są to nowotwory o wybitnej złośliwości, z czego wynika złe rokowanie.

Mięsaki narządu płciowego kobiety są to nowotwory pochodzenia mezenchymalnego, rozpoznawane w każdym wieku (od niemowlęctwa do późnej starości). Występują one w różnych odcinkach narządu (najczęściej w trzonie macicy).

Klasyfikacja kliniczna wyróżnia 2 postacie mięsaków – czyste (homologiczne lub heterologiczne) i postacie mieszane. Do postaci czystych homologicznych zaliczane są: leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma, endolymphatic stromal myosis, angiosarcoma, fibrosarcoma. Do postaci czystych heterologicznych należą: rhabdomyosarcoma, sarcoma botryoides, chondrosarcoma, liposarcoma. Do postaci mieszanych zaliczane są: mixed mesodermal sarcoma, carcinosarcoma. Niezwykle rzadko spotykane są tzw. inne mięsaki (lymphosarcoma, reticulosarcoma, liposarcoma).

Mięsaki najczęściej występują u chorych w piątej i szóstej dekadzie życia. W wieku dziecięcym i u kobiet młodych w szyjce macicy bądź sklepieniach pochwy rozwijają się mięsaki o charakterystycznym wyglądzie winnych gron o nazwie sarcoma botryoides.

O rozpoznaniu mięsaka decyduje zawsze badanie histologiczne.

Podstawowym leczeniem mięsaków narządu płciowego kobiet jest leczenie operacyjne – polegające na usunięciu macicy z przydatkami. Z nielicznych przypadkach, jako metodę uzupełniającą stosuje się leczenie promieniami jonizującymi lub chemioterapią.

Odsetek przeżyć 5-letnich waha się od 24% (mixed mesodermal sarcoma) do 53% (leiomyosarcoma).

Klasyfikacja stopnia zaawansowania mięsaków macicy (LMS/ESS) według FIGO (2009 r.)

Stopień I* – Nowotwór ściśle ograniczony do macicy

IA – <5 cm

IB – ≥5 cm

Stopień II – Nowotwór nacieka miednicę

IIA – Zajęciem przydatków

IIB – Nowotwór nacieka poza macicę przylegające tkanki miednicy mniejszej

Stopień III – Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej (nie tylko przylegające)

IIIA – W jednym miejscu

IIIB – Więcej niż w jednym miejscu

IIIC – Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub okołoaortalnych

Stopień IV – Nowotwór nacieka pęcherz moczowy i/lub odbytnicę i/lub przerzuty odległe

IVA – Nowotwór nacieka pęcherz moczowy i/lub odbytnicę

IVB – Przerzuty odległe

*Dwie różne podgrupy w Stopniu I dla LMS/ESS i adenosarcoma

Klasyfikacja stopnia zaawansowania mięsaków macicy (Adenosarcoma) według FIGO (2009 r.)

Stopień I* – Nowotwór ściśle ograniczony do macicy

IA – Nowotwór ograniczony do endometrium/endocervix (bez naciekania mięśniówki)

IB – Nowotwór nacieka <50% mięśniówki

IC – Nowotwór nacieka ≥50% mięśniówki

Stopień II – Nowotwór nacieka miednicę

IIA – Zajęcie przydatków

IIB – Nowotwór nacieka poza macicę przylegające tkanki miednicy mniejszej

Stopień III – Nowotwór nacieka tkanki jamy brzusznej (nie tylko przylegające)

IIIA – W jednym miejscu

IIIB – Więcej niż w jednym miejscu

IIIC – Przerzuty do węzłów chłonnych miednicy i/lub okołoaortalnych

Stopień IV – Nowotwór nacieka pęcherz moczowy i/lub odbytnicę i/lub przerzuty odległe

IVA – Nowotwór nacieka pęcherz moczowy i/lub odbytnicę

IVB – Przerzuty odległe

*Dwie różne podgrupy substaging dla LMS/ESS i adenosarcoma

Mięsakoraki (*carcinosarcoma*) powinny być klasyfikowane podobnie jak raki błony śluzowej trzonu macicy.

Rak jajnika – standard leczenia

W Polsce rak jajnika jest czwartym co do częstości występowania nowotworem u kobiet. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2007 roku zarejestrowano w Polsce 3214 nowych zachorowań oraz 2485 zgonów z powodu raka jajnika.

W etiologii raka jajnika odgrywają rolę wrodzone nieprawidłowości genetyczne np. genu *BRCA1* i *BRCA2*, rak piersi (dwukrotnie wyższe ryzyko zachorowania), dziedziczne występowanie niepolipowatego raka okrężniczo-odbytniczego, zespół Lynch II, zaburzenia czynności hormonalnej jajników oraz ich stymulacja hormonalna, bezdzietność, urodzenie pierwszego dziecka po 35. roku życia.

Podstawową metodą leczenia raka jajnika jest leczenie operacyjne. Wykonywane są następujące rodzaje operacji: pierwotna operacja cytoredukcyjna – usunięcie maksymalnej masy guza pierwotnego i ognisk przerzutowych, operacja odroczonej (ang. *interval cytoreductive surgery*) – zabieg przeprowadzony po zastosowaniu krótkiego cyklu chemioterapii indukcyjnej (zwykle 2-3 kursy), który pozwala usunąć znaczną masę nowotworu i zwiększyć tym samym skuteczność pooperacyjnej chemioterapii, operacja drugiego wglądu (ang. *second look operation*) – zabieg wykonywany u chorych po zakończeniu chemioterapii, u których klinicznie i metodami obrazowymi nie stwierdza się ognisk choroby oraz z prawidłowymi wartościami markerów, wtórna operacja cytoredukcyjna (ang. *secondary cytoreductive surgery*) – zabieg przeprowadzany u chorych, u których po zakończeniu uzupełniającego leczenia stwierdzamy ogniska przetrwałej choroby nowotworowej, operacje paliatywne (ang. *palliative secondary surgery*) – zabiegi wykonywane u chorych z objawami progresji choroby, które zagrażają bezpośrednio życiu (np: niedrożność jelit).

Chemioterapia raka jajnika

Dzięki licznym wieloośrodkowym badaniom klinicznym stwierdzono niepodważalne znaczenie leczenia systemowego w terapii nowotworów ginekologicznych w tym w raku jajnika.

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym jest stopień klinicznego zaawansowania.

U około 75% pacjentek rak jajnika rozpoznawany jest w III i IV stopniu zaawansowania, co spowodowane jest brakiem skutecznych metod diagnostycznych pozwalających wykryć chorobę we wczesnym stadium. W około 50% rozpoznawany jest III stopień zaawansowania co jest konsekwencją wewnątrzotrzewnowego rozsiewu.

Wewnątrzotrzewnowy charakter rozsiewu ma decydujące znaczenie, jeżeli chodzi o podjęcie decyzji terapeutycznych. W większości przypadków przeprowadzane jest pier-

wotne leczenie operacyjne w celu postawienia ostatecznego rozpoznania i określenia stopnia klinicznego zaawansowania przed ewentualną chemioterapią.

Optymalne leczenie cytoredukcyjne ma podstawowy wpływ na skuteczność leczenia systemowego.

Chemioterapia w wysokim stopniu zaawansowania klinicznego

Wśród wielu cytostatyków posiadających aktywność terapeutyczną w leczeniu raka jajnika, największe znaczenie posiadają analogii platyny: cisplatyna i karboplatyna.

Obie substancje cechuje podobna skuteczność terapeutyczna. Różnica polega na większej mielosupresyjności karboplatyny w porównaniu z cisplatyną, ale mniejszej nefro- i neurotoksyczności, co powoduje nieco większą wartość karboplatyny w indeksie terapeutycznym.

Drugą pod względem skuteczności grupą leków są taksany. Zarówno paklitaksel jak i docetaksel posiadają udowodnioną wartość terapeutyczną. Porównując działania niepożądane paklitakselu powoduje więcej neuropatii obwodowych natomiast docetaksel więcej działań mielosupresyjnych. Oba cytostatyki posiadają oporność krzyżową i brak odpowiedzi klinicznej na jeden nie oznacza, że drugi nie będzie aktywny w terapii raka jajnika.

Również inne leki takie jak liposomalna doksorubicyna, gemcytabina, topotekan, doksorubicyna, vinorelbina, etoposid, 5-fluorouracyl, metotreksat, mitomycyna-C, tamoksifen wykazują aktywność w leczeniu raka jajnika. Do grupy tej należą również leki alkilujące: melfalan, cyklofosfamid i ifosfamid.

Na podstawie rezultatów wielu badań klinicznych ustalono, że złotym standardem leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka jajnika jest kombinacja dwóch cytostatyków: paklitakselu i analogu platyny. Dwa randomizowane badania kliniczne 3 fazy GOG 111 i OV 10 wykazały jednoznacznie wydłużenie czasu do progresji i mediany przeżycia u pacjentek, które były leczone paklitaksem i cisplatyną w porównaniu do leczonych cisplatyną i cyklofosfamidem.

Próby dołączenia do złotego standardu trzeciego leku topotekanu, gemcitabiny lub liposomalnej doksorubicyny z powodu dużej toksyczności znacznie ograniczającej możliwości jej zastosowania nie zmieniły rekomendacji leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka jajnika.

Ze względu na niesatysfakcjonujące wyniki leczenia raka jajnika podejmowane są próby przedłużenia leczenia systemowego. Nie ma jednoznacznej odpowiedzi co do stosowania terapii konsolidacyjnej. Badanie kliniczne prowadzone przez SOG i GOG porównywało 12. i 3. miesięczne leczenie konsolidacyjne paklitaksem w monoterapii, chorych z całkowitą odpowiedzią po leczeniu standardowym. Stwierdzono znamienne statystycznie dłuższy okres wolny od choroby w przypadku podania 12 cykli leczenia konsolidacyjnego. Jednak badanie to zostało zakończone przed uzyskaniem wszystkich potrzebnych do oceny kryteriów ze względu na osiągnięte cele potrzebne do wcześniejszego jego zakończenia.

Wydaje się, że leczenie konsolidacyjne polegające na comiesięcznym podawaniu paklitakselu, może przynieść pozytywne rezultaty. Jednak wprowadzenie takiego postępowania do standardu leczenia wymaga jeszcze dodatkowych ocen.

W poszukiwaniu skuteczniejszych metod leczenia systemowego raka jajnika bierze się pod uwagę również chemioterapię dootrzewnową.

W badaniu GOG104 porównywano skuteczność dożylnego stosowania cyklofosfamidu i cisplatyny versus dożylnego stosowania cyklofosfamidu z cisplatyną podawaną do-

otrzewnowo. Chore u których zastosowano dootrzewnową cisplatynę miały wyższy odsetek całkowitej patologicznej odpowiedzi 25% vs 20% oraz dłuższe mediany przeżycia 49 vs 41 miesięcy. W badaniu brały udział chore w III stopniu zaawansowania klinicznego po optymalnym leczeniu chirurgicznym.

Również badanie GOG172 potwierdziło nieznacznie większą skuteczność paklitakselu podawanego parenteralnie z cisplatyną podaną dootrzewnowo w porównaniu do schematu podania tych samych cytostatyków dożylnie.

Mankamentem terapii dootrzewnowej jest znacząco większy odsetek występowania działań niepożądanych: hematologicznych, neurologicznych, nefrologicznych, żółdkowo-jelitowych, bólowych i zapalnych. Decydując się na zastosowanie chemioterapii dootrzewnowej, należy szczegółowo przedyskutować z chorą możliwość wystąpienia efektów ubocznych tego rodzaju terapii.

Chemioterapia we wczesnych stopniach zaawansowania

Chore w I i II stopniu zaawansowania klinicznego powinny być zakwalifikowane do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka.

Grupa niskiego ryzyka charakteryzuje się: 1 lub 2 stopniem złośliwości histologicznej, nieobecnością zmian nowotworowych na powierzchni jajnika, nieobecnością płynu w jamie otrzewnowej, negatywnym wymazem wewnątrzotrzewnowym oraz nieobecnością zmian nowotworowych poza jajnikiem.

Do grupy wysokiego ryzyka zaliczamy chore u których występuje chociażby jedno z poniższych: 3 stopień złośliwości histologicznej, obecność zmian nowotworowych na powierzchni jajnika, płyn z komórkami nowotworowymi w jamie otrzewnowej, wszczepy nowotworowe poza jajnikiem.

Dla chorych z rakiem jajnika we wczesnych stopniach zaawansowania w grupie niskiego ryzyka adekwatne leczenie chirurgiczne zapewnia 5 letnie przeżycie w ponad 90%. Dlatego uzupełniająca chemioterapia u tych chorych nie jest rekomendowana.

Dla chorych z grupy wysokiego ryzyka samo leczenie chirurgiczne zapewnia 5 letnie przeżycie w około 60%. Z tego powodu po leczeniu operacyjnym, uzupełniająca chemioterapia (3-6 kursów) jest w tych przypadkach leczeniem z wyboru.

Chemioterapia nawrotów

Terapia nawrotowego raka jajnika zależy od czasu jaki upłynął od zakończenia poprzedniego leczenia do stwierdzenia nawrotu. Chore u których czas od zakończenia chemioterapii z zastosowaniem analogów platyny był równy lub dłuższy niż 6 miesięcy zalicza się do platyno wrażliwych. Przypadki stabilizacji choroby oraz kiedy wznowa nastąpiła w okresie krótszym niż 6 miesięcy po poprzedniej chemioterapii opartej o związki platyny zaliczamy do grupy platyno niewrażliwych. Chore platyno wrażliwe powinny otrzymać chemioterapię opartą o analogi platyny. Również w przypadkach kolejnych wznów choroby, jeżeli tylko odstępy czasu byłyby dłuższe niż 6 miesięcy należy stosować schematy chemioterapii oparte na związkach platyny. Jak wykazało badanie ICON4 chore platyno wrażliwe odnoszą większą korzyść jeżeli zastosowane będzie leczenie systemowe oparte na analogach platyny i taksanach w porównaniu do innych cytostatyków w połączeniu z platyną. Korzyść jest większa jeżeli czas od zakończenia poprzedniego leczenia jest dłuższy niż 12 miesięcy.

U chorych platyno niewrażliwych należy stosować leki o innym mechanizmie działania.

Najczęściej w tych przypadkach stosowana jest liposomalna doksorubicyna, topotek-an, gemcitabina, etoposid oraz melfalan. Przy wyborze kolejnych linii leczenia należy brać pod uwagę stan ogólny chorej oraz poprzednio występujące działania niepożądane.

Guzy o granicznej złośliwości

Chore mogą być operowane metodą oszczędzającą pod warunkiem właściwie wykonanej operacji wg precyzyjnego, ustalonego protokołu operacyjnego.

Guzy wywodzące się z komórek rozrodczych lub ze sznurów płciowych

Radykalne usunięcie macicy z przydatkami lub leczenie oszczędzające z uzupełniającą chemioterapią BEP lub teleradioterapią jest metodą z wyboru.

Chore z rakiem jajnika wymagają ścisłego monitorowania po zakończeniu leczenia.

Ciążowa choroba trofoblastyczna (gtd)

Ciążowa choroba trofoblastyczna należy do rzadko występujących jednostek chorobowych. Charakteryzuje się nadmierną proliferacją komórek trofoblastu. Ze względu na różnice histogenetyczne wyróżnia się zaśniad częściowy i całkowity. Jest to niejednorodna grupa w skład której wchodzi: zaśniad groniasty, zaśniad inwazyjny, rak kosmówki, guz miejsca łożyskowego i guz epitelioidalny łożyska. Cechą charakterystyczną jest produkcja gonadotropiny kosmówkowej której wartość skorelowana jest z ilością komórek trofoblastu. Czułość i specyficzność tego markera wykorzystywana jest zarówno do diagnostyki np. przetrwała chorobę rozpoznać możemy tylko na podstawie podwyższonej wartości gonadotropiny kosmówkowej, jak i monitorowania leczenia. Nowotwory trofoblastu należą do bardzo chemiowrażliwych. Biorąc pod uwagę zastosowanie chemioterapii, chorych z nowotworami trofoblastu można podzielić na 3 grupy: bez przerzutów, grupę niskiego ryzyka z przerzutami i grupę wysokiego ryzyka z przerzutami. Obecnie jedną z obowiązujących jest skala WHO z 2000 roku. Chore z punktacją do 7 zaliczane są do grupy niskiego ryzyka natomiast 7 i powyżej do grupy wysokiego ryzyka.

Dla chorych z ograniczoną chorobą do macicy w przypadku wzrostu stężenia HCG w 2 kolejnych oznaczeniach lub utrzymujący się podwyższony poziom dłużej niż 4 miesiące po zakończeniu ciąży zaśniadowej, lub rozpoznanie histopatologiczne kosmówczaka jest wskazaniem do rozpoczęcia chemioterapii monolekowej. U chorych po zakończonym okresie reprodukcyjnym wykonywana jest histerektomia. Najczęściej stosowanym cytostatykiem jest metotreksat. Może on być podawany w 3 schematach: 0,4 mg/kg przez 5 kolejnych dni powtarzany co 2 tygodnie; 1 mg/kg w dniu 1, 3, 5, 7 z leukovorinem 0,1 mg/kg w dniu 2, 4, 6, 8 co 15 – 18 dni lub metotreksat 30 – 50 mg/m² co 7 dni. Drugim cytostatykiem wykorzystywanym w monoterapii jest daktynomycyna D podawana w dawce 13 mikrogramów/kg dziennie przez 5 kolejnych dni lub 1,25 mg/m² co 14 dni. Leczenie jest prowadzone do osiągnięcia normy HCG. W tej grupie chorych całkowitą remisję uzyskuje się w ponad 90%. W przypadku wzrostu HCG po 2 kursach chemioterapii, utrzymującego się stężenia HCG na tym samym poziomie, bądź wystąpienia działań niepożądanych należy zmienić cytostatyk lub zastosować chemioterapię wielolekową.

Chore z grupy niskiego ryzyka kwalifikują się do chemioterapii monolekowej, która w ponad 80% pozwala uzyskać całkowitą remisję. Zmianę chemioterapii na wielolekową na-

leży zastosować w przypadku stwierdzenia utrzymującego się na tym samym poziomie stężenia HCG, jego wzrostu lub pojawienia się nowych ognisk choroby. Zastosowanie chemioterapii wielolekowej u większości tych chorych pozwala na osiągnięcie całkowitej remisji.

Leczeniem z wyboru ciężowej choroby trofoblastycznej grupy wysokiego ryzyka jest chemioterapia wielolekowa według programu EMA-CO. W skład tego programu wchodzi metotreksat, daktynomycyna, etoposyd, winkrystyna i cyklofosfamid. Skuteczność tego programu określana jest na poziomie 70-90%. W przypadku niepowodzeń po leczeniu EMA-CO stosowany jest program EMA-CE, w którym zamiast cyklofosfamidu i winkrystyny podawana jest cisplatyna i etoposid. W chemioterapii ciężowej choroby trofoblastycznej w przypadkach oporności na programy EMA-CO i EMA-CE zastosowanie ma również paklitaksel z cisplatyną.

Należy podkreślić, że niepowodzenia leczenia ciężowej choroby trofoblastycznej w pierwszym rzędzie spowodowane są zbyt późnym rozpoznaniem, opóźnieniem rozpoczęcia leczenia, nieodpowiednim leczeniem a dopiero na końcu opornością na cytostatyki.

Bibliografia

1. Markowska J, pod red. Onkologia ginekologiczna, Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2006.
2. Chi D. S., Lanciano R. M., Kudelka A. P.: Cervical cancer, Pazdur R.: Cancer Management: A Multidisciplinary Approach (ed);, str. 387-414. New York, PRR, Inc. 2002.
3. Hoskins W. J., Perez C. A., Young R. C.; Gynecologic Oncology. Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia – New York, 2009.
4. DiSaia P. J., Creasman W.T. Ginekologia Onkologiczna; Wyd. Czelej Sp. z o.o., Lublin 1999.
5. DeVita V., Rosenberg S. A., Hellman S., Cancer Principles and Practice of Oncology; Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
6. Piver M. S. pod red. Podręcznik Onkologii Ginekologicznej, Wyd. Lek. PZWL Lippincott Wiliams & Wilkins, Warszawa 1999.
7. Rekomencje National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
8. Didkowa J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 r, Warszawa: Centrum Onkologii Instytut 2009.
9. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G et al. Doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma. Definite results of a randomized study (55872) by the EORTC. Ann Oncol.2003, 14:441-448.
10. Fleming GF, Brunetto VL, Mundt AJ, et al. Randomized trial of DOX plus CIS versus DOX plus CIS plus TAX in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol.2002; 21:202a.
11. Randall ME, Brunetto G, Muss H, et al. Whole abdominal radiotherapy versus combination DOX, CIS chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A randomized phase III trial of the GOG. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22-3.
12. Krzakowski M, Herman K, Jassem J, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2009.

IX. Nowotwory skóry oraz mięsaki tkanek miękkich i kości

Piotr RUTKOWSKI

Nowotwory złośliwe skóry

Raki skóry (głównie rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy) stanowią jedno z najczęściej występujących nowotworów u ludzi białej rasy, odpowiadają za ponad 90% wszystkich nowotworów skóry i około 1/3 wszystkich nowotworów złośliwych. Najistotniejszym wspólnym czynnikiem etiopatogenetycznym zachorowań na nowotwory złośliwe skóry jest ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (naturalna – promienie słoneczne i sztuczne – łózka opalające). Podstawą terapii jest radykalne chirurgiczne wycięcie zmiany nowotworowej, w niektórych przypadkach nowotworów złośliwych skóry innych niż czerniak czy rak z komórek Merkla stosowane są również techniki niszczenia miejscowego nowotworu (jak krioterapia, elektrokoagulacja, laseroterapia, radioterapia czy kremy z imikwimodem). W niniejszym rozdziale skoncentrowano się na zasadach diagnostyki i leczenia czerniaków skóry wywodzących się z komórek melanocytarnych pochodzenia neuroektodermalnego, które w Polsce nadal występują względnie rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 4/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 2200 zachorowaniom rocznie (około 1000 u mężczyzn i około 1200 u kobiet). Są jednak nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań, gdyż liczba zachorowań w latach 1982-2002 uległa niemal 3-krotnemu zwiększeniu [1].

Diagnostyka czerniaków skóry

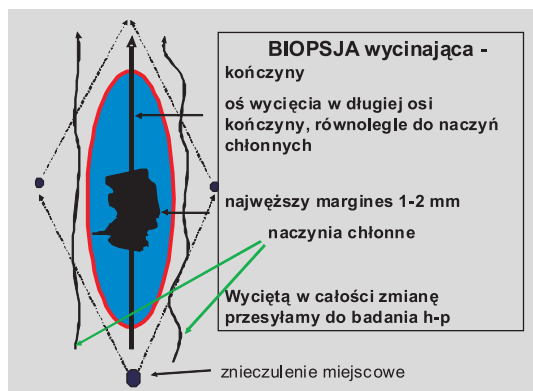
Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie jest badanie całej skóry pacjenta, które powinno być wykonywane przez każdego lekarza podczas każdej wizyty chorego w ambulatorium lub w trakcie hospitalizacji. Zalecany badaniem we wstępnej diagnostyce jest dermatoskopia lub wideodermatoskopia, co zwiększa czułość oceny zmian skóry. Kliniczne objawy wczesnych czerniaków skóry są grupowane w systemie

ABCD(E) (asymetria zmiany, nierówne brzegi, różnorodny kolor, zwiększający się wymiar i uwypuklenie). Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej chirurgicznie zmiany barwnikowej. Biopsja wycinająca (tzw. mikrostopniowanie I) zmiany skóry podejrzanej klinicznie o czerniaka jest postępowaniem z wyboru, gdyż pozwala na potwierdzenie rozpoznania mikroskopowego czerniaka oraz uzyskanie informacji o najważniejszych czynnikach rokowniczych. Nie ma wskazań do „profilaktycznego” wycięcia znamion, które nie są podejrzane o czerniaka skóry [2].

Wynik badania histopatologicznego materiału z biopsji wycinającej czerniaka skóry powinien obejmować następujące informacje:

- a. grubość zmiany w mm (skala wg Breslowa);
- b. obecność lub nieobecność owrzodzenia (określanego jako brak naskórka na powierzchni guza pierwotnego), a w przypadku obecności – największy wymiar;
- c. liczbę mitoz na 1 mm²;
- d. stopień nacieku warstw skóry (skala wg Clarka);
- e. podtyp histologiczny (czerniak szerzący się powierzchownie (*superficial spreading melanoma* – SSM); czerniak guzkowy (*nodular melanoma* – NM); czerniak powstający w plamie soczewicowatej lub plamie starczej Hutchinsona zwany czerniakiem lentiginalnym (*lentigo maligna melanoma* – LMM); czerniak odsiebnych części kończyn-podpaznokciowy (*acral lentiginous melanoma* – ALM); inny typ (np. desmoplastyczny));
- f. szerokość marginesu wycięcia (na boki i w głąb);
- g. obecność znamienia barwnikowego;
- h. obecność regresji (melanoza, fibroplazja);
- i. obecność lub brak satelitozy;
- j. obecność lub brak inwazji naczyń, pni nerwowych;
- k. obecność i nasilenie nacieku limfocytarnego.

Biopsję wycinającą z reguły można wykonać w warunkach ambulatoryjnych w znieczuleniu miejscowym nasiętkowym z marginesem bocznym 1-2 mm niezmienionej chorobowo skóry, bez wycinania powięzi. Cięcie skórne powinno być zgodne z długą osią ciała [Ryc. 9.1]. W przypadku, gdy zmiana jest bardzo duża i owrzodziła można pobrać materiał do badania cytologicznego metodą imprintu (przyciśnięcie szkiełka podstawowego do powierzchni guza i przesłanie tak pobranego materiału do badania cytologicznego).



Rycina 9.1. (według W. Ruki¹⁾). Prawidłowy kierunek cięcia przy wykonywaniu biopsji wycinającej. Wrzecionowate wycięcie podejrzanej zmiany barwnikowej prowadzone jest równoległe do przebiegających w pobliżu naczyń chłonnych i w większości przypadków pozwala na pierwotne zszycie rany.

Kolejnym elementem diagnostyczno-terapeutycznym u chorych na pierwotne czerniaki skóry jest wykonanie biopsji węzła wartowniczego (BWW). BWW jest obecnie niezbędną metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. W 1999 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stwierdziła, że BWW powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaki skóry bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Podczas wykonania BWW należy wykorzystywać metodę limfoscyntygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscyntygrafii połączonej z wybarwieniem. BWW należy wykonywać po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka.

Do BWW kwalifikują się chorzy:

- po biopsji wycinającej z rozpoznaniem czerniaka skóry potwierdzonym badaniem histopatologicznym, ale nie po szerokim wycięciu ogniska pierwotnego;
- z grubością nacieku Breslowa $\geq 1,0$ mm;
- z (mikro-) owrzodzeniem na powierzchni czerniaka lub indeksem mitotycznym $\geq 1/\text{mm}^2$ niezależnie od grubości nacieku;
- bez klinicznych cech przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i narządach odległych;
- bez przeciwwskazań do znieczulenia ogólnego.

Raport patologiczny materiału po BWW powinien zawierać liczbę znalezionych węzłów chłonnych, liczbę węzłów zawierających przerzuty, wielkość i lokalizację największego ogniska przerzutowego, obecność (lub brak) szerzenia się poza torebkę węzła oraz zajęcie naczyń.

Wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT I) wskazują, że biopsja węzła wartowniczego u chorych na czerniaki pozwala określić grupy wysokiego ryzyka rozsiewu nowotworu, pomaga we właściwym określeniu stopnia zaawansowania choroby, zapewnia znakomitą kontrolę regionalną, przedłuża przeżycia wolne od progresji i wolne od przerzutów odległych oraz umożliwia kwalifikację chorych do badań klinicznych według jednakowych kryteriów [3,4]. Po stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym przerzutów czerniaka w węzłach wartowniczych, należy wykonać radykalną limfadenektomię, gdyż w pozostałych węzłach chłonnych (węzły chłonne niewartownicze – ang. *non-sentinel lymph node*) przerzuty czerniaka stwierdza się za pomocą rutynowych metod histopatologicznych u około 20-30% chorych.

Ocena stopnia zaawansowania i czynniki rokownicze

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych na czerniaki skóry bez przerzutów są grubość (wg Breslowa), obecność (mikro-) owrzodzenia i liczba figur podziału na mm^2 w ognisku pierwotnym. Poziom nacieku warstw skóry według Clarka ma tylko dodatkową wartość rokowniczą u chorych na czerniaki o grubości ≤ 1 mm (pT1). Czynniki te znalazły zastosowanie w zdefiniowaniu systemu TNM (Tabela 9.1) [5].

Występowanie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem determinującym rokowanie chorych na czerniaki skóry. W przypadku stwierdzenia ich obecności najistotniejsze czynniki obejmują liczbę zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych i rodzaj przerzutu (mikroprzerzuty versus makroprzerzuty).

Tabela 9.1. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/UICC z 2010 roku [5].*A. Kategorie systemu TNM*

Cecha T	<i>Grubość nacieku</i>	<i>(Mikro-) owrzodzenie</i>
pTis (in situ)		
T1	≤1,0 mm	a: bez owrzodzenia i mitozy <1/mm ² b: z owrzodzeniem lub mitozy ≥1/mm ²
T2	1,01 – 2,00 mm	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T3	2,01 – 4,0 mm	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
T4	> 4,0 mm	a: bez owrzodzenia b: z owrzodzeniem
Cecha N	<i>Liczba węzłów chłonnych z przerzutami</i>	<i>Typ przerzutu</i>
N1	1 węzeł chłonny	a: mikroprzerzut* b: makroprzerzut**
N2	2 – 3 węzły chłonne	a: mikroprzerzut b: makroprzerzut c: przerzuty in-transit/satelitoza bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	4 lub więcej węzły chłonne lub pakiet węzłowy lub przerzuty in-transit/zmiany satelitarne z jednoczesnymi przerzutami do węzłów chłonnych	
Cecha M	<i>Umiejscowienie przerzutów</i>	<i>Poziom LDH w surowicy</i>
M1a	skóra, tkanka podskórna lub inne węzły chłonne poza regionalnym spływem	prawidłowy
M1b	płuca	prawidłowy
M1c	inne niż ww. narządy trzewne każde umiejscowienie	prawidłowy podwyższony

Definicje:

LDH – dehydrogenaza mleczanowa

*Mikroprzerzut w węzle chłonnym – stwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego bez-objawowego (niepowiększonego) klinicznie po wykonanej biopsji węzła wartowniczego.

**Makroprzerzut w węzle chłonnym – potwierdzony w badaniu mikroskopowym węzła chłonnego wyczuwalnego (powiększonego) klinicznie po terapeutycznej limfadenektomii lub ewentualnie makroskopowy naciek poza torebkę węzła chłonnego.

Satelitoza – naciek nowotworowy lub guzki (makro- lub mikroskopowo) w odległości do 2 cm od pierwotnego ogniska czerniaka skóry.

In-transit – przerzuty w skórze lub tkance podskórnej w odległości ponad 2 cm od ogniska pierwotnego czerniaka skóry do poziomu najbliższego regionalnego spływu chłonki.

Tabela 9.1. Klasyfikacja oceny zaawansowania wg TNM AJCC/UICC z 2010 roku [5] cd.

B. Kategorie stopni zaawansowania

Stopnie kliniczne*				Stopnie patologiczne**			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0		Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0		T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0		T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0		T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
III†	Każdy T	N1 N2 N3	M0				
				IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	M0 M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a,b	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					Każdy T	N3	M0
IV	Każdy T	Każdy N	Każdy M1		Każdy T	Każdy N	Każdy M1

*Stopniowanie kliniczne obejmuje mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i kliniczną/radiologiczną ocenę obecności przerzutów. Dlatego z zasady może być zastosowane tylko po całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego czerniaka skóry (biopsji wycinającej) i ocenie obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych i narządach odległych.

**Stopniowanie patologiczne zawiera mikrostopniowanie ogniska pierwotnego i ocenę patologiczną węzłów chłonnych regionalnego spływu: po biopsji węzła wartowniczego lub po limfadenektomii (z wyjątkiem stopni 0 i IA, w których nie wykonuje się operacji w obrębie węzłów chłonnych regionalnego spływu).

†W stopniowaniu klinicznym nie ma podgrup w stopniu III.

Zasady terapii

Postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki skóry jest leczenie chirurgiczne. Po wykonaniu biopsji wycinającej czerniaka skóry podjąć decyzję o „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami i wykonaniu biopsji węzła chłonnego wartowniczego. Ustalone w wyniku prospektywnych badań klinicznych (Tabela 9.2) i zalecane są następujące marginesy radykalnego leczenia zmiany pierwotnej czerniaka (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zamiany pierwotnej): czerniak in situ – margines 5 mm, czerniak o grubości ≤ 2 mm – margines 1 cm, czerniak o grubości >2 mm – margines 2 cm (Tabela 9.3) [2,6,7]. Stosowanie marginesu większego niż 2 cm zmniejsza odsetek wznów miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych.

W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) należy wykonać limfadenektomię spływu chłonnego (pachwinowo-biodrowo-zaślonową, pachową obejmującą 3 piętra węzłów chłonnych lub zmodyfikowaną szyjną).

W przypadku wznowy miejscowej podstawę leczenia stanowi chirurgia. W przypadku bardzo zaawansowanych zmian należy rozważyć zastosowanie chemioterapii lokoregionalnej (perfuzji lub infuzji).

Tabela 9. 2. Prospektywne badania kliniczne oceniające margines szerokości wycięcia czerniaków [6,7].

Badanie kliniczne	Liczba chorych	Grubość czerniaka (mm wg Breslowa)	Margines chirurgiczny	Wpływ na DFS	Wpływ na OS
French Cooperative Group Trial	362	≤ 2	2 cm vs 5 cm	NIE	NIE
Swedish Melanoma Trial Group No I	989	≤ 2	2 cm vs 5 cm	NIE	NIE
WHO Melanoma Group Trial No 10	612	≤ 2	1 cm vs 3 cm	NIE	NIE
Intergroup Malanoma Surgical Trial	486	1-4	2 cm vs 4 cm	NIE	NIE
UK Melanoma Study Group & BAPS	900	> 2	1 cm vs 3 cm	TAK	NIE
Swedish Melanoma Trial Group No II	1000	> 2	2 cm vs 4 cm	NIE	NIE

DFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (disease-free survival); OS – przeżycia całkowite (overall survival)

Tabela 9. 3. Zalecane ostateczne marginesy radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego czerniaka skóry w zależności od jego grubości wg Breslowa [1,2].

Grubość czerniaka (Breslow)	Zalecany margines kliniczny
In situ	0,5 cm
≤ 2,0 mm	1 cm
> 2,0 mm	2 cm

W chwili obecnej leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym powinno być stosowane w sposób zindywidualizowany (jedynym zarejestrowanym lekiem jest interferon α -2b, zaś najlepiej kwalifikować chorych do prospektywnych badań klinicznych). Metaanaliza wyników badań nad leczeniem uzupełniającym interferonem wskazuje na poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby przy stosowaniu interferonu z niewielkim wpływem na przeżycia całkowite [8].

U chorych w IV stopniu zaawansowania wyniki terapii są niezadowolające, mediana przeżycia wynosi 6-8 miesięcy i postępowanie lecznicze powinno być indywidualizowane. Dakarbazyna jest standardowym lekiem w leczeniu uogólnionego czerniaka, przy czym skuteczność tego leku jest ograniczona (obiektywna odpowiedź – 15% chorych, mediana czasu trwania odpowiedzi – 4 miesiące). Obecnie niezwykle obiecujące są wyniki badań z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Opublikowane w 2010 roku badanie wskazuje, że ipilimumab w monoterapii przedłuża przeżycia całkowite chorych na przerzutowe czerniaki po wcześniejszej terapii do mediany 10,1 miesiąca [9].

Mięsaki tkanek miękkich i kości

Mięsaki stanowią heterogenną grupą rzadkich złośliwych nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Obejmują one ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych zarejestrowanych u osób dorosłych [10]. W ciągu ostatnich kilkunastu lat osiągnięto znaczący postęp w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (MTM) i mięsaków kości (MK), nie tylko ogniska pierwotnego, ale również wznów miejscowych i przerzutów. Kluczową rolę w leczeniu mięsaków odgrywa leczenie chirurgiczne, jednak wprowadzenie zasad leczenia skojarzonego (chirurgii, radioterapii i chemioterapii) w wyspecjalizowanych ośrodkach znacząco zwiększyło szansę na całkowite wyleczenie chorego lub uzyskanie długoletniego przeżycia, oraz na ograniczenie zasięgu operacji (wykonanie operacji oszczędzającej kończynę zamiast amputacji). Zaplanowanie i wykonanie leczenia skojarzonego wymaga współpracy wielu specjalistów w podstawowym minimalnym składzie: chirurg onkolog, radioterapeuta, chemioterapeuta, patolog, biolog molekularny, radiolog, rehabilitant [11,12].

Etiologia większości mięsaków nie jest znana. Wymienia się kilka czynników predysponujących, które można zakwalifikować do 3 kategorii: choroby predysponujące (jak np. przewlekły obrzęk chłonny), czynniki środowiskowe (jak przebyte napromienianie) i zaburzenia genetyczne (np. neurofibromatoza).

Objawy kliniczne, diagnostyka i patologia chirurgiczna

Mięsaki są nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z komórek mezodermy obdarzonych znacznym potencjałem wielokierunkowego różnicowania się i tworzenia rozmaitych tkanek: łącznej, chrzęstnej, kostnej, mięśni gładkich i poprzecznie-prążkowanych, błony maziowej, śródbłonna naczyniowego i opłucnej. Tak więc mięsaki stanowią heterogenną grupę pod względem histiogenetycznym, ponieważ mogą rozwijać się na każdym etapie różnicowania tych komórek (od prymitywnych, nieodróżnionych do wysoko-dojrzałych, o niskim stopniu złośliwości). Mogą pojawiać się w każdym miejscu anatomicznym – ponad 50% mięsaków występuje na kończynach. Dość charakterystyczne jest umiejscowienie mięsaków kości długich, np. mięsak kościopochodny (*osteosarcoma*) rozwija się pierwotnie w okolicy przynasadowej, zaś mięsak Ewinga raczej w trzonie kości długich z masywnym naciekiem w tkankach miękkich. Około 20% mtm występuje w jamie otrzewnej, a 15% w przestrzeni zaotrzewnowej.

Mięsaki cechują się podobnymi, nieswoistymi objawami miejscowymi (guz) i mają tendencję do rozsiewu głównie krwipochodnego (do płuc), a rzadko limfatycznego do węzłów chłonnych.

W większości przypadków jedynym objawem przedmiotowym mtm jest guz, często niebolesny. Istotne jest obserwowane przez chorego „przyspieszenie” wzrostu guza w ostatnim czasie. W ok. 70% mtm guz jest położony podpowięziowo. Stwierdzenie położenia podpowięziowego upoważnia do wstępnego podejrzenia mtm bez względu na rozmiary guza, a rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników badania mikroskopowego. Nadpowięziowo położone mogą naciekać skórę i powodować jej owrzodzenie nowotworowe. Obserwowany obrzęk kończyny może świadczyć o nacieku lub ucisku żył w proksymalnym odcinku kończyny. Niekiedy obserwowane są zaburzenia neurologiczne – głównie w mtm wywodzących się z komórek osłonek nerwowych oraz w mk w położeniu osiowym (kręgo-

słup, kość krzyżowa) dających ucisk na korzenie nerwowe. Mięsaki przewodu pokarmowego mogą dawać objawy pod postacią krwawienia z przewodu pokarmowego. W mk często już na bardzo wczesnym etapie rozwoju nowotworu pojawiają się objawy bólowe. Mięsakom kości często towarzyszą zaburzenia funkcji kończyny. Destrukcja kości przez guz pierwotny może prowadzić do złamania patologicznego. Rozpoznanie wczesnych postaci mk ($<100\text{ cm}^3$, bez przekraczania warstwy korowej kości) jest bardzo trudne.

Diagnostykę należy rozpocząć od wykonania badań obrazowych, których celem jest dokładna ocena miejscowego zaawansowania nowotworu, zaplanowanie biopsji i radykalnego leczenia chirurgicznego, pomoc w diagnostyce różnicowej oraz ocena stopnia zaawansowania choroby nowotworowej: rentgenogram kości okolicy zmienionej chorobowo, rentgenogram klatki piersiowej (w projekcji tylnoprzodnej i bocznej) lub komputerową tomografię (KT) płuc i klatki piersiowej (w celu wykluczenia przerzutów w ich najczęstszej lokalizacji), badanie magnetycznego rezonansu (MR) (badanie z wyboru w przypadku oceny mięsaków o lokalizacji kończynowej, powłok i mk w lokalizacji osiowej), spiralna KT z kontrastem podanym dożylnie i do przewodu pokarmowego (podstawowa metoda oceny MTM przestrzeni zaotrzewnowej i śródotrzewnowych, w tym GIST), scyntygrafia kośćca (w guzach kości). W przypadku niektórych typów mięsaków, jak *epithelioid sarcoma*, *synovial sarcoma* lub *clear-cell sarcoma*, dodatkowo obowiązuje ocena regionalnych węzłów chłonnych (wraz z uwzględnieniem wykonania biopsji węzła wartowniczego).

Po przeprowadzeniu takiej diagnostyki można przystąpić do planowania i wykonania biopsji guza. Procedura ta pozwala na: postawienie właściwego rozpoznania histopatologicznego i ocenę czynników prognostycznych (m.in. stopnia złośliwości – G) guza. Należy pamiętać, że biopsja jest niezbędnym elementem diagnostycznym. Należy ją jednak tak zaplanować i wykonać, aby nie wpłynęła negatywnie na dalszy tok leczenia. Podstawowe metody pobrania materiału obejmują biopsję gruboigłową (pobranie kilku fragmentów tkankowych) oraz otwartą biopsję nacinającą (szczególnie preferowaną w przypadku mk). Miejsca po wykonaniu biopsji wycina się podczas operacji radykalnej. Jedynie w przypadku powierzchownych mtm o wielkości do 5 cm można zastosować biopsję wycinającą. Biopsja wycinająca, często równoważna z „wyłuszczeniem” guza, jest przeciwwskazana we wszystkich guzach tkanek miękkich o wymiarze powyżej 5 cm i/lub położonych podpowięziowo, gdyż uniemożliwia przeprowadzenie właściwej terapii neoadiuwantowej, powoduje pozostawienie mikroskopowych ognisk nowotworu w tkankach otaczających i zmienia lokalizację przedziałową mięsaka [10,11].

Jeśli ośrodek nie jest przygotowany do skojarzonego leczenia chorych na mięsaki, to w najlepiej pojętym interesie chorego, chory powinien być przesłany do ośrodka referencyjnego jeszcze przed wykonaniem biopsji. W krajach skandynawskich, gdzie od 1979 roku działa *Scandinavian Sarcoma Group*, trafia do diagnostyki i leczenia do ośrodków referencyjnych ponad 80% chorych z następującymi wskazaniami:

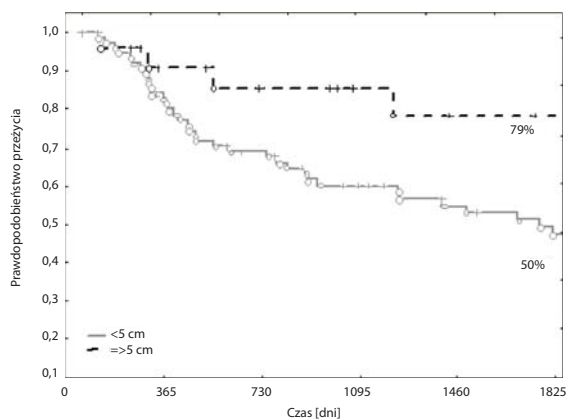
- każdy guz tkanek miękkich położonym podpowięziowo, bez względu na jego wielkość,
- każdy guz podskórny o wielkości ponad 5 cm,
- wszystkie guzy tkanek miękkich i kości podejrzane o złośliwość.

Rozpoznanie histologiczne powinno opierać się na klasyfikacji mięsaków według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz zawierać ocenę stopnia złośliwości histolo-

gicznej. Badania cytogenetyczne wykazały powtarzające się i nieprzypadkowe aberracje chromosomalne, przede wszystkim translokacje, specyficzne dla kilku typów mięsaków, m.in. drobnokomórkowych (np. *myxoid liposarcoma* [t(12;16)(q13.3;p11.2); gen fuzyjny FUS/DDIT3], *synovial sarcoma* [t(X;18)(p11.2;q11.2); gen fuzyjny SS18/SSX1, 2 i 4], *mięsak Ewinga/PNET* [t(11;22)(q24;q12); gen fuzyjny FLI1/EWS], *dermatofibrosarcoma protuberans* [t(17;22)(q22;q13); gen fuzyjny COL1A1/PDGFβ]).

Czynniki rokownicze i klasyfikacje stopni zaawansowania

Najistotniejsze czynniki wpływające na rokowanie u chorych na mięsaki obejmują: stopień złośliwości histologicznej (grading – G); wielkość guza pierwotnego (Ryc. 9.2); położenie guza (nad- lub podpowięziowo), obecność przerzutów, stan marginesu chirurgicznego, wystąpienie wznowy, cechy nacieku miejscowego ogniska pierwotnego mięsaka (poza okostną w mk). Systemy stopni zaawansowania opierają się na kombinacji znanych czynników rokowniczych i tworzeniu podgrup chorych wyróżniających się danymi cechami, które to podgrupy reprezentują pacjentów o potencjalnie zbliżonym odsetku przeżyć. Obecnie obowiązuje zmodyfikowany system TNM-AJCC-UICC z 2010 roku (wydanie 7)[13].



Ryc. 9.2. Przeżycia całkowite chorych na mięsaki tkanek miękkich w zależności od wielkości guza pierwotnego (materiał własny)

Zasady leczenia

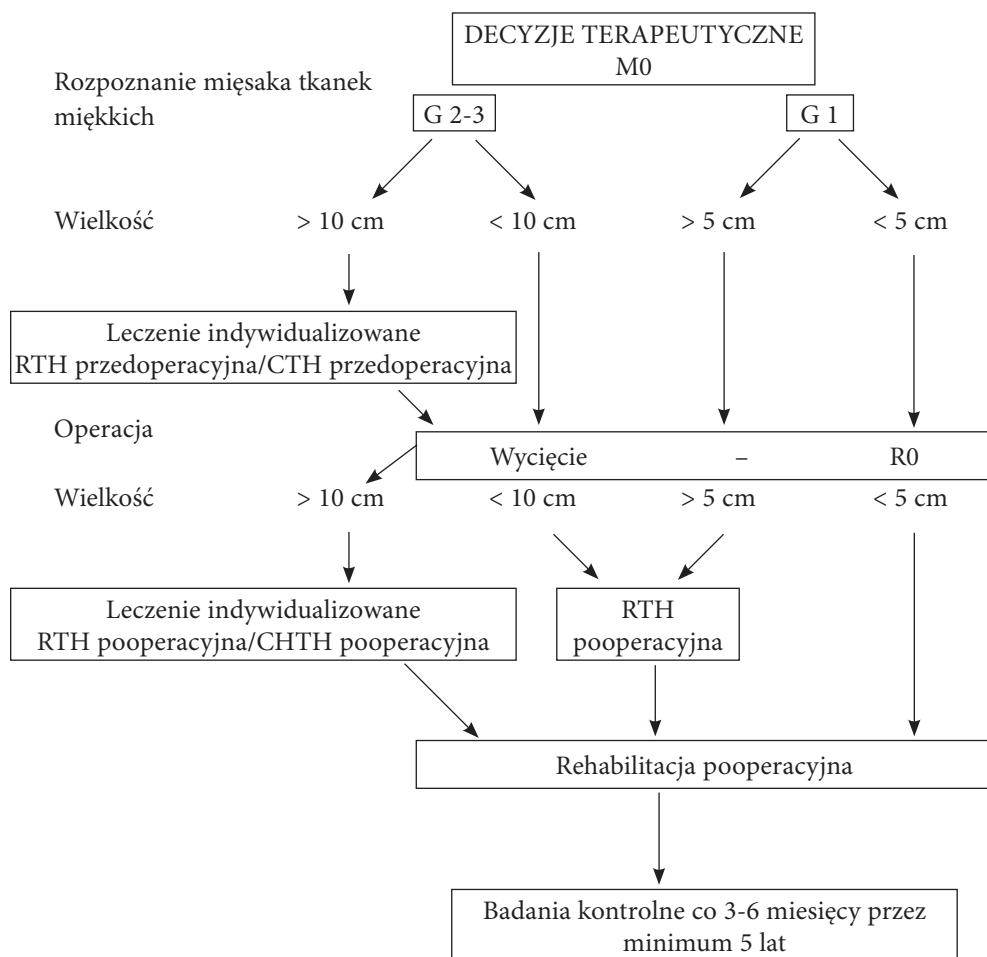
Mięsaki tkanek miękkich

W każdym przypadku chorego na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania leczenia z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnego napromieniania i/lub chemioterapii), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (minimalny skład – patolog, radiolog, chirurg onkolog, radioterapeuta, onkolog kliniczny i rehabilitant) [10,11]. Współczesne postępowanie w MTM obejmuje u większości chorych leczenie skojarzone przy pomocy chirurgii i radioterapii, a niekiedy też chemioterapii, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego GTNM oraz podtypu histologicznego mięsaka. Podstawowym celem w leczeniu mięsaków jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie chorego na mięsaka tkanek miękkich można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego,

a w przypadku przerzutów – jedynie poprzez radykalne chirurgiczne usunięcie przerzutów. Krytycznym elementem w tym przypadku jest uzyskanie szerokiego marginesu poza obszar, tzw. „pseudotorebki”, składającej się zarówno z uciśniętych prawidłowych tkanek otaczających i zmienionych odczynowo, jak i z komórek nowotworu. Amputacje kończyn u chorych na MTM wykonywane są obecnie rzadko (około 10% chorych), gdyż w większości przypadków właściwie wykonane operacje oszczędzające w skojarzeniu z radioterapią zapewniają zbliżoną kontrolę miejscową nowotworu i przeżycia całkowite.

Leczenie chirurgiczne izolowanych przerzutów w płucach stanowi postępowanie z wyboru w przypadkach policzalnych, resekcyjnych zmian. Operacją z wyboru jest resekcja oszczędzająca miąższ płucny. Podstawowym czynnikiem rokowniczym jest uzyskanie radykalności podczas zabiegu operacyjnego.

Rycina 9.3. Schemat postępowania leczniczego w mięsakach tkanek miękkich [11]



Po prawidłowo przeprowadzonym postępowaniu diagnostycznym, większość chorych po radykalnej operacji (resekcja R0) wymaga uzupełniającej radioterapii, wielotygodniowej rehabilitacji i kontynuowania badań kontrolnych w tym samym ośrodku leczącym przez minimum 5 lat. Badania kliniczne z losowym doбором chorych potwierdziły, że zastosowanie leczenia skojarzonego pod postacią szerokiego wycięcia mięsaka z uzupełniającą radioterapią pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej nowotworu w 85-90% przypadków, zaś przeżycia takich chorych nie różnią się od przeżyć chorych poddawanych amputacji [14,15,16]. Wskazania do uzupełniającej radioterapii (technika konformalna) w leczeniu MTM różnią się w przypadku jej stosowania po operacji ogniska pierwotnego (MTM o wysokiej złośliwości o wielkości >5 cm, mikroskopowy margines chirurgiczny poniżej 1 mm – zwłaszcza, gdy powstało śródoperacyjne podejrzenie rozsiewu np. uszkodzenie guza w czasie operacji, wszystkie mięsaki drobnokomórkowe – w skojarzeniu z chemioterapią i wszystkie przypadki o umiejscowieniu w obrębie tułowia oraz głowy i szyi) oraz po powtórnej operacji (wcześniejsze – wycięcie blizny i pola operacyjnego po wcześniejszej operacji wykonanej z nieodpowiednim marginesem lub później – wycięcie wznowy potwierdzonej mikroskopowo). Chemioterapia uzupełniająca w przypadku MTM (z wyjątkiem mięsaków drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego) bez cech rozsiewu choroby powinna być stosowana w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Wyniki metaanalizy obejmującej 14 badań klinicznych i 1568 chorych na MTM poddawanych pooperacyjnej chemioterapii z zastosowaniem doksorubicyny wykazały poprawę w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 10% (różnica znamionna) oraz przeżyć całkowitych o około 4% (różnica nieznamionna). Mimo, że nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę przeżyć całkowitych przy stosowaniu uzupełniającej chemioterapii, w indywidualnych przypadkach MTM o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej (szczególnie – chemiowrażliwe typy histologiczne, przykładowo *synovial sarcoma*) czy skojarzeniu chemioterapii z hipertermią (w oparciu o wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego pokazujące poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby).

W przypadku rozsiewu choroby standardowa chemioterapia pierwszej linii opiera się na antracyklinach (doksorubicyna i epirubicyna). Inne aktywne leki obejmują ifosfamid, dakarbazyne, gemcytabinę z docetakselem i trabektedynę (leczenie drugiej linii). Nie wykazano w oparciu o wyniki badań klinicznych ewidentnej przewagi chemioterapii wielolekowej nad monoterapią. W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna i dakarbazyne). Niektóre leki stanowią opcję w specyficznych typach histologicznych MTM (np. taksoidy w *angiosarcoma*, gemcytabina w *leiomyosarcoma*, trabektedyna w *myxoid liposarcoma*, ifosfamid w *synovial sarcoma* czy imatinib w *dermatofibrosarcoma protuberans*).

W przypadku rozsiewu choroby standardowa chemioterapia pierwszej linii opiera się na antracyklinach (doksorubicyna i epirubicyna). Inne aktywne leki obejmują ifosfamid, dakarbazyne, gemcytabinę z docetakselem i trabektedynę (leczenie drugiej linii). Nie wykazano w oparciu o wyniki badań klinicznych ewidentnej przewagi chemioterapii wielolekowej nad monoterapią. W wybranych typach histologicznych o dużej wrażliwości na chemioterapię można rozważyć zastosowanie wielolekowego schematu (np. doksorubicyna

i dakarbazyna). Niektóre leki stanowią opcję w specyficznych typach histologicznych MTM (np. taksoidy w angiosarcoma, gemcytabina w leiomyosarcoma, trabectedyna w myxoid liposarcoma, ifosfamid w synovial sarcoma czy imatinib w dermatofibrosarcoma protuberans) [10,11].

Największy postęp w leczeniu systemowym mięsaków wiąże się z pracami nad leczeniem celowanym molekularnie (Tabela 9.4) [17].

Tabela 9.4. Zarejestrowane i niektóre badane leki celowane molekularnie u chorych na mięsaki.

Typ mięsaka	Lek	Cel molekularny
Wskazania zarejestrowane		
GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA
GIST	Sunitynib	KIT, PDGFR, VEGFR
DFSP	Imatynib	PDGFRB
Wskazania, w których wykazano aktywność w dotychczasowych badaniach		
Mięsaki pochodzenia naczyniowego (angiosarcoma, hemangioendothelioma), alveolar soft-part sarcoma	Sunitynib, sorafenib, bewacyzumab, pazopanib, cediranib	VEGFR
Myxoid/round-cell liposarcoma	Trabectedyna	? NER / mniejszy rowek spirali DNA
Pigmented villo-nodular synovitis	Imatinib	CSF1
PEC-oma (perivascular epithelioid cell), lymphangioleiomyomatosis, rhabdomyosarcoma	inhibitory mTOR	MTOR
Mięsak Ewinga, rhabdomyosarcoma	anty-IGFR	IGFR1
GIST	sorafenib, dasatynib, nilotynib	KIT, PDGFR, VEGFR
GIST	Inhibitory HSP-90	HSP-90
Alveolar soft part sarcoma, clear cell sarcoma	ARQ197	Met
Guz olbrzymiokomórkowy kości	Denosumab	RANKL
Inflammatory myofibroblastic tumor	P02341066	ALK/MET
Dedifferentiated liposarcoma		MDM2/CDK4
Fibromatoza	Imatynib	?
Chordoma	Imatynib, imatynib + cisplatyna, imatynib + inhibitor mTOR, Sunitynib, inhibitory EGFR	PDGFR, EGFR, mTOR
Solitary fibrous tumor	Leki antyangiogenne (bewacyzumab + temozolomid, sunitynib, sorafenib); inhibitory IGF1R	Angiogeneza, IGFR1

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

(GIST; *gastrointestinal stromal tumor*) o wyodrębniony w ciągu ostatnich dwóch dekad dzięki postępom w poznaniu patogenetycznych mechanizmów molekularnych typ nowotworu pochodzenia mezenchymalnego, najczęstszy typ mięsaka jamy brzusznej,

wywodzący się prawdopodobnie z prekursorów komórek rozrusznikowych przewodu pokarmowego (Cajala). Charakterystycznym markerem immunohistochemicznym GIST jest CD117 i dodatkowo barwienie dla tego antygenu występuje w około 95% przypadków [18]. GIST stanowią grupę nowotworów o różnych cechach morfologicznych i przebiegu klinicznym. Podstawowe kryteria agresywności obejmują ocenę naciekania otaczających struktur i/lub obecność przerzutów (przypadki klinicznie złośliwe), a dla przypadków zlokalizowanych – wielkość guza pierwotnego, indeks mitotyczny i lokalizacja guza pierwotnego [20]. Z punktu widzenia patogenezy większość GIST związanych jest z występowaniem aktywujących, somatycznych, wzajemnie wykluczających się mutacji w dwóch genach – *KIT* i *PDGFRA* (receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu; platelet-derived growth factor receptor- α), które stanowią wczesne zdarzenie w ontogenezie tych nowotworów i powodują nadekspresję i aktywację onkoprotein *KIT* i *PDGFRA* [20]. Współcześnie (w oparciu o polskie i europejskie wielospecjalistyczne wytyczne) w każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia zaleca się wykonanie badań molekularnych (Rejestr Kliniczny GIST; gist.coi.waw.pl) [21]. Leczenie chirurgiczne (preferowane są operacje oszczędzające narząd) stanowi podstawę terapii pierwotnych, resekcyjnych GIST, ale ponieważ właściwie wszystkie GIST wiążą się z pewnym ryzykiem nawrotu, to u około 40% chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby lub śródtrzewnowych. Rola leczenia uzupełniającego jest nadal przedmiotem pewnych kontrowersji pomimo zarejestrowania terapii uzupełniającej imatynibem po resekcji GIST o znaczącym ryzyku nawrotu na podstawie danych z badania ACOSOG Z9001 wykazujących zmniejszenie ryzyka nawrotów choroby z 17% do 2% w ciągu pierwszego roku obserwacji, bez istotnego wpływu na przeżycia całkowite [22]. Leczenie takie w chwili obecnej powinno być stosowane w przypadkach o dużym ryzyku nawrotu i trwać minimum rok. W przypadkach zaawansowanych GIST klasyczna chemioterapia nie jest skuteczna, zaś radioterapia ma ograniczoną wartość ze względów lokalizacji tego nowotworu w pobliżu narządów krytycznych w jamie brzusznej. Jednak postępy w poznaniu mechanizmów molekularnych GIST doprowadziły do opracowania sposobów terapii, które stanowią obecnie model leczenia celowanego molekularnie w onkologii. Leczeniem standardowym pierwszej linii u chorych na zaawansowane (nawrotowe, nieresekcyjne i/lub przerzutowe GIST) jest imatynib – drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych, m.in. BCR/ABL, *KIT*, *FMS* i *PDGFR* [23]. W porównaniu z historycznymi danymi klinicznymi, gdzie mediana przeżycia chorych wyniosła 10-12 miesięcy, obecne przeżycie jest znacząco lepsze – mediana przeżycia całkowitego sięga 57 miesięcy, a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS; *progression-free survival*) waha się od 2 do 3 lat. Molekularna charakterystyka pierwotnych mutacji w genach *KIT* lub *PDGFRA* wykazuje silną korelację z przeżyciami chorych na GIST leczonych imatynibem, a status mutacji pozwala na przewidywanie (właściwości predykcyjne) prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na terapię. Chorzy na GIST z obecnością mutacji w eksonie 11 *KIT* mają najlepsze odpowiedzi na imatynib i najlepsze odsetki objawnych odpowiedzi (70-85%) oraz najdłuższe przeżycia całkowite i wolne od progresji choroby [24]. Ponadto dostępne dane (z badania EORTC-ISG-AGITG 62005 i metaanaliza z badaniem S0033) wykazały, że odpowiedzi w GIST z obecnością mutacji w eksonie 9 *KIT* zależą od dawki leku i, że chorzy ci wymagają większych dawek (800 mg dziennie) imatyni-

bu wykazując wówczas znaczącą poprawę PFS w porównaniu ze standardowymi dawkami 400 mg dziennie (odpowiednio PFS 18 miesięcy versus 6 miesięcy) [21]. U większości chorych na zaawansowany GIST z czasem dochodzi do progresji choroby podczas leczenia imatynibem. Wtórna oporność na imatynib występuje głównie z powodu pojawienia się w komórkach nowotworowych dodatkowych (wtórnych) mutacji *KIT* lub *PDGFRA*, upośledzających wiązanie imatynibu z kinazą receptorową. Lekiem zarejestrowanym do leczenia GIST wykazujący oporność lub nietolerancję imatynibu jest inhibitor wielokinazowy sunitynib [21].

Mięsaki kości

Wszystkie pierwotne, złośliwe nowotwory kości powinny być leczone w wyspecjalizowanych zespołach wielodyscyplinarnych, gdyż te rzadkie nowotwory w ponad 70% występujących MK wymaga leczenia skojarzonego (zwłaszcza osteosarcoma i mięsaki drobnokomórkowe) i w przeciwieństwie do MTM główne metody kojarzone w leczeniu MK to chirurgia i chemioterapia (Tabela 9.5) [25]. Oczywiście podstawowym postulatem pozostaje zapewnienie miejscowej kontroli mięsaka poprzez właściwe radykalne postępowanie chirurgiczne. Z punktu widzenia terapii MK można podzielić na 2 podstawowe grupy: mięsaki wrzecionowatokomórkowe oraz mięsaki drobnokomórkowe.

Tabela 9.5. Zasady standardowego leczenia w poszczególnych podtypach mięsaków kości

	Indukcyjna CHEMIOTERA- PIA	CHIRURGIA	RADIOTERA- PIA	Uzupełniająca CHEMIOTE- RAPIA
Mięsak kościopochodny (osteosarcoma)	tak	tak	nie	tak
Chrzęstniakomięsak (chondrosarcoma)	nie	tak	nie	nie
Mięsak Ewinga/PNET (mięsaki drobnokomórkowe)	tak	tak?	tak	tak
Guz olbrzymiokomórkowy	nie	tak	tak	nie

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie osteosarcoma i chondrosarcoma) wymagają przede wszystkim leczenia chirurgicznego w celu miejscowego opanowania choroby. W przypadkach mięsaka kościopochodnego (osteosarcoma) niezbędne jest zastosowanie uzupełniającego leczenia cytostatycznego (chemioterapii neo- i adjuwantowej: główne aktywne cytostatyki to – doksorubicyna, cisplatyna, metotreksat i ifosfamid) w celu poprawy przeżycia wolnego od przerzutów do płuc. Mięsaki wrzecionowatokomórkowe zwykle są odporne na leczenie radioterapią. Rokowanie chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe różni się w zależności od stopnia złośliwości histologicznej i odpowiedzi na leczenie indukcyjne chemioterapią jednak ogólnie przeżycia 5-letnie kształtują się na poziomie ponad 70% pod warunkiem prawidłowego rozpoznania i leczenia.

Mięsaki drobnokomórkowe (głównie mięsaki Ewinga/PNET) są zawsze nowotworami niskozróżnicowanymi, są wrażliwe na napromienianie, co wykorzystywane jest do leczenia ogniska pierwotnego, oraz dają wysoki odsetek odpowiedzi na wielolekową chemioterapię.

Wymagają niezwykle agresywnego i długotrwałego leczenia skojarzonego, które musi rozpoczynać się od chemioterapii, jednak ich wyniki leczenia są gorsze niż mięsaków wrzeczionowatokomórkowych i przeżycia 5-letnie kształtują się w granicach 40-50%. Do aktywnych leków zaliczamy: cyklofosamid, ifosfamid, doksorubicynę, daktynomycynę, etopozyd i winkrystynę. Dawki i schemat poszczególnych programów wielolekowych zależą od przyjętych lokalnie protokołów postępowania i pojawiających się w trakcie leczenia toksyczności.

Postęp technologiczny oraz poprawa diagnostyki mk spowodowały na rozszerzenie stosowania operacji oszczędzających kończynę. Operacje te jednak muszą zapewniać radykalne miejscowo wycięcie nowotworu, nie mogą skracać czasu wolnego od nawrotu choroby oraz muszą powodować uzyskanie takich efektów czynnościowych, które w oczywisty sposób przewyższają efekty amputacji i protezowania zewnętrznego, a nie pogarszają jakości życia chorego. Konieczne jest również zastosowanie planowanego leczenia skojarzonego i możliwość prowadzenia chorego po leczeniu. Metody stosowane w leczeniu oszczędzającym to modularne, onkologiczne protezy wewnętrzne, auto- lub alloprzeszczepy kostne, artrodezy dużych stawów. W niektórych przypadkach nie ma konieczności zastępowania wyciętego fragmentu kości (np. w operacjach miednicy czy obręczy barkowej – operacja Tikhoff-Linberga). Niekiedy oprócz rekonstrukcji fragmentów kości niezbędne są rekonstrukcje w zakresie struktur mięśniowo-więzadłowych, a czasem również naczyńiowych.

Również chorzy z MK w stadium rozsiewu do płuc (M1) mają niekiedy szanse na wyliczenie pod warunkiem właściwego skojarzenia chemioterapii z leczeniem chirurgicznym przerzutów. Istnieją doniesienia z nierandomizowanych badań, że napromienianie płuc poprawia przeżycia chorych na mięsaka Ewinga z przerzutami do płuc.

Bibliografia

1. Ruka W, Nowecki Z, Rutkowski P (red). Czerniaki skóry u dorosłych. Medipage. Warszawa 2005.
2. Ruka W, Krzakowski M, Placek W, Rutkowski P, Nowecki ZI, Fijuth J, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Rudnicka L, Murawa P, Słuszniaik J, Potemski P, Zaucha R, Wysocki PJ, Polkowski W, Kamińska-Winciorek G, Bajcar, Wojciech Biernat, Edward Towpik. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2009; 5, s. 20-32.
3. Morton DL, Thompson JF, Ochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DE, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Rentgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *NEJM* 2006; 355, s. 1307-1317.
4. Nowecki ZI, Rutkowski P, Michej W. The Survival Benefit to Patients with Positive Sentinel Node Melanoma After Completion Lymph Node Dissection May Be Limited to the Subgroup with a Primary Lesion Breslow Thickness Greater Than 1.0 and Less Than or Equal to 4 mm (pT2–pT3). *Ann Surg Oncol* 2008; 15(8), s. 2223–2234.
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm Jr MC, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009 Dec 20;27(36), s. 6199-206.
6. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, Cook M, Theaker J, Fallowfield M, O'Neill T, Ruka W, Bliss JM. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350, s. 757-766.
7. Eggermont AMM, Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Sem Oncol* 2007; 34, s. 509-515.

8. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon Alpha Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Feb 23. [Epub ahead of print]
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJM, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma *NEJM* 2010; 10.1056/nejmoa1003466.
10. P. Rutkowski, Z. Nowecki (red). Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych. Monografia. Medical Tribune 2009, wyd.1.
11. Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M, Grzesiakowska U, Ptaszyński K, Jeziorski A, Polkowski W, Ryś J, Ślusznik J, Dziewirski W, Morysiński T, Świtaj T, Bębenek M, Siedlecki JA, Limon J, Nowecki ZI. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009, tom 5, nr 5, s. 198–210.
12. Ruka W.: Pierwotne nowotwory złośliwe kości u dorosłych. W: *Onkologia kliniczna* (red. M. Krzakowski). Borgis Warszawa 2006.
13. AJCC Cancer Staging Handbook. Seventh Edition. Springer 2010.
14. McCarter MD, Jaques DP, Brennan MF. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: s. 11-22
15. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 9325: s. 2235-41.
16. Karakousis CP, Zografos GC. Radiation therapy for high grade soft tissue sarcomas of the extremities treated with limb-preserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: s. 431-6.
17. Magenau JM, Schuetze SM. New targets for therapy of sarcoma. *Curr Opin Oncol.* 2008 Jul;20(4): s. 400-406.
18. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (suppl. 4): iv64-iv67.
19. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Ann Surg Oncol* 2007; 14(7): 2018-27.
20. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-25.
21. Ruka W., Rutkowski P., Kulig J., Osuch C., Krzakowski M., Siedlecki J.A., Nasierowska-Guttmejer A., Sygut J., Limon J., Jeziorski A., Grzesiakowska U., Ptaszyński K., Ślusznik J., Polkowski W., Stelmach A., Starosławska E., Polkowski M., Bębenek M., Matłok M., Solska E. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2008 roku. *Nowotwory – Journal of Oncology* 2008;58(6): s. 493-602.
22. DeMatteo R, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: s. 1079-104.
23. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *NEJM* 2002; 347: s. 472-80.
24. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden ED, Fletcher CDM, Ryan CW, von Mehren M, Blanke CD, Rankin C, Benjamin RS, Bramwell VH, Demetri GD, Bertagnolli MM, Fletcher JA. Correlation of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: s. 5360-5367.
25. Ruka W, Mazurkiewicz T, Woźniak W, Nowecki ZI. Mięsaki kości. W: *Chirurgia onkologiczna* (red. Jeziorski A, Szablowski AW, Topik E) PZWL 2009; s. 957-972.

X. Białaczki

Jadwiga DWILEWICZ-TROJACZEK

Białaczki charakteryzuje proliferacja klonu nowotworowego komórek hematopoezy i zahamowanie dojrzewania. Wyjątek stanowi przewlekła białaczka szpikowa, w której komórki nowotworowe dojrzewają aż do szczybla neutrofila z jądrem wielopłatowym. Proces nowotworowy we wszystkich białaczkach toczy się w szpiku kostnym, komórki nowotworowe obecne są we krwi obwodowej. Jedynie w postaci aleukemicznej ostrych białaczek brak jest komórek nowotworowych we krwi.

Białaczki dzieli się na ostre białaczki szpikowe i limfoblastyczne oraz białaczki przewlekłe szpikowe i limfocytowe.

Ostre białaczki szpikowe (ang: *acute myeloblastic leukemias*)

Objawy występujące w tej grupie chorób nowotworowych wynikają z niewydolności hematopoezy spowodowanej naciekiem komórek nowotworowych w szpiku kostnym. Dochodzi do rozwoju niedokrwistości, małopłytkowości i granulopenii. Granulopenia lub agranulocytoza jest przyczyną zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych. Często pierwszym objawem białaczki jest angina z szarawymi nalotami na migdałkach. U części chorych pojawia się skaza krwotoczna najczęściej spowodowana małopłytkowością, rzadko rozwija się ostry zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (najczęściej w ostrej białaczce promielocytowej). Rzadko również stwierdza się skazę osoczną spowodowaną niedoborem czynników protrombiny lub pierwotną aktywację fibrynolizy. Mogą wystąpić objawy ogólne: gorączka nie wynikająca z zakażenia, poty i utrata masy ciała. W przebiegu białaczek wywodzących się z linii monocytów/monoblastów dochodzi do zajęcia miejsc pozaszpikowych: opon mózgowo-rdzeniowych (z towarzyszącymi objawami neurologicznymi), dziąseł (przerost dziąseł), węzłów chłonnych, skóry i tkanki podskórnej (guzki), rzadziej innych narządów. Rzadko zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych występuje w innych typach ostrych białaczek szpikowych. U części chorych występuje hiperurikemia, której mogą towarzyszyć objawy dny moczanowej lub ostra niewydolność nerek. Do ustalenia rozpoznania konieczne jest badanie morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu w mikroskopie świetlnym, badanie cytologiczne szpiku (blasty >20% utkania szpikowego). W rzadkich przypadkach koniecz-

na jest ocena histopatologiczna (ostra białaczka megakarioblastyczna, ostre zwłóknienie szpiku). Ocena morfologii komórek nowotworowych i zmiany cytochemiczne posłużyły do ustalenia klasyfikacji ostrych białaczek (klasyfikacja wg FAB – tabela 10.1).

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg FAB

M0 – mieloblastyczna, nie zróżnicowana
M1 – mieloblastyczna bez różnicowania
M2 – mieloblastyczna z dojrzewaniem
M2 – bazo-odmiana z zasadochłonnymi blastami
M3 – promielocytowa
M3 – variant-promielocytowa z drobną ziarnistością
M4 – mielomonocytowa
M4 – eoz-odmiana z eozynofilią
M5 – monocytowa
M5a – monoblastyczna
M5b – promonocytowa
M6 – erytroleukemia
M7 – megakarioblastyczna

Oceniany jest również fenotyp komórek nowotworowych (antygeny powierzchniowe, cytoplazmatyczne, jądrowe). Współczesna klasyfikacja opiera się ponadto na stwierdzeniu lub braku występowania zmian cytogenetycznych i molekularnych w komórkach białaczkowych (klasyfikacja wg WHO).

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO 2008.

Ostre białaczki szpikowe z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi

OBSz z t(8;21)(q22;q22); *RUNX-1-RUNX1T1*
Obsz z inv(16)(p13.1;q22)
lub t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
Ostra białaczka promielocytowa z t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
OBSz z t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
OBSz z t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
OBSz z inv(3)(q21q26.2) lub t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
OBSz(megakarioblastyczna) z t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
OBSz z mutacją *NPM1*
OBSz z mutacją *CEBP*

OBSz ze zmianami związanymi z mielodysplazją

Nowotwory mieloidalne związane z wcześniejszym leczeniem (chemioterapią i/lub radioterapią)

OBSz NOS (nie sklasyfikowane w inny sposób)

OBSz z minimalnym różnicowaniem
OBSz bez dojrzewania
OBSz z dojrzewaniem
Ostra białaczka mielomonocytowa
Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa

Ostra białaczka erytroidalna
Ostra białaczka megakarioblastyczna
Ostra białaczka zasadochłonna
Ostra panmieloza z mielofibrozą

Mięsak mieloidalny

Prolifracje mieloidalne związane z zespołem Down'a

Ostre białaczki z mieszanymi cechami liniowymi (niezróznicowane, OBSz z t(9;22), fenotyp mieszany B+mieloidalny, T+mieloidalny)

Zmiany te są także istotnym czynnikiem prognostycznym i służą do monitorowania odpowiedzi na leczenie i wykrywania choroby resztkowej. O odpowiedzi na leczenie decydują czynniki prognostyczne. Wpływają one na dobór metody leczenia. Czynnikiem decydującym o rokowaniu jest wiek chorego. Chorzy młodszy <60. roku życia (wg innych <55 r. życia) rokuja lepiej. Wśród tej grupy wiekowej są także chorzy rokujący lepiej lub gorzej. Do dobrze rokujących należą osoby z obecnością następujących zmian cytogenetycznych: t(15;17) (ostra białaczka promielocytowa), t(8;21), inv(16) lub z obecnością molekularnych wykładników ww. zmian cytogenetycznych. Remisja całkowita stwierdzana jest u 85% chorych, nawrót choroby pojawia się u 30-40%. Do niekorzystnych czynników prognostycznych należy: wysoka leukocytoza, zmiany dotyczące większej liczby chromosomów (trzech lub więcej; tzw. kariotyp złożony), monosomia chromosomu 5 lub 7, nieprawidłowości długiego ramienia chromosomu 3. Około 20% chorych z tej grupy żyje >5 lat. Grupę ryzyka standardowego stanowią chorzy z prawidłowym kariotypem lub zmianami cytogenetycznymi nie wymienionymi powyżej. Szansę przeżycia długoletniego ma 40% chorych. Wykrycie zmian molekularnych: EVI1, FLT-3 (dotyczy 23-32%) wyraźnie pogarsza rokowanie, niezależnie od zmian cytogenetycznych. Gorsze rokowanie stwierdza się u chorych z obecnością białek oporności wielolekowej (ang. *multi-drug resistance* – MRD). Zmiany molekularne są odpowiedzialne za nieprawidłową proliferację komórek, brak programowanej śmierci, zahamowanie dojrzewania, złą kontrolę cyklu komórkowego, niestabilność genomu, rozsiew wielonarządowy. Wiek >60 lat jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat dotyczy 10% leczonych, w ostatnich latach odsetek ten wzrósł do 15-20. To złe rokowanie wiąże się także z występowaniem ciężkich chorób narządowych (choroby serca, płuc, cukrzyca) i/lub niemożnością zastosowania intensywnej chemioterapii.

Leczenie ostrych białaczek ma na celu wyleczenie choroby. W tym celu stosuje się tzw. indukację remisji, leczenie konsolidujące (poremisyjne) i leczenie podtrzymujące lub kieruje się chorych do alograftacji komórek krwiotwórczych (rzadziej autotransplantacji), zależnie od czynników prognostycznych. W skład leczenia indukującego wchodzi antybiotyk antracyklinowy (np. daunorubicyna) i antymetabolit-arabinozyd cytozyny. U chorych na ostre białaczki wywodzące się z monocytów-monoblastów obowiązuje wykonanie nakłucia lędźwiowego z profilaktycznym podaniem dokanałowo metotreksatu (antagonista kwasu foliowego) i pobraniem do badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Wykrycie komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym jest wskazaniem do podawania cytostatyków dokanałowo 2 x w tygodniu, aż do ustąpienia zmian nowotworowych.

W leczeniu konsolidującym podaje się duże dawki arabinozydu cytozyny ($3 \text{ g/m}^2 \times 2$ x dzień przez 3-5 dni). Niektórzy polecają zastosowanie czterech cykli dużych dawek arabinozydu cytozyny i zakończenie leczenia, jeśli nie stwierdza się złych czynników rokowniczych. Inne ośrodki polecają w tych przypadkach leczenie podtrzymujące (chemioterapia skojarzona co 6 tygodni przez dwa lata). Obecność złych czynników prognostycznych jest wskazaniem do wykonania alotransplantacji komórek progenitorowych układu krwiotwórczego od dawcy spokrewnionego, lub przy jego braku od dawcy niespokrewnionego. Ludzie starsi, w złym stanie klinicznym, z towarzyszącymi ciężkimi schorzeniami ogólnoustrojowymi bywają leczeni paliatywnie (Hydroksymocznik, małe dawki Melfalanu). Nowe możliwości stwarza podawanie przeciwciała monoklonalnego anty CD33 (antygen ten musi być obecny na komórkach nowotworowych) sprzężonego z trucizną komórkową: Gemtuzumab ozogamycin) lub samego przeciwciała anty CD 33.

Ostre białaczki limfoblastyczne (*acute lymphoblastic leukemia*) zaliczane są obecnie, łącznie z chłoniakami limfoblastycznymi do nowotworów z prekursorów limfoidalnych linii B lub T. Białaczkę rozpoznaje się jeśli komórki nowotworowe stanowią $>20\text{-}25\%$ utkania szpikowego, nawet w przypadku współistnienia zmian węzłowych. Wg klasyfikacji WHO 2008 białaczkę/chłoniaka Burkitta zalicza się do nowotworów z dojrzałych komórek B.

Ostre białaczki limfoblastyczne B komórkowe występują najczęściej u dzieci, 75% rozwija się poniżej 6. roku życia. U osób dorosłych najczęściej OBL występuje u tzw. młodych dorosłych (18-30 r. życia). Występowanie OBL szacuje się na 1-4,75 nowych zachorowań/100 000 ludności/rok. Klasyfikację ostrych białacek limfoblastycznych przedstawiono poniżej.

Klasyfikacja ostrych białacek limfoblastycznych (nowotwory z prekursorów limfocytów) wg WHO 2008.

Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi

Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1

Białaczka/ chłoniak limfoblastyczny z komórek B z t(v;11q23); z rearanżacjami MLL

Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1(ETV6-RUNX1)

Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z hiperdiploidią

Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z hipodiploidią

Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH

Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T z t(1;19)(q23;p13.3) E2A-PBX1(TCF3-PBX1)

Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T

Diagnostykę OBL opiera się na badaniu cytologicznym i/lub histologicznym szpiku, cytologicznej ocenie krwi obwodowej, immunofenotypie, badaniach cytogenetycznych i molekularnych. Do złych czynników prognostycznych zalicza się obecność t(9;22), czyli chromosomu Philadelphia i/lub obecności białka BCR/ABL. Ta zmiana cytogenetyczna występuje u 20-25% chorych, a u osób starszych jeszcze częściej. Złym czynnikiem prognostycznym jest wysoka leukocytoza: w białaczce limfoblastycznej B komórkowej $>30\,000 \text{ w mm}^3$, w ostrej białaczce limfoblastycznej T komórkowej $>100\,000 \text{ w mm}^3$. Wiek > 35 lat także pogarsza rokowanie. W leczeniu indukującym remisję stosuje się Vincristinę (po-

chodna vinca rosea) i antybiotyk antracyklinowy (np. Farmorubicinę). Cytostatyki podaje się 1 x w tygodniu przez kolejne 4 tygodnie. Od dnia 1 do 28 podaje się prednison. Od 15 dnia leczenia podawana jest L-asparginaza. U wszystkich chorych wykonuje się w czasie rozpoczynania leczenia nakłucie lędźwiowe z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego do badania i profilaktycznie podawany jest metotreksat. Jeśli stwierdza się zajęcie oun, stosowane są dokanałowo cytostatyki (metotreksat+arabinozyd cytozyny) oraz steryd. Po 28 dniach kończy się leczenie indukcyjne i ocenia wyniki leczenia. Uzyskanie remisji całkowitej jest wskazaniem do leczenia konsolidującego (poindukcyjnego). Stosuje się dożylnie duże dawki metotreksatu i arabinozydu cytozyny, gdyż leki te podane w dużych dawkach penetrują do oun. W leczeniu konsolidującym stosuje się także cyklofosfamid i etoposid. Po zakończeniu tego etapu leczenia napromieniany jest profilaktycznie ośrodkowy układ nerwowy. Stwierdzenie niekorzystnych zmian cytogenetycznych (chromosom Philadelphia) jest wskazaniem do wykonania alotransplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego, a przy jego braku od dawcy niespokrewnionego. Obecnie w tym typie białaczki podawane są także inhibitory kinazy tyrozyny: imatinib, a w razie oporności lub nietolerancji dasatinib lub nilotinib. Wysoka leukocytoza i wiek >35 lat (niekorzystne czynniki prognostyczne), jeśli brak jest dawcy komórek progenitorowych, są wskazaniem do wykonania autotransplantacji komórek krwiotwórczych. W pozostałych przypadkach przez 2-3 lata stosuje się leczenie podtrzymujące (antymetabolity, cyklofosfamid, etoposid). Remisję całkowitą uzyskuje 70-80% chorych. Średni czas trwania remisji wynosi 13-30 miesięcy. Długoletnie przeżycie stwierdza się u 20% leczonych.

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) (ang. *chronic myeloid leukemia – CML*): Choroba ta należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (WHO 2008). Zapadalność na pbsz szacuje się na 1-1,5 nowych przypadków/100 000 ludności/rok. Szczyt zachorowań przypada na 40.-50. rok życia. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety. U około 20% choroba wykrywana jest przypadkowo. Mogą występować objawy ogólne, objawy zespołu nadlepkości, bóle kostne, skaza krwotoczna, priapizm. Charakterystyczne jest powiększenie wątroby i/lub śledziony.

Diagnostyka:

Badanie morfologii krwi obwodowej wykazuje podwyższoną liczbę leukocytów (od kilkunastu do kilkuset tysięcy) z obecnością komórek niedojrzałych (blasty, promielocyty), komórek dojrzewających (metamielocyty, mielocyty) aż po pałeczki i neutrofile, najmniej jest blastów (krew jak szpik). U części chorych stwierdza się eozynofilię, bazofilię oraz erytroblasty na różnym etapie dojrzewania. Może wystąpić niedokrwistość, małopłytkowość lub nadpłytkowość. W badaniu cytologicznym szpiku kostnego stwierdza się zwiększenie liczebności układu granulocytowego. Aktywność fosfatazy alkalicznej granulocytów (FAG) jest obniżona. O rozpoznaniu decyduje stwierdzenie zmiany cytogenetycznej: t(9;22), czyli chromosomu Philadelphia lub wykładnika molekularnego tej zmiany: białka BCR/ABL. Dla przebiegu klinicznego charakterystyczne są trzy fazy choroby: przewlekła, przyspieszona (faza akceleracji) i przełom blastyczny. O rozpoznaniu fazy przyspieszonej decyduje: 1) trwale podwyższona liczba lub wzrost $>10 \times 10^9/l$ liczby krwinek białych, utrzymujące się powiększenie śledziony bez odpowiedzi na leczenie lub jej powiększenie w czasie leczenia, trombocytoza $>1000 \times 10^9/l$, nie poddająca się leczeniu lub 3) utrzymująca się trombocytopenia $<100 \times 10^9/l$ niezależna od leczenia, 4) pojawienie się nowych zmian cy-

togenetycznych, 5) $\geq 20\%$ bazofili we krwi obwodowej, 6) 10-19% mieloblastów we krwi obwodowej lub w szpiku. Kryzę blastyczną rozpoznaje się gdy: 1) blasty stanowią $>20\%$ krwinek białych we krwi obwodowej lub w szpiku lub gdy 2) dochodzi do proliferacji pozaszpikowej blastów. W 70% dochodzi do kryzy klasycznej mieloidalnej, w 30% limfoidalnej.

Leczenie:

Leczeniem pierwszej linii jest inhibitor kinazy tyrozyny: imatinib. Lek podaje się w dawce 400 mg dziennie, doustnie. Lek ten prowadzi do remisji hematologicznej, następnie cytogenetycznej i molekularnej. Okazało się, że lek ten nie powoduje wyleczenia nawet w przypadkach remisji molekularnej. Choroba wymaga leczenia przewlekłego. W czasie rozpoczynania leczenia należy przedstawić choremu możliwość leczenia alternatywnego, czyli alograftacji komórek krwiotwórczych, które może doprowadzić do wyleczenia, lecz wiąże się z możliwością wystąpienia ciężkich powikłań ze zgonem włącznie w okresie okołoprzeszczepowym (toksyczność związana z leczeniem, ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi), lub wystąpieniem przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Chory oczywiście musi mieć dawkę szpiku, nie przekraczać 60. r. życia, nie mogą współistnieć inne ciężkie choroby. Jeśli chory leczony jest imatinibem i brak jest remisji, dawkę leku można zwiększyć do 600 lub 800 mg. Brak odpowiedzi na leczenie lub nietolerancja leczenia jest wskazaniem do zmiany leku na dasatinib lub nilotinib. Chorzy leczeni inhibitorami kinazy tyrozyny wymagają okresowej kontroli cytogenetycznej i molekularnej (mogą pojawić się nowe mutacje somatyczne). Spośród innych leków stosowanych w leczeniu pbsz wymienić należy interferon alfa (5 mln j/m² dz.). Mediana przeżycia przy stosowaniu interferonu alfa wynosi 89 miesięcy. Zastosowanie ma także arabinozy cytozyny w monoterapii lub w połączeniu z interferonem alfa. Wyniki paliatywne daje leczenie Hydroxycarbamidem, początkowo w dawce 50 mg/kg c.c. Dawka podtrzymująca wynosi 500-1000 mg/dobę. W fazie przyspieszonej lub przełomie blastycznym imatinib daje gorsze rezultaty niż w fazie przewlekłej. Zastosowanie chemioterapii skojarzonej, typowej dla ostrej białaczki nie przynosi zwykle remisji całkowitej w kryzie blastycznej. Może dojść do powrotu do fazy przewlekłej.

Przewlekłe białaczki limfocytowe (ang. *Chronic lymphocytic leukemias*) są nowotworami z dojrzałych limfocytów B, T i NK.

Przewlekła białaczka limfocytowa (pbl)/chłoniak limfocytowy z małych komórek (*chronic lymphocytic leukemia - CLL / small lymphocytic lymphoma - SLL*): stanowi około 7% wszystkich chłoniaków, łącznie z SLL. Częstość nowych zachorowań wynosi 2-6 przypadków/100 000 ludności na rok, u osób w wieku 65 lat – 12,8 przypadków/100 000. Średnia wieku w czasie zachorowania wynosi 65 lat, 15% chorych ma mniej niż 50 lat. Częściej chorują mężczyźni (1,5-2 x) w stosunku do kobiet. Choroba bardzo rzadko występuje u Azjatów. Dla rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej konieczne jest stwierdzenie $>5,0 \times 10^9/L$ limfocytów we krwi obwodowej. Jest to rozrost małych limfocytów z obecnością antygenów powierzchniowych: CD19, CD 20, CD5 i CD23. O klonalności rozrostu świadczy występowanie łańcuchów kappa lub lambda na powierzchni komórek nowotworowych. Nowotworowe limfocyty naciekają szpik kostny, węzły chłonne, wątrobę i/lub śledzionę. SLL rozpoznaje się gdy rozrost nowotworowy toczy się w węzłach chłonnych i innych tkankach, bez obrazu białaczkowego. Morfologia i immunofenotyp limfocytów jest identyczny jak w CLL. U części chorych CLL rozpoznaje się przy-

padkowo. Objawy ogólne występują rzadko. U części chorych występuje niedokrwistość, małopłytkowość, granulopenia oraz zaburzenia odporności. Przyczyną niedokrwistości może być naciek nowotworowych limfocytów szpiku (niedokrwistość z wyparcia). U 10-25% chorych rozwija się niedokrwistość hemolityczna z autoimmunizacji, która może być pierwszym objawem CLL i pojawiać się w czasie progresji i w okresie schyłkowym. Analogi puryn (cladrybina, fludarabina) też mogą spowodować rozwój anemii z autoimmunizacji. W razie wystąpienia takiego powikłania (także małopłytkowości z autoimmunizacji) należy odstawić analog puryny i nie zastępować go drugim lekiem z tej samej grupy. Hypersplenizm powoduje niedokrwistość hemolityczną małopłytkość i/lub granulopenię. Istnieje wówczas wskazanie do splenektomii. U części chorych rozwija się niedokrwistość typu niedokrwistości towarzyszącej chorobom przewlekłym (*anemia of chronic diseases – ACD*), ze względnym niedoborem endogennej erytropoetyny, zaburzeniami reutilizacji żelaza i hipoplazją układu erytroidalnego. Chemioterapia powoduje uszkodzenie hematopoezy i cytopenie obwodowe. U chorych na pbl stwierdza się zaburzenia odporności humoralnej i komórkowej oraz zaburzenia funkcji NK. Hypogammaglobulinemia występuje u 20-70% chorych już w czasie stawiania rozpoznania, nasila się w miarę trwania choroby. Odsetek komórek T jest obniżony, natomiast liczba bezwzględna tych limfocytów wzrasta. W większym stopniu wzrasta liczba komórek DC8+, co powoduje obniżenie stosunku CD4:CD8. Konsekwencją złożonych zaburzeń odporności są ciężkie zakażenia bakteryjne (posocznica, zapalenie płuc), może rozwinąć się zakażenie gruźlicze, zakażenia grzybicze, wirusowe, pierwotniakowe. U ponad 50% chorych są one przyczyną zgonów. W badaniu przedmiotowym stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych obwodowych, wątroby i/lub śledziony. Czas przeżycia zależy od stadium zaawansowania choroby w czasie ustalania rozpoznania (kryteria zaawansowania CLL wg Rai przedstawiono poniżej).

PBL-stadium zaawansowania klinicznego wg Rai.

Stadium	Kryteria	Czas przeżycia
Stadium 0	Liczba limfocytów we krwi obwodowej $>15 \times 10^9/l$ Limfocyty $>30\%$ utkania szpikowego	Ponad 10 lat
Stadium I	Objawy jak w stadium 0, dodatkowo powiększenie węzłów chłonnych	6-8 lat
Stadium II	Objawy jak w stadium 0 lub I, dodatkowo powiększenie wątroby i (lub) śledziony	6-8 lat
Stadium III	Objawy jak w stadium 0, I lub II, dodatkowo stężenie hemoglobiny 110 g/l	7-19 miesięcy
Stadium IV	Objawy jak w stadium 0, I, II lub III, dodatkowo liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$	7-19 miesięcy

Wyróżnia się ponadto czynniki prognostyczne niezależne od zaawansowania CLL. Należą do nich: zaburzenia cytogenetyczne: 17p- i 11q-, brak mutacji regionu łańcuchów ciężkich immunoglobulin, ekspresja biała cytoplazmatycznego ZAP70 i CD 38 na powierzchni nowotworowych limfocytów, wzrost stężenia beta 2 mikroglobuliny, wzrost aktywności LDH, podwojenie limfocytozy w ciągu 6-12 miesięcy od rozpoznania.

Leczenie:

Chorzy w stadium 0-2 wg Rai'a, o ile nie ma objawów choroby, a masa guza nie jest duża, wymagają jedynie obserwacji. Choroba w stadium 3 i 4 wg Rai'a zawsze wymaga leczenia, dotyczy to także chorych z niższym stadium zaawansowania, jeśli choroba jest progresywna (podwojenie leukocytozy w ciągu 6-12 miesięcy, powiększanie się węzłów chłonnych, wątroby, śledziony) lub wystąpienie innych objawów choroby opisanych powyżej. Najczęściej w pierwszej linii leczenia stosuje się chemioterapię złożoną: Cladrybina + Cyklofosfamid(CC) lub Fludarabina + Cyklofosfamid (FC). Ta metoda daje lepsze wyniki (wydłużenie czasu remisji) w porównaniu z monoterapią z zastosowaniem Cladrybiny lub Fludarabiny. Dobre efekty daje zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 (Rituximab) w połączeniu z FC. Stosowany jest także Mab Campath (przeciwciała anty CD52) w połączeniu z chemioterapią (Fludarabina + MabCampath). Antygen CD52 obecny jest na limfocytach B i T, tak więc zastosowanie MabCampathu prowadzi do wielomiesięcznych zaburzeń odporności z możliwością wystąpienia ciężkich zakażeń (zakażenie lub reaktywacja CMV). Obecność zmiany cytogenetycznej 17p – wiąże się z brakiem odpowiedzi na fludarabinę, rituximab i jest wskazaniem do zastosowania MabCampathu i alotransplantacji komórek krwiotwórczych. Konieczne jest stosowanie profilaktyczne leczenia przeciwwirusowego. U osób starszych (>70. r.ż.) powikłania chemioterapii w postaci zaburzeń odporności, hypo- lub aplazji szpiku występują stosunkowo często. Tym chorym można zaproponować leczenie chlorambucilem (12 mg/m² przez 7 dni, co 28 dni). Ww. metody leczenia nie prowadzą do wyleczenia. U osób młodszych, którzy mają dawcę szpiku można zastosować alotransplantację komórek krwiotwórczych i doprowadzić do remisji całkowitej. U chorych z cechami hypersplenizmu są wskazania do splenektomii. Wystąpienie cytopenii z autoimmunizacji jest wskazaniem do leczenia immunosupresyjnego. Stosowane są kortykoidy (np. prednison), cyklofosfamid a także są próby leczenia rituximabem.

Białaczka prolimfocytowa z komórek B (ang. *Prolymphocytic leukemia* – PL): choroba ta występuje bardzo rzadko, stanowi około 1% białaczek limfocytowych i 80% białaczek prolimfocytowych. Mediana zachorowań wynosi 65-69 lat. Równie często chorują mężczyźni jak kobiety. Prolimfocyty we krwi obwodowej stanowią >55%. Stwierdza się wysoką limfocytozę, powyżej 100 x 10⁹/l, może przekraczać 1000 x 10⁹/l. U większości chorych występują objawy ogólne, bardzo duże powiększenie śledziony i brak powiększenia węzłów chłonnych. U 50% stwierdza się niedokrwistość i trombocytopenię. Na powierzchni komórek nowotworowych występują: IgM+/-, IgD oraz antygeny linii B- CD19, CD20, CD22, CD79a, FMC7. Mediana przeżycia wynosi 30-50 miesięcy. Stosowana jest chemioterapia skojarzona (cyklofosfamid, doksorubicin, vincristine, prednison), chemioterapia z cladrybiną lub fludarabiną, Rituximab z chemioterapią. Najlepsze wyniki osiągnęte są przy zastosowaniu Mabcampathu (alemtuzumab), czyli przeciwciała anty CD52 z fludarabiną (FluCam).

Białaczka prolimfocytowa z komórek T (ang. *T-PLL*) jest chorobą o przebiegu agresywnym, obraz kliniczny jest podobny do B-PLL. Białaczka ta stanowi 20% białaczek prolimfocytowych. Na powierzchni nowotworowych prolimfocytów stwierdza się obecność antygenów: CD2, CD3, CD4; rzadko komórki są CD4-, CD8+ lub CD4+, CD8+. Do niedawna mediana przeżycia wynosiła 7-9 miesięcy. Przy zastosowaniu Mabcampathu z fludarabiną czas przeżycia wydłużył się do 17 miesięcy. Alotransplantacja komórek krwiotwórczych po immunochemioterapii wydłuża czas przeżycia.

Białaczka włochatokomórkowa (ang. *Hairy cell leukemia* – *HCL*) jest nowotworem z komórek B, występuje rzadko, zwykle między czwartą a szóstą dekadą życia. Najczęstszym objawem, z którym chory zgłasza się do lekarza jest zakażenie. Jest to wynikiem towarzyszącej granulopenii. W badaniu przedmiotowym stwierdza się powiększenie śledziony, często olbrzymie, rzadziej powiększona jest także wątroba, zwykle brak powiększenia węzłów chłonnych. Rozpoznanie ustala się na podstawie badania krwi obwodowej i szpiku, gdzie stwierdza się obecność limfocytów z wypustkami (komórki „włochate”). Liczba leukocytów jest u części chorych prawidłowa, u około 30% podwyższona do kilkunastu tysięcy, zwykle nie przekracza 30 000 w mm³ z obecnością komórek włochatych i granulopenią. Komórki nowotworowe wykazują dodatnią reakcję na obecność fosfatazy kwaśnej odpornej na winian (TRAP). Charakterystyczny jest fenotyp komórek włochatych: CD19, CD103, FMC7, CD25. Najbardziej charakterystyczną cechą jest obecność aneksyny, która nie występuje w żadnym innym chłoniaku. Biopsja aspiracyjna szpiku zwykle jest „sucha”, gdyż u większości chorych dochodzi do zwłóknienia podścieliska szpiku. Konieczne jest wykonanie trepanobiopsji. W badaniu histopatologicznym szpiku stwierdza się obecność nacieków komórek białaczkowych i zwłóknienie podścieliska.

Leczeniem z wyboru jest cladrybina lub pentostatyna (lek bardziej mielotoksyczny, nie zarejestrowany w Polsce). Często wystarcza podanie jednego-dwóch cykli cladrybiny aby osiągnąć remisję hematologiczną (ponad 90% uzyskuje remisję z obecnością choroby resztkowej w szpiku). Morfologia krwi i wielkość śledziony ulegają normalizacji. U około 20% dochodzi do wznowy po 2-4 latach. Ponowne zastosowanie cladrybiny może być skuteczne. Jeśli stwierdza się pierwotną lub wtórną oporność na cladrybinę skuteczny jest interferon alfa. Odpowiedź na leczenie może dać także zastosowanie rituximabu lub alemtuzumabu. Większość chorych pozostaje w remisyj po pierwszej linii leczenia. Nie wiadomo jakie znaczenie ma stwierdzenie choroby resztkowej w szpiku.

Bibliografia

1. Arber DA, Brunning RD, Le Beau MM, Faleni B, Vardiman JW., Porwit A, Thiele J, Bloomfield CD. Acute Myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i wsp. Editors: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press. 2008: 110-143.
2. Borowitz MJ, Chan JKC. B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma in Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i wsp. Editors: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press. 2008: 168-175.
3. Hołowiecki J. Białaczki ostre w: Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010 pod red. Szczeklika A: 2010:1115-1533.
4. Muller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D, Campo E, Harris NL, Stein H. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma in Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i wsp. Editors: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press 2008: 180-182.
5. Robak T. Przewlekłe białaczki limfatyczne w: Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010 pod red. Szczeklika A: 1564-1571.

XI. Chłoniaki nieziarnicze

Jan WALEWSKI

Najważniejszą zasadą postępowania w przypadku chłoniaków jest uzyskanie wiarygodnego rozpoznania histopatologicznego ustalonego zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO 2008 i jego trafne odczytanie, które zazwyczaj decyduje o losie chorego [1]. Diagnostyka chłoniaków jest trudna i wymaga doświadczenia patologa. Określenie chłoniaki złośliwe oznacza nowotwory wywodzące się z komórek układu limfoidalnego – limfocytów B, T, NK oraz komórek dendrytycznych. Obejmuje m.in. chłoniaka Hodgkina (dawniej określanego jako ziarnica złośliwa), szpiczaka plazmocytowego – rozrost komórki końcowej toru dojrzewania czynnościowego limfocytów B, przewlekłą białaczkę limfocytową i białaczki limfoidalne, stanowiące uogólnioną postać niektórych chłoniaków z zajęciem szpiku i krwi obwodowej. W 2008 r. zarejestrowano w Polsce 6040 nowych zachorowań na nowotwory limfoidalne, a biorąc pod uwagę istotne niedorejestrowanie, trzeba przyjąć nie mniej niż 8000 przypadków zachorowań rocznie. Stanowią one ok. 5% wszystkich zachorowań na nowotwory i zajmują 6 pozycję wg częstości występowania nowotworów, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [2].

Rozpoznanie chłoniaka jest często trudne z powodu zróżnicowanego obrazu klinicznego, nierzadko błędnej oceny klinicznej limfadenopatii (zbyt długotrwałe lub zbędne leczenie antybiotykami), umiejscowień pozawęzłowych przypominających inne nowotwory, niejednoznacznego obrazu histopatologicznego, niewykonania badań immunofenotypowych i/lub molekularnych. Jakkolwiek choroba zwykle rozpoczyna się w węzłach chłonnych, to w ok. 40% przypadków, rozpoczyna się w umiejscowieniach pozawęzłowych – najczęściej w zakresie gardła i żołądka, ale także skóry, kości, gonad, ośrodkowego układu nerwowego i jest często traktowana jak pierwotny nowotwór odpowiedniego narządu (np. raka żołądka).

Klasyfikacja histopatologiczna chłoniaków

Chłoniaki stanowią niejednorodną grupę jednostek chorobowych, znacznie różniących się obrazem klinicznym, dynamiką przebiegu, powikłaniami, odpowiedzią na leczenie i rokowaniem. Obraz morfologiczny chłoniaków w rutynowym badaniu histopatologicz-

nym jest natomiast znacznie mniej urozmaicony, co powoduje od dawna znane trudności w zdefiniowaniu morfologicznych wykładników klinicznego zróżnicowania tych chorób. Obowiązująca obecnie klasyfikacja WHO Nowotworów Tkanek Krwiotwórczych i Limfoidalnych 2008, wyróżnia 6 grup nowotworów układu limfoidalnego: prekursorowe (limfoblastyczne B i T), z dojrzałych komórek B, z dojrzałych komórek T i NK, chłoniaka Hodgkina, nowotwory histiocytów i komórek dendrytycznych oraz zaburzenia limfoproliferacyjne potransplantacyjne. U dorosłych, ponad 80% chłoniaków wywodzi się z limfocytów B [1].

Diagnostyka

Ustalenie rozpoznania histopatologicznego chłoniaka wymaga pobrania węzła chłonnego lub innej zmienionej tkanki metodą biopsji wycinającej i wykonania badania histopatologicznego oraz immunohistochemicznego. Węzeł chłonny powinien być pobrany w całości wraz z torebką. Jeżeli jest możliwość wyboru, należy pobrać węzeł szyjny/nadobojczykowy. Punkcja aspiracyjna cienkoigłowa i badanie cytologiczne uzyskanego materiału, w zasadzie, nie powinny być jedyną podstawą rozpoznania chłoniaka, ponieważ badanie to nie pozwala na ocenę struktury tkankowej nowotworu, co jest najczęściej niezbędne do sprecyzowania typu rozrostu. Punkcja cienkoigłowa jest natomiast bardzo przydatna w weryfikacji zmian przetrwałych po leczeniu i nawrotowych.

Ważną metodą pomocniczą w diagnostyce chłoniaków jest cytometria przepływowa; pozwala ona na szybką, ilościową charakterystykę immunofenotypu komórek na podstawie względnie małej liczby komórek uzyskanych z węzła chłonnego, krwi obwodowej, szpiku, płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu w jamie ciała lub ze zmian naciekowych w dowolnym miejscu, dostępnym punkcji cienkoigłowej. Określenie immunofenotypu ma obecnie rozstrzygające znaczenie w różnicowaniu białaczek i niektórych rodzajów chłoniaków (np. przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych komórek B [CLL/SLL], chłoniaka z komórek płaszczka [MCL], z dużych komórek B [DLBCL], strefy brzeżnej [MZL] i chłoniaków z komórek T [PTCL]). Cytometria przepływowa jest – obok analizy molekularnej, jedną z dwóch metod oceny choroby resztkowej (*minimal residual disease* MRD), czyli obecności komórek nowotworowych w krwi i/lub szpiku w ilości mniejszej od progu definicji zajęcia białaczkowego, której monitorowanie jest standardowym elementem leczenia białaczek i elementem badań klinicznych w wielu rodzajach chłoniaków.

W diagnostyce chłoniaka Burkitta wymagane jest wykazanie translokacji t(8;14) lub jej odmiany t(2;8), t(8;22) metodą klasycznej analizy cytogenetycznej lub hybrydyzacji in situ w komórkach spoczynkowych. Dla rozpoznania MCL konieczne jest wykazanie nadekspresji cykliny D1 lub translokacji t(11;14).

Materiał biopsyjny od pacjenta z podejrzeniem chłoniaka powinien być – optymalnie, przekazany do laboratorium w stanie świeżym, nieutrwalony. Nieprawidłowe utrwalenie tkanki jest jedną z głównych przyczyn złej jakości preparatów histologicznych, uniemożliwiającej ustalenie rozpoznania. Dostępność świeżej tkanki, umożliwia zastosowanie metody cytometrii przepływowej zawiesiny komórkowej. Metoda ta w krótkim czasie kilku godzin dostarcza precyzyjnego i wiarygodnego rozpoznania. Badania cytogenetyczne, wymagające krótkiej hodowli tkankowej, można wykonać jedynie na materiale świeżym.

Pełne rozpoznanie patomorfologiczne choroby powinno być wyrażone w kategoriach międzynarodowej klasyfikacji WHO 2008 w oparciu o zintegrowaną ocenę obrazu morfologicznego, odczynów immunohistochemicznych identyfikujących markery różnicowania komórkowego, zaburzeń cytogenetycznych oraz danych klinicznych. Ponieważ wiarygodne rozpoznanie chłoniaka jest warunkiem trafnego wyboru leczenia, pierwszym zadaniem klinicysty jest ocena zgodności rozpoznania z obrazem klinicznym, a w razie wątpliwości, uzyskanie badania konsultacyjnego materiału wyjściowego lub pobrania nowego materiału.

Po ustaleniu precyzyjnego rozpoznania chłoniaka, następnym krokiem diagnostycznym jest określenie stanu zaawansowania choroby, co wymaga wykazania lub wykluczenia obecności zmian nowotworowych we wszystkich możliwych umiejscowieniach. W odniesieniu do chłoniaków jest to zadanie o tyle złożone, że każda lokalizacja choroby jest możliwa, a w około 40% przypadków choroba w chwili rozpoznania zajmuje narządy lub tkanki pozawęzłowe i może naśladować obraz kliniczny innego nowotworu. Ustalenie stopnia zaawansowania choroby jest ważne z kilku powodów: pozwala na określenie rokowania i zaplanowanie optymalnego leczenia, umożliwia ocenę odpowiedzi na leczenie, która jest podstawą racjonalnych decyzji leczniczych w kolejnych fazach postępowania, po uzyskaniu remisji choroby w pierwszym podejściu (obserwacja, leczenie uzupełniające, reindukcja, leczenie podtrzymujące, konsolidacja, leczenie mieloablacyjne z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych).

Cała diagnostyka powinna być przeprowadzona energicznie, w możliwie najkrótszym czasie, ponieważ w około połowie przypadków przebieg choroby jest szybki i upływ czasu bez leczenia może eliminować kolejne opcje lecznicze i prowadzić do katastrofalnych powikłań. Taka sytuacja występuje szczególnie w przypadkach chłoniaków Burkitta oraz limfoblastycznych, które powinny być traktowane jako stan nagły w onkologii, podobnie do ostrych białaczek. Leczenie w tych przypadkach powinno być podjęte niezwłocznie, a zakres niezbędnych badań ustalony krytycznie z uwzględnieniem czynnika czasu. Zestaw badań potrzebnych do ustalenia zaawansowania i czynników rokowniczych przedstawia Tabela 11.1.

Tabela 11.1. Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia stopnia zaawansowania chłoniaka

Wywiad i badanie przedmiotowe, w tym ocena skóry, nosogardła i stanu neurologicznego, badanie ginekologiczne lub jąder
Badania krwi: morfologia + rozmaz, biochemia (w tym LDH), proteinogram
Badania obrazowe: rtg klatki piersiowej (przednie i boczne), tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, lub badanie NMR, PET/CT ¹
Badanie histopatologiczne szpiku z miednicy (2 cm) i mielogram
Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego w chłoniakach limfoblastycznych, Burkitta, pierwotnych jądra i w razie podejrzenia klinicznego

¹ w chłoniakach DLBCL i HL (chłoniak Hodgkina)

W badaniach biochemicznych krwi należy zwrócić uwagę na aktywność LDH (dehydrogenaza mleczanowa), której podwyższenie jest związane z gorszym rokowaniem i jest przydatne w monitorowaniu przebiegu leczenia. Wykonanie proteinogramu i immunoelektroforezy surowicy pozwala na wykrycie ewentualnej hipogammaglobulinemii lub paraproteinemii i białka monoklonalnego.

Spośród badań obrazowych praktycznie najbardziej przydatną metodą w diagnostyce wstępnej jest komputerowa tomografia (KT). Pod warunkiem zachowania odpowiednich warunków technicznych metody, pozwala ona na wiarygodne ustalenie ognisk choroby w obrębie klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, a także twarzoczaszki i mózgowia. Powinna być określona wielkość węzłów chłonnych uznanych za zmienione patologicznie w ich największym poprzecznym wymiarze, a także ewentualnych ognisk pozawęzłowych choroby. W diagnostyce wstępnej przyjmuje się, że węzły chłonne o wymiarze poprzecznym powyżej 1 cm są zajęte chłoniakiem. Badanie z zastosowaniem magnetycznego rezonansu (MR) może być równie przydatne, ale jego wartość jest największa w diagnostyce zmian ograniczonych strukturami kostnymi (mózgowie, kanał kręgowy). Ultrasonografia (USG) jest badaniem bardziej subiektywnym, o wartości zależnej od biegłości wykonującego. Jest bardzo przydatna w monitorowaniu leczenia. USG endoskopowa (endosonografia) pozwala na precyzyjne uwidocznienie zmian naciekowych żołądka, określenie ich zasięgu i topografii oraz ocenę węzłów chłonnych okołożołądkowych.

Diagnostyka obrazowa odpowiedzi na leczenie bywa trudniejsza niż diagnostyka wstępna. Po skutecznym leczeniu chorych ze zmianami wyjściowo masywnymi często pozostają zmiany tzw. resztkowe – szczególnie dotyczy to zmian w śródpiersiu, których charakteru nie można ocenić radiologicznie. Dalsza obserwacja chorych wykazuje, że zmiany te są często nieczynne i są wynikiem włóknienia i/lub szklwienia po leczeniu. Jednak w części przypadków zmiany te są wynikiem aktywnej, przetrwałej choroby i oznaczają pierwotną oporność na leczenie, co wiąże się z poważnym rokowaniem i wymaga rozważenia dalszych opcji terapeutycznych. W różnicowaniu zmian resztkowych i choroby przetrwałej jest pomocna technika PET (*positron emission tomography* – tomografia emisyjna pozytonowa) w wersji samodzielnej lub sprzężonej z KT (PET/CT). Badanie PET/CT jest zalecane jako metoda oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na DLBCL i HL, dlatego też badanie PET/CT powinno być wykonane przed leczeniem w ramach diagnostyki zaawansowania choroby [3].

Rycina 11.1. Kryteria IWG oceny odpowiedzi chłoniaków na leczenie (3)

Odpowiedź na leczenie	Definicja	
	FDG-awidne	FDG-nieawidne
CR całkowita remisja	Ustąpienie objawów choroby	
	PET(-), CT(-/+)	CT(-)
	Szpik niezajęty (morfologia → IHC / FACS / PCR)	
PR częściowa remisja	Redukcja wymiarów zmian o $\geq 50\%$	
	PET(+) w ogniskach wyjściowo PET(+)	PET(-) CT(+)
PD progresja choroby	Wzrost wymiarów zmian o $\geq 50\%$ lub nowe zmiany	
	PET(+)	CT(+)
SD stabilizacja	Zmiany wymiarów o $< 50\%$ PET(+) tylko w ogniskach wyjściowo +	

Badanie histopatologiczne i cytologiczne szpiku pozwala na wykrycie jego zajęcia przez chłoniaka oraz na ocenę ew. zmian ilościowych i jakościowych układu krwiotwórczego. W celu uzyskania pełnej informacji konieczne jest pobranie zarówno aspiratu do rozmazów, jak i kostki (długości 2 cm) do odwapnienia i wykonania preparatów histologicznych. Zajęcie szpiku jest częste w chłoniakach z małych limfocytów, grudkowych, limfoplazmocytowych (o niskim stopniu złośliwości histologicznej) oraz w limfoblastycznych, natomiast występuje rzadko (< 10% przypadków) we wczesnych postaciach chłoniaka Hodgkina, pierwotnych chłoniakach śródpiersia z dużych komórek B i pierwotnych izolowanych chłoniakach pozawęzłowych. Biopsja szpiku powinna być wykonana w każdym przypadku, w którym realistyczne jest dążenie do uzyskania całkowitej remisji choroby, a zajęcie szpiku – prawdopodobne.

W niektórych chłoniakach istnieje wysokie ryzyko pierwotnego zajęcia płynu mózgowo-rdzeniowego, które często początkowo nie powoduje dolegliwości ani objawów neurologicznych. Dotyczy to chłoniaków Burkitta, typu Burkitta, limfoblastycznych, pierwotnych chłoniaków jądra i przypadków choroby zaawansowanej z objawami systemowymi i/lub podwyższeniem LDH. W tych przypadkach należy wykonać przed leczeniem punkcję lędźwiową z pobraniem płynu i jego badaniem ogólnym (pleocytoza) i cytologicznym (morfologia komórek w osadzie po wirowaniu). W razie trudności z odróżnieniem komórek odczynowych od chłoniakowych pomocna jest fluorocytometria przepływowa.

Oprócz określenia stanu zaawansowania choroby, konieczna jest również ocena stanu biologicznego chorego z punktu widzenia jego możliwości tolerowania toksycznego leczenia. W tym celu należy ocenić wydolność krytycznych narządów: serca, płuc, nerek i wątroby.

Badania wirusologiczne są istotne ze względu na ryzyko reaktywacji wirusów latentnych w następstwie intensywnej chemioterapii. W przypadkach występowania masywnych zmian nowotworowych lub wysokiej leukocytozy należy liczyć się z niebezpieczeństwem zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*), który jest zagrażającym życiu powikłaniem metabolicznym i wymaga odpowiednich działań profilaktycznych. W diagnostyce tego zespołu istotne jest określenie wydolności nerek, stężenia kwasu moczowego i elektrolitów (sód, potas, chlor, wapń, fosfor, magnez, dwuwęglany).

Zasadniczą metodą leczenia chłoniaków jest chemioterapia, ostatnio stosowana w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 w przypadkach większości chłoniaków z limfocytów B. Dobór leków i intensywność ich dawkowania powinny być dostosowane do rodzaju chłoniaka i czynników rokowniczych.

Liczba możliwości zastosowania sprawdzonych metod leczenia jest jednak znacznie mniejsza niż liczba możliwych kombinacji zidentyfikowanych w klasyfikacji WHO podtypów choroby i czynników rokowniczych. Chociaż przeżycie chorych na chłoniaki poprawiło się w ciągu 30 lat o około 30%, to tylko w nielicznych jednostkach chorobowych współczesne metody leczenia można uznać za zadowalająco skuteczne.

Odrębne, sprecyzowane metody postępowania mają obecnie zastosowanie w następujących zespołach histoklinicznych:

- przewlekła białaczka / chłoniak z małych limfocytów B,
- szpiczak plazmocytowy,
- chłoniaki rozlane z dużych komórek B,

- chłoniak Burkitta,
- chłoniaki / białaczki limfoblastyczne,
- chłoniaki grudkowe i inne o przebiegu powolnym,
- chłoniaki pozawęzłowe strefy brzeżnej typu MALT,
- chłoniak z komórek płaszczka,
- chłoniak Hodgkina,
- pierwotne chłoniaki skórne z komórek T,
- pierwotne chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego,
- pierwotne chłoniaki jądra.

Obraz kliniczny chłoniaków oraz zasadnicze podejścia diagnostyczne i lecznicze

Z punktu widzenia dynamiki klinicznej chłoniaki można podzielić – podobnie jak białaczki – na charakteryzujące się przebiegiem powolnym, czyli przewlekłym, i szybko postępującym, czyli ostrym. Pierwszą grupę reprezentują chłoniaki z dojrzałych limfocytów B: grudkowe, limfocytarne, limfoplazmacytowe oraz skórne z obwodowych komórek T, drugą grupę – chłoniaki z dużych komórek B i ich odmiany oraz chłoniak anaplastyczny. Skrajnie złośliwymi odmianami chłoniaków o przebiegu ostrym są chłoniaki Burkitta i limfoblastyczne.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Najczęściej występującą postacią chłoniaka klinicznie agresywnego u dorosłych jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL – *diffuse large B cell lymphoma*). Jest to choroba o zróżnicowanych cechach klinicznych, morfologicznych i genetycznych; obejmuje szereg podjednostek, których wspólną cechą morfologiczną jest przewaga dużych komórek (ponad dwukrotnie większych od prawidłowych limfocytów), a kliniczną – stosunkowo krótki, dynamiczny przebieg naturalny. W ponad 50% przypadków choroba jest pierwotnie zlokalizowana w węzłach chłonnych, a w pozostałych przypadkach w strukturach pozawęzłowych – żołądek, migdałki, śledziona, grasica, skóra, tkanki miękkie, tarczyca, gonady, kości, mózgowie. Najczęściej występującą postacią tego chłoniaka jest odmiana tzw. „inaczej nie sprecyzowana” (DLBCL, NOS).

Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B powstaje w obrębie grasicy, występuje głównie u młodych dorosłych ze znaczną przewagą kobiet. W chwili rozpoznania ma często postać masywnego guza śródpiersia z zespołem żyły głównej górnej. Rzadko ulega uogólnieniu do węzłów chłonnych i szpiku.

Chłoniaki z dużych komórek postępują szybko, bez leczenia choroba prowadzi do objawów wtórnych (uciskowe, systemowe, uszkodzenia narządowe) w perspektywie tygodni, najwyżej kilku miesięcy. W przypadkach pierwotnej lokalizacji pozawęzłowej mogą przyjmować maskę innych nowotworów pierwotnych odpowiednich narządów.

W przypadku izolowanego guza śródpiersia metodą z wyboru jest mediastinoskopia lub fiberoptorakoskopia z pobraniem wycinka pod kontrolą wzroku. Torakotomia diagnostyczna powinna być rozważana jedynie w wyjątkowych sytuacjach. Najczęstszą przyczyną guzów śródpiersia u ludzi młodych jest chłoniak Hodgkina, pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B (odrębna podjednostka chłoniaków z dużych komórek B w klasyfikacji WHO

2008) i chłoniak limfoblastyczny z komórek T. W tym ostatnim przypadku, biopsja szpiku może wykazać jego białaczkowe zajęcie i umożliwić ustalenie rozpoznania bez eksploracji śródpiersia. W rozpoznaniu różnicowym guzów śródpiersia należy brać pod uwagę przerzuty raka płuca, sarkoidozę, gruźlicę i raka grasicy.

W przypadkach zmian w zakresie jamy brzusznej – węzły chłonne przestrzeni zaotrzewnowej, wnęki wątroby, okolicy pnia trzewnego, bez limfadenopatii obwodowej i bez oznak istnienia pierwotnego ogniska raka w badaniach obrazowych, zwykle nieuniknione jest wykonanie laparotomii diagnostycznej. Wprawdzie badanie cytologiczne materiału uzyskanego metodą punkcji igłowej przez powłoki pod kontrolą USG lub CT jest wystarczające do rozpoznania nowotworu nabłonkowego, jednak w przypadku chłoniaka jest rzadko skuteczne. Jedynie pobranie obfitego aspiratu tkankowego do badania z zastosowaniem cytometrii przepływowej jest metodą rokującą powodzenie diagnostyczne, ale mało dostępną. Wysoce przydatną metodą diagnostyczną – również rzadko dostępną, jest laparoscopia z pobraniem wycinka węzła chłonnego pod kontrolą wzroku. Dodatkową zaletą tej metody jest możliwość uzyskania obfitego materiału oraz możliwość inspekcji znacznej części jamy brzusznej w celu oceny zasięgu choroby.

Chłoniak DLBCL może być pierwotnie umiejscowiony w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), najczęściej w substancji białej płatów czołowych i skroniowych, ale również w głębokich strukturach mózgowia. Klasyfikacja WHO 2008 wyróżnia chłoniaki DLBCL pierwotne OUN jako odrębną podjednostkę chorobową. Różnicowanie obejmuje ogniska zakażenia (toksoplazmoza), glejaki i ogniska przerzutowe. W celu ustalenia rozpoznania konieczna jest biopsja stereotaktyczna. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego niezwykle rzadko umożliwia rozpoznanie, jedynie w przypadkach obecności nacieku opon. Klasyfikacja WHO 2008 wyróżnia ponadto, dwie grupy przypadków granicznych określonych jako nieklasyfikowalne chłoniaki z komórek B o cechach pośrednich między DLBCL a chłoniakiem Burkitta oraz grupę o cechach pośrednich między DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina.

Rokowanie co do przeżycia zależy od występowania i liczby niepomyślnych czynników rokowniczych: wiek >60 l., stan sprawności wg ECOG >1, stadium zaawansowania >II, liczba umiejscowień pozawęzłowych >1, aktywność LDH w surowicy powyżej normy (wskaźnik rokowniczy IPI).

Zasadniczą metodą leczenia jest immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 (rituximab) oraz chemioterapii wielolekowej (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednison – program R-CHOP). Przeżycia 5-letnie po takim leczeniu wynoszą od 50 do 90%, zależnie od wyjściowych czynników rokowniczych [4]. W przypadkach DLBCL w niskim stadium zaawansowania (CS I, II) bez zmian masywnych, optymalnym leczeniem jest skrócona immunochemioterapia (3 kursy R-CHOP) oraz uzupełniające napromienianie okolicy zajętej wyjściowo. W przypadkach wysokiego ryzyka progresji choroby do OUN – chłoniak Burkitta, limfoblastyczny, pierwotne zajęcie jądra, zatok obocznych nosa, jest wskazane stosowanie profilaktycznego leczenia dokanałowego (metotreksat 12 mg i.th. w każdym cyklu chemioterapii x 4-6). W odniesieniu do pierwotnych chłoniaków śródpiersia nie ma powszechnie uznanego standardu postępowania ze względu na brak odpowiednich badań fazy III. Jednak porównanie wyników różnych doświadczeń pojedynczych ośrodków wskazuje, że optymalne wyniki – ok. 90% wyleczeń, uzyskuje się z zastosowaniem zintensyfikowanych programów

leczenia systemowego, podobnych do stosowanych w leczeniu chłoniaka Burkitta oraz uzupełniającego napromieniania śródpiersia. Także w przypadku chłoniaka DLBCL pierwotnego OUN nie jest ustalona metoda leczenia standardowego [13]. Powszechnie uważa się, że leczenie powinno, w miarę możliwości obejmować wysokie dawki metotreksatu (2000–8000 mg/m²). Napromienianie całego mózgowia nie prowadzi do zwiększenia skuteczności leczenia, natomiast często prowadzi do znacznego upośledzenia funkcji poznawczych.

Chłoniak Burkitta

Chłoniak Burkitta jest najbardziej złośliwym nowotworem układu chłonnego, wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych o niezwyklej dynamice proliferacyjnej. Charakteryzuje się blisko 100% frakcją wzrostową, najkrótszym wśród nowotworów czasem podwojenia masy (około 26 godzin), deregulacją genu *c-myc* przy niewystępowaniu deregulacji *bcl-2*, burzliwym przebiegiem klinicznym, prowadzącym bez leczenia do śmierci w ciągu kilku tygodni od wystąpienia pierwszych objawów. Chłoniak Burkitta stanowi około 2% wszystkich przypadków chłoniaków w USA i w Europie z tym, że u dzieci ten odsetek wynosi 20-50%, a u chorych zakażonych wirusem HIV – około 40%. Rozpoznanie postaci typowej na podstawie badania mikroskopowego i immunohistochemii zwykle nie sprawia trudności, ale są odmiany trudne do odróżnienia od chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Konieczne jest wykazanie obecności translokacji *t(8;14)* lub translokacji pokrewnej – *t(2;8)* lub *t(8;22)* lub nadekspresji *C-MYC*.

Odróżnienie BL od DLBCL jest bardzo ważne, ponieważ leczenie uważane za standardowe dla DLBCL jest zdecydowanie suboptymalne dla chłoniaka Burkitta i jego odmiany.

Szybki przebieg cyklu komórkowego i wzmożona apoptoza w tym nowotworze powodują, że już przed leczeniem, a zwłaszcza w jego początkowej fazie, często dochodzi do zaburzeń metabolicznych z powodu masywnego rozpadu komórek i do niewydolności nerek w przypadkach o znacznym zaawansowaniu. Pierwszy w literaturze opis zespołu rozpadu nowotworu w następstwie chemioterapii dotyczył chłoniaka Burkitta. Dynamika choroby i wynikające z niej ryzyko groźnych powikłań, takich jak obturacja górnych dróg oddechowych, niedrożność mechaniczna przewodu pokarmowego, zamknięcie dróg moczowych, niewydolność nerek z powodu zaburzeń metabolicznych, paraplegia w następstwie ucisku rdzenia kręgowego, wymagają niezwłocznego rozpoczęcia optymalnego leczenia. Chłoniak Burkitta, podobnie jak ostre białaczki, powinien być traktowany jako stan nagły w onkologii. Z drugiej strony te same cechy choroby, które są odpowiedzialne za jej burzliwy przebieg, powodują również wyjątkową podatność na chemioterapię.

Obraz kliniczny BL wykazuje pewne różnice w zależności od wieku chorych i obszaru geograficznego. Typowy obraz choroby w obszarach endemicznych przedstawia szybko rosnący guz żuchwy lub jamy brzusznej u dziecka w wieku 5-8 lat. Guzy żuchwy powstają w sąsiedztwie zawiązków zębowych. Ta lokalizacja jest rzadka w przypadkach sporadycznych. W przypadkach lokalizacji brzusznej często zajęta jest okolica krętniczko-kątnicza, węzły kręzkowe i sieć z towarzyszącym wysiewem do wolnego płynu w otrzewnej, nerki oraz jajniki. Wątroba i śledziona są rzadko zajęte. Pierwotne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – płynu mózgowo-rdzeniowego, nerwów czaszkowych lub kanału kręgowego z paraplegią – występuje w około 40% przypadków endemicznych. Zajęciu nerwów czaszkowych często nie

towarzyszy obecność komórek chłoniaka w płynie mózgowo-rdzeniowym. Częste jest zajęcie oczodołu (szczęki), kości, ślinianek, tarczycy, piersi u dziewcząt w okresie pokwitania i kobiet w czasie laktacji. Zajęcie szpiku (na podstawie cytologii aspiratu) występuje w 7-8%.

W USA i w Europie najczęściej występuje lokalizacja brzuszna, niekiedy prowadząca do niedrożności przewodu pokarmowego. Zajęciu przewodu pokarmowego rzadko towarzyszy krwawienie lub perforacja, ponieważ naciek szerzy się wzdłuż ściany narządu w obszarze zajmowanym w warunkach prawidłowych przez tkankę limfatyczną towarzyszącą błonie śluzowej. W około 40% przypadków choroba ma postać guza w prawym dole biodrowym. W przypadkach, w których zmiana w jamie brzusznej prowadzi do niedrożności, często masa nowotworu jest mała, a dramatyczne objawy prowadzą do szybkiej interwencji chirurgicznej i rozpoznania choroby. W takich przypadkach guz jest najczęściej operacyjny, co wiąże się z wyjątkowo dużą szansą wyleczenia. Stąd w klasyfikacjach stanu zaawansowania BL powstała kategoria tzw. guza jamy brzusznej, usuniętego w stopniu większym niż 90%/w większości wyciętego (ang. *abdominal tumor more than 90%/grossly completely resected*), o historycznie najlepszym rokowaniu. Jednak lokalizacji brzusznej często towarzyszy zajęcie szpiku, kości, obwodowych węzłów chłonnych, opłucnej, śródpiersia, nosogardła, jąder, piersi. Pierwotne zajęcie OUN jest rzadsze niż w obszarach endemicznych. Natomiast wtórne zajęcie OUN (progresja lub nawrót choroby) jest bardzo częste, zwłaszcza w przypadkach pierwotnego zajęcia szpiku, nosogardła, okolic kanału kręgowego i masywnych zmian w jamie brzusznej. W leczeniu chorego na chłoniaka Burkitta najważniejsze jest szybkie ustalenie wiarygodnego rozpoznania, leczenie samoistnego zespołu rozpadu guza (nawodnienie, obniżenie stężenia kwasu moczowego, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych) i przekazanie chorego do ośrodka doświadczonego w stosowaniu intensywnej chemioterapii. Podejmowanie heroiczych zabiegów resekcji narządu rodniego lub żołądka pogarsza szanse chorych na wyleczenie. Programy chemioterpii stosowane obecnie w leczeniu tej choroby [5] dają szanse wyleczenia rzędu 70-90%. Zawierają one, obok leków alkilujących, antymetabolity w wysokich dawkach (metotrexat 1500 – 3000 mg/m², cytarabina 8000 – 12 000 mg/m²), leczenie dokanałowe oraz przeciwciała anti-CD20 (rituximab). Bardzo szybka regresja zmian nowotworowych po rozpoczęciu chemioterapii, może powodować – obok powikłań metabolicznych, ostre powikłania brzuszne, np. perforację przewodu pokarmowego w miejscu uprzedniego nacieku, często w okolicy krętniczno-kątniczej. Takie powikłanie wymaga szybkiej interwencji chirurgicznej, nierzadko z osłoną przetoczeń koncentratu płytkowego i dożylnych antybiotyków, ponieważ powikłania zwykle występują w okresie głębokiej cytopenii po chemioterapii.

Chłoniak limfoblastyczny z komórek T

Drugą postacią chłoniaków o skrajnie złośliwym przebiegu są chłoniaki limfoblastyczne z komórek T (T-LBL), które u dorosłych stanowią około 2% chłoniaków. Z punktu widzenia biologicznego jest to choroba równoważna z ostrą białaczką limfoblastyczną, a kryterium rozróżnienia jest arbitralne i sprowadza się do stopnia zajęcia szpiku – zajęcie przekraczające 25% komórek szpiku zwykle przyjmuje się za kryterium białaczki. Choroba najczęściej dotyczy mężczyzn w 3 dekadzie życia, ma postać masywnej zmiany w śródpiersiu z zespołem żyły głównej górnej, często z towarzyszącym płynem w opłucnej i zajęciem węzłów nadprzeponowych. Często występują objawy systemowe, zajęcie szpiku ma miejsce w około 50%, a zajęcie

płynu mózgowo-rdzeniowego dotyczy 20% przypadków. Chociaż pierwotna, dominująca lokalizacja brzuszna nie jest typowa dla T-LBL, częste jest zajęcie wątroby i śledziony. Zajęcie gonad, gruczołów sutkowych i skóry nie należy do niezwykłych. Postępowanie diagnostyczne i lecznicze powinno być takie samo jak w ostrych białaczkach limfoblastycznych [10].

Chłoniaki strefy brzeżnej

Około 10% chłoniaków stanowią pierwotnie pozawęzłowe chłoniaki systemu MALT lub ich odpowiedniki węzłowe – chłoniaki strefy brzeżnej. Około połowa przypadków pierwotnych chłoniaków żołądka wykazuje cechy morfologiczne systemu MALT. Charakterystyczny obraz morfologiczny obejmuje nacieki złożone z komórek centrocytopodobnych, monocytoidnych limfocytów B i komórek plazmatycznych oraz struktury limfoepitelioidne. Chłoniaki systemu MALT występują w niemal wszystkich umiejscowieniach pozawęzłowych, także poza błoną śluzową, najczęściej w żołądku, płucach, tarczycy, śliniankach oraz – rzadziej – w oczodole, spojówkach, gruczołach łzowych, sutku, grasicy, nerce i pęcherzu moczowym. U większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się zmianę ograniczoną do jednego umiejscowienia, chociaż zajęcie okolicznych węzłów chłonnych jest częste w przypadkach chłoniaków żołądka i ślinianek. Rzadko występuje uogólnione zajęcie węzłów chłonnych lub szpiku. Przebieg kliniczny jest zwykle łagodny, często bezobjawowy, wywiad długotrwały, a choroba może długo pozostawać w postaci ograniczonej. Chłoniaki układu MALT wykazują tendencję do nawrotów lub progresji w innych umiejscowieniach tego układu. W odniesieniu do chłoniaków MALT żołądka istotną rolę patogenetyczną odgrywa infekcja pałeczką Gram-ujemną *Helicobacter pylori*. Eradykacja tej bakterii antybiotykami prowadzi do regresji zmian w żołądku w większości przypadków. Nie jest to pełna remisja biologiczna, ponieważ metodami molekularnymi zazwyczaj można wykazać obecność klonów nowotworowych mimo nieobecności zmian histopatologicznych, jednak w praktyce całkowicie zadowalająca, ponieważ chory pozostaje wolny od choroby przez wiele lat lub permanentnie. W przypadkach braku odpowiedzi chłoniaka na eradykację bakterii lub nawrotu choroby oraz w przypadkach nie związanych z zakażeniem, wskazane i skuteczne jest leczenie systemowe, analogiczne do stosowanego w leczeniu innych chłoniaków o niskim stopniu złośliwości (immunochemioterapia, np. R-CVP).

W związku z postęпами leczenia systemowego, leczenie operacyjne chłoniaków pierwotnych żołądka straciło uzasadnienie i powinno być zarezerwowane do sytuacji szczególnych, takich jak wyjątkowa oporność choroby na immunochemioterapię lub powikłania (krwawienie, perforacja), które jednak występują dość rzadko. Rozważając ewentualne wskazania do zabiegu operacyjnego należy pamiętać, że nawet częściowa resekcja żołądka jest zabiegiem znacznie okaleczającym, który może prowadzić zarówno do ostrych powikłań zagrażających życiu chorego, jak i powikłań późnych w postaci zespołu poresekcyjnego, niedokrwistości megaloblastycznej i/lub zespołu neurologicznego w następstwie niedoboru witaminy B12. Alternatywą dla leczenia operacyjnego przypadków opornych jest radioterapia [7].

Szczególną postacią pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej, w której leczenie operacyjne może być wskazane, jest pierwotny chłoniak śledzionowy. Zespół chorobowy obejmuje pancytopenię, splenomegalię i zajęcie szpiku. Stwierdzono związek patogenetyczny tej postaci chłoniaka z zakażeniem wirusem hepatotropowym typu C oraz korelację aktywności choro-

by z liczbą kopii wirusa. Rozpoznanie ustala się na podstawie biopsji szpiku i/lub cytometrii krwi obwodowej u chorego ze splenomegalią. Wskazaniem do leczenia jest istotna klinicznie cytopenia (niedokrwistość, małopłytkowość i/lub leukopenia) lub dolegliwości ze strony śledziony. Jeżeli obecność wirusa C jest potwierdzona, potrzebna jest konsultacja hepatologa w sprawie wskazań do leczenia przeciwwirusowego (interferon alfa, rybawiryna). Jeżeli nie ma wskazań do leczenia przeciwwirusowego, a występują objawy cytopenii i/lub hipersplenizmu, wówczas postępowaniem z wyboru jest splenektomia. Zabieg ten zwykle prowadzi do pełnej poprawy hematologicznej nawet, jeżeli utrzymuje się istotne zajęcie szpiku przez chłoniaka.

Chłoniak z komórek płaszczka

Jedną z najbardziej problemowych postaci chłoniaków jest chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma* – MCL), stanowiący około 5% wszystkich chłoniaków. Występuje głównie u ludzi starszych w 7. dekadzie życia, najczęściej w postaci uogólnionej z zajęciem węzłów chłonnych, śledziony, wątroby i szpiku. W fazie białaczkowej może przypominać przewlekłą białaczkę limfocytową. W około 1/3 przypadków ma postać pozawęzłową, głównie w przewodzie pokarmowym. Charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem i szybko postępującą opornością na leczenie, a historycznie, średnie przeżycie chorych nie przekraczało 3 lat. Ostatnio zakończone europejskie badania randomizowane wskazują, że optymalne leczenie u chorych niekwalifikujących się do autotransplantacji komórek krwiotwórczych ze względu na wiek lub choroby współistniejące obejmuje indukcję remisji z zastosowaniem programu R-CHOP, a po uzyskaniu częściowej lub całkowitej odpowiedzi – leczenie podtrzymujące remisję z zastosowaniem rituximabu. U chorych młodszych bez obciążeń chorobami współistniejącymi, optymalne leczenie obejmuje indukcję remisji z zastosowaniem cytarabiny i rituximabu (np. program R-CHOP naprzemiennie z R-DHAP) oraz konsolidację z zastosowaniem autotransplantacji po kondycjonowaniu obejmującym napromienianie całego ciała i chemioterapię w wysokich dawkach (melfalan, cytarabina). Przeżycie 3-letnie po zastosowaniu tych metod leczenia wynosi ok. 80% w obu grupach wiekowych [11].

Chłoniak grudkowy

Najbardziej reprezentatywnym przykładem chłoniaków o przebiegu przewlekłym są chłoniaki grudkowe (ang. *follicular lymphoma* – FL), wywodzące się z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Charakterystyczną cechą kliniczną tych chłoniaków jest długotrwałość, często bezobjawowy, przebieg naturalny choroby. Około połowa chorych w chwili rozpoznania nie wykazuje objawów lub oznak aktywności choroby, które nakazywałyby podjęcie leczenia. W przeważającej większości przypadków choroba jest uogólniona w chwili rozpoznania, zajęcie szpiku występuje u około 60% chorych. Charakterystyczną cechą komórek tego chłoniaka jest translokacja t(14;18) i nadekspresja genu *BCL2*. Mediana przeżycia chorych wynosi 7-10 lat, ale blisko 20% chorych przeżywa 20 lat i więcej. Jednak charakterystyczne jest występowanie nawrotów choroby ze stałą częstością w dowolnie długim czasie obserwacji. W około 20% przypadków następuje transformacja chłoniaka w postać o większej złośliwości – sytuacja ta wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania. Leczenie systemowe podejmuje się jedynie w przypadku występowania objawów choroby, masywnych zmian węzłowych lub cytopenii spowodowanych zajęciem szpiku lub śledziony. Optymalnym leczeniem [6]

jest immunochemioterapia, np. R-CVP (rituximab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednison). W ok. 10-20% przypadków choroba występuje w stadium ograniczonym (CS I, II). Wówczas, optymalnym postępowaniem jest napromienianie okolicy zajętej, które prowadzi do długotrwałej (10 lat i więcej) remisji u większości chorych. Rokowanie co do przeżycia zależy od występowania i liczby niepomyślnych czynników rokowniczych – wiek >60 l., stopień zaawansowania choroby III lub IV, aktywność LDH powyżej normy, stężenie Hb <12 g/dl, liczba zajętych okolic węzłowych >4 (wskaźnik rokowniczy FLIPI).

Przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów B

Najczęstszym zespołem limfoproliferacyjnym u dorosłych jest przewlekła białaczka limfocytowa z komórek B. Zazwyczaj rozwija się bezobjawowo i jest rozpoznawana przypadkowo w związku z wykonaniem morfologii krwi. Stwierdzenie limfocytozy w rozmazie krwi obwodowej (>5000/ μ l) w praktyce wystarcza do rozpoznania choroby. Biopsja węzła chłonnego jest rzadko uzasadniona. Biopsja szpiku pozwala na potwierdzenie rozpoznania, określenie stopnia i charakteru jego zajęcia oraz ocenę czynności krwiotwórczej, jednak nie jest wymagana do ustalenia rozpoznania. W blisko połowie przypadków, choroba przebiega łagodnie i nie wymaga stosowania chemioterapii. Wskazaniem do podjęcia leczenia jest występowanie objawów (znaczne znużenie, obfite pocenie, częste zakażenia), masywnych zmian węzłowych (o wymiarze ponad 10 cm), masywnego zajęcia śledziony (wyczuwalna >6 cm poniżej łuku żebrowego) niedokrwistości i/lub małopłytkowości. W ostatnich latach scharakteryzowano szereg biologicznych czynników rokowniczych, które pozwalają przewidzieć przebieg choroby i odpowiedź na leczenie. Do najważniejszych należą: stopień zmutowania genu części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin powierzchniowych limfocytów białaczkowych (zmutowanie w stopniu <2% jest złym czynnikiem rokowniczym), delecja 17p i 11q. Leczenie systemowe obejmuje duże spektrum możliwości, od monoterapii kortykoidami lub lekami alkilującymi do allotransplantacji szpiku. Najbardziej aktywne programy leczenia systemowego [8] obejmują cyklofosfamid, fludarabinę lub kładrybinę w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD-52 (alemtuzumab) lub anti-CD20 (rituximab). Programem leczenia uważanym obecnie za standardowy, jest FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rituximab).

Szpiczak plazmocytowy

Drugą, pod względem częstości występowania, jednostką chorobową wśród nowotworów limfoidalnych jest szpiczak plazmocytowy, który polega na rozroście plazmocytów, zwykle produkujących monoklonalną immunoglobulinę lub jej łańcuch lekki i tworzy zespół chorobowy obejmujący paraproteinemię, ogniska destrukcji kości i uogólnioną osteopenię, niewydolność szpiku, często hiperkalcemię i niewydolność nerek. Optymalnym sposobem leczenia szpiczaka [9] jest chemioterapia z zastosowaniem kortykosteroidu, leku alkilującego (melfalan) i leku immunomodulującego (talidomid, lenalidomid), a po uzyskaniu remisji choroby, konsolidacja z zastosowaniem melfalanu w wysokiej dawce i autotransplantacji komórek macierzystych szpiku lub krwi obwodowej. Leczenie to umożliwia wieloletnie przeżycie bez objawów choroby u większości chorych, jednak trwałe wyleczenie nie jest możliwe. U chorych kwalifikujących się do autotransplantacji szpiku, leczenie indukcyjne nie powinno zawierać melfalanu ze względu na znaczne ograniczenie możliwości mobilizacji komórek

CD34, może natomiast zawierać inny lek alkilujący – cyklofosfamid. W przypadkach nawrotu możliwe jest uzyskanie ponownej remisji metodą chemioterapii wielolekowej, także w skojarzeniu z ostatnio wprowadzonym inhibitorem proteasomu (bortezomib).

Chłoniaki z obwodowych limfocytów T

Chłoniaki z obwodowych komórek T stanowią zaledwie 10-12% chłoniaków u dorosłych w Europie i Ameryce, natomiast występują znacznie częściej w krajach Azji. Klasyfikacja WHO wyróżnia szereg odrębnych zespołów chorobowych.

Chłoniak angioimmunoblastyczny występuje w starszym wieku, w postaci uogólnionej limfadenopatii – często z zajęciem wątroby i śledziony, gorączką, rumieniem skóry, anemią hemolityczną, eozynofilią i poliklonalną hipergammaglobulinemią.

Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL) ALK dodatni jest jedną z częstszych postaci chłoniaków z komórek T, występuje najczęściej w młodym wieku i wiąże się z dobrym rokowaniem. Pierwotny, skórny chłoniak ALCL występuje w formie pojedynczych lub mnogich guzków skórnych i wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem.

Ziarniniak grzybiasty (ang. *mycosis fungoides* – MF) jest rzadkim chłoniakiem o dominującej lokalizacji skórnej, którego komórki wykazują charakterystyczny epidermotropizm z tworzeniem ognisk w obrębie naskórka (tzw. ropnie Pautriera). Zmiany skórne mają postać plamek, nacieków lub zmian guzowatych. Z czasem choroba szerzy się do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Charakteryzuje się wyjątkowo długim przebiegiem. Postać rozpoznana we wczesnej fazie plamkowej praktycznie nie zmienia spodziewanego przeżycia dla danej grupy wiekowej. Zespół Sézary'ego jest często łączony z MF. Charakteryzuje się uogólnionym rumieniem skóry, łuszczeniem dłoni i stóp, skrajnym świądem, wczesnym zajęciem węzłów chłonnych i krwi przez komórki o wielopłatowym jądrze (ang. *cerebriform cells*). Rokowanie jest znacznie gorsze niż w przypadkach MF.

Chłoniak pozawęzłowy z komórek T/NK typu nosowego jest względnie nowo opisaną jednostką, dawniej określaną jako *lethal midline granuloma* lub *lymphomatoid granulomatosis*. Charakteryzuje się inwazyjnym wzrostem w zakresie nosogardła, zatok i podstawy czaszki, często w postaci owrzodzeń lub zmian polipowatych. W obrazie morfologicznym występuje rozległa martwica i naciekanie naczyń („chłoniak angiocentryczny”).

Chłoniak jelitowy z komórek T jest najgorzej rokującą postacią pierwotnego chłoniaka przewodu pokarmowego. Zwykle bywa związany z enteropatią (glutenową) i zespołem złego wchłaniania. Początek choroby może wiązać się z perforacją w jednym lub licznych miejscach jelita cienkiego.

W przebiegu chłoniaków z obwodowych komórek T często występuje zespół hemofagocytozy, wyrażający się gorączką, hepatosplenomegalią, cechami uszkodzenia wątroby, małopłytkowością i erytrofagocytozą widoczną w preparatach szpiku, a niekiedy innych tkanek. Zespół ten jest uważany za patognomoniczny dla chłoniaka z komórek T, chociaż może występować w przebiegu infekcji wirusowych.

Chłoniaki z obwodowych komórek T wykazują w większości ograniczoną podatność na chemioterapię. Poszukiwanie optymalnego sposobu leczenia systemowego jest przedmiotem wielu prospektywnych badań klinicznych [12].

Bibliografia

1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al.: The 2008WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019-5032).
2. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010, <http://epid.coi.waw.pl/krn>, www.onkologia.org.pl
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. for the International Harmonization Project: Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
4. Tilly H, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): v172-v174.
5. Mead GM, Barrans SL, Qian W, Walewski J et al.: Aprospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008;112:2248-2260.
6. Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): v181-v183.
7. Zucca E, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): v175-v176.
8. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): v162-v164.
9. Harousseau JL, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): v155-v157.
10. Hoelzer D, Gökbuget N, Digel W, Faak T, Kneba M, Reutzel R, Romejko-Jarosinska J, Zwoliński J, Walewski J for the GMALL Study Group.: Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2002; 99: 4379-4385.
11. Szymczyk M, Walewski J: Chłoniak z komórek płaszczka — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia* 2010; 1, 4: 330-341.
12. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL et al.: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117(12):3402-3408.
13. Thiel E, Korfel A, Martus P et al.: High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncology* 2010; 11: 1036-1047.

XII. Chłoniak Hodgkina

Janusz MEDER

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma* – HL), czyli ziarnica złośliwa (łac. *Lymphogranulomatosis maligna*) jest jednym z nielicznych nowotworów, w których podczas ostatnich kilkudziesięciu lat uzyskano zasadniczą poprawę wyników leczenia. Przyczyniło się do tego dokładniejsze poznanie naturalnego przebiegu choroby oraz wprowadzenie bardziej skutecznych metod diagnostyki patomorfologicznej i obrazowej (w tym diagnostyki służącej do planowania i prowadzenia radioterapii), nowych schematów wielolekowej chemioterapii i strategii kompleksowego leczenia skojarzonego, a także wysokodawkowej chemioterapii wspomagananej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Chłoniak Hodgkina należy do stosunkowo rzadkich nowotworów. W Polsce rejestruje się rocznie około 800-1000 nowych zachorowań, co stanowi około 0,7% wszystkich nowotworów. Wskaźniki zachorowalności (na 100 000 ludności) wynoszą 2,1 dla mężczyzn i 1,9 dla kobiet, a wskaźniki umieralności odpowiednio 1,1 i 0,9.

W krajach wysoko rozwiniętych najwięcej zachorowań występuje między 25. i 30. oraz 50. i 55. rokiem życia, przy czym w ostatnim okresie u mężczyzn obserwuje się wyraźne przesunięcie drugiego szczytu zachorowań w kierunku 45-50. roku życia. W krajach nisko rozwiniętych ogólna zachorowalność jest niższa i nie wykazuje korelacji z wiekiem chorych, a także występuje więcej zachorowań u dzieci płci męskiej i młodocianych poniżej 15. roku życia.

Etiologia chłoniaka Hodgkina nie jest dotychczas wyjaśniona. Stwierdzenie obecności cech zapalnych, transformacji blastycznej limfocytów i zaburzeń mechanizmów nadzoru immunologicznego uzasadnia hipotezę o wyzwalającym nowotwór zakażeniu wirusowym. Wskazuje się na predyspozycje genetyczne i występowanie czynnika rodzinnego u rodzeństwa tej samej płci (10-krotnie wyższe ryzyko zachorowania). Ryzyko zachorowania na ziarnicę u bliźniąt jednojajowych jest około 100-krotnie wyższe niż u bliźniąt dwujajowych, u których ryzyko jest porównywalne do obserwowanego w ogólnej populacji. Poza predyspozycjami genetycznymi, wskazuje się na rolę czynnika infekcyjnego lub środowiskowego w okresie dzieciństwa lub wieku młodzieńczego.

Rola wirusa Epsteina-Barr (EBV) nie została bezpośrednio potwierdzona u ludzi. W materiale biopsyjnym ze zmian ziarnicznych stwierdzono w 20-80% obecność fragmentów genomu EBV w komórkach Reed-Sternberga. Obecność wirusa EBV stwierdzono u około 50% chorych w klasycznych postaciach histologicznych (NS – 15-30%, MC – 60-70%).

Brak jest jednoznacznych danych co do zwiększenia częstotliwości występowania chłoniaka Hodgkina w przebiegu zespołów niedoboru immunologicznego u zakażonych wirusem HIV. Wiadomo jednak, że u osób zakażonych wirusem HIV z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina występują najwyższe stopnie zaawansowania oraz charakterystyczne objawy ogólne i częste zajęcie struktur pozalimfatycznych. Wyniki leczenia tych chorych są bardzo złe (całkowita remisja – około 60% chorych, średni czas przeżycia – 15 miesięcy). Potencjalnym czynnikiem etiologicznym mogą być inne wirusy, a zwłaszcza HTLV-I, HTLV-II, HHV-6 i CMV.

Do innych czynników, które mogą być przyczyną powstawania chłoniaka Hodgkina należą: promieniowanie jonizujące, immunosupresja, nieprawidłowości w układzie chromosomalnym lub pierwotne zaburzenia immunologiczne i/lub hormonalne komórek, specyficzne czynniki onkogenne.

W badaniu mikroskopowym stwierdza się obecność atypowych komórek Hodgkina i Reed-Sternberga, które charakteryzują się aneuploidią oraz częściowo klonalnym charakterem. Jednojądrzaste komórki Hodgkina oraz wielojądrzaste komórki Reed-Sternberga stanowią zaledwie 0,1-1,0% całej populacji tkanki ziarnicznej i otoczone są komórkami odczynowymi (limfocyty, histiocyty, eozynofile, neutrofile, plazmocyty i fibroblasty). Zebrano wiele informacji, które wskazują na limfoidalny (B-komórkowy) charakter komórek Hodgkina i Reed-Sternberga. W komórkach tych wykazano rearanżację genów dla immunoglobulin i genów dla receptora T. Fenotyp immunologiczny tych komórek przejawia wspólne cechy z aktywowanymi limfocytami, a ich cechą charakterystyczną jest obecność antygenu CD 30 – Ki-1 (należy do rodziny receptorów TNF), antygenu CD 25 (stanowi fragment dla receptora interleukiny 2 – IL-2), a także CD 15 (Leu-M1) i CD 71 (transferyna). Znaczenie w patogenezie ziarnicy złośliwej mają także niektóre cytokiny wytwarzane przez komórki nowotworowe (IL-1, IL-2, TNF- α , IL-5). Cytokiny mają nie tylko wpływ na charakter komórek odczynowych, ale także warunkują występowanie niektórych objawów klinicznych. W przypadkach ziarnicy o podtypie histologicznym LP (NLPHL) wykazano ekspresję antygenów powierzchniowych dla komórek B (CD 19 i CD 20).

W patogenezie chłoniaka Hodgkina badana jest rola czynnika transkrypcyjnego NF κ B (ang. *nuclear factor kappa B*) i jego związku z pierwotną transformacją nowotworową w przebiegu chłoniaka Hodgkina. Wzrost aktywności czynnika NF κ B prowadzi do powstawania zaburzeń metabolizmu komórkowego będących skutkiem nadekspresji genów podlegających jego kontroli, w tym regulujących apoptozę i przebieg cyklu komórkowego.

W patogenezie ziarnicy mają swój udział onkogeny BCL-2 i TP53. Onkogen BCL-2 koduje białko mitochondrialne, które kontroluje zaprogramowaną śmierć komórki (apoptoza). Onkogen TP53 jest supresorowym genem nowotworowym zlokalizowanym w chromosomie 17; koduje on jądrową fosfoproteinę, wiążącą się z DNA i kontrolującą przechodzenie komórek z przedziału spoczynkowego do podziałowego w cyklu komórkowym oraz zjawiska apoptozy. Wydaje się, że powstanie nowotworowego klonu w ziarnicy złośliwej jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu TP53 na wzrost komórek.

Diagnostyka: najczęstszym objawem chłoniaka Hodgkina jest niebolesne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, które niekiedy tworzą guzowate pakiety. U około 30% chorych adenomegalii towarzyszą objawy ogólne (stany gorączkowe, poty nocne, spadek masy ciała). U niektórych chorych może występować nietolerancja na alkohol i świąd skóry, chociaż objaw ten nie jest zaliczany do objawów ogólnych.

Częściej zajęte są węzły chłonne powyżej przepony (szyjne i śródpiersia – 60-80% oraz pachowe – 20-40%), natomiast zajęcie węzłów chłonnych poniżej przepony (pachwinowe i zaotrzewnowe) jest rzadsze (10%). Przy współistnieniu masywnych zmian w śródpiersiu występuje duszność i kaszel, a w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej. Rzadko obserwuje się postacie pozawęzłowe (5%).

Rokowanie u chorych na ziarnicę złośliwą zależy od szybkiego ustalenia rozpoznania, określenia stopnia zaawansowania i wdrożenia właściwego leczenia. Z tego powodu niezwykle ważne jest postępowanie podejmowane przez lekarzy podstawowej opieki u chorych z powiększeniem węzłów chłonnych. U około 50% zdrowych osób często wyczuwalne są miękkie, owalne i płaskie węzły chłonne (szyjne, podżuchwowe lub podbródkowe) o średnicy nieprzekraczającej 0,5-1 cm, których obecność jest związana z przebytymi zakażeniami w obrębie jamy ustnej i gardła. W przypadku obecności wyczuwalnych węzłów o średnicy większej niż 1 cm, które nie zmniejszają się i nie ustępują w okresie 2-3 tygodni po leczeniu przeciwzapalnym, należy nie zwlekając pobrać materiał do badania histologicznego. O ile jest to możliwe, węzeł chłonny należy pobierać w całości, co pozwala na bardziej miarodajne badanie mikroskopowe.

Rozpoznanie różnicowe obejmuje: chłoniaki nieziarnicze, ostre i przewlekłe białaczki limfatyczne oraz inne złośliwe nowotwory, a także choroby nienowotworowe (mononukleoza zakaźna, toksoplazmoza, sarkoidoza, gruźlicze zapalenie węzłów chłonnych, choroba „kociego pazura”, trzewny toczeń rumieniowaty, limfadenopatia po lekach przeciwpadaczkowych, kiła wtórna, zakażenie *Pasteurella pseudotuberculosis* w węzłach chłonnych krezki).

Patologia: podstawą rozpoznania chłoniaka Hodgkina jest badanie histologiczne z uwzględnieniem metod diagnostyki immunohistochemicznej węzła chłonnego lub materiału biopsyjnego z tkanki objętej naciekiem. W przypadku zmian zlokalizowanych jedynie w śródpiersiu w celu weryfikacji mikroskopowej konieczne jest wykonanie mediastinoskopii lub biopsji transbronchialnej, natomiast w przypadku umiejscowienia podejrzanych węzłów chłonnych jedynie w jamie brzusznej wykonuje się laparoskopię diagnostyczną. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub chirurgiczna jest uzasadniona w przypadkach współistnienia zmian podejrzanych w wątrobie, kościach, płucach i skórze.

Dokładne ustalenie typu mikroskopowego przeprowadzano w oparciu o kolejno obowiązujące klasyfikacje Jacksona-Parkera (1944) i Lukesa-Butlera (1966).

Szerokie zastosowanie badań immunohistochemicznych i uchwycenie różnic w przebiegu klinicznym spowodowały następujące zmiany w diagnostyce:

- przyjęcie nazwy chłoniaka Hodgkina dla ziarnicy złośliwej i włączenie jej do chłoniaków złośliwych w następstwie wykazania, że złośliwe elementy w ziarnicy są limfocytami;
- oddzielenie przypadków o klasycznym fenotypie immunologicznym (ziarnica „klasyczna” z typami MC, NS, LD i nieliczne przypadki typu LP) od przypadków typu LP z obecnością markerów komórek B (ang. *nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma* – NLPHL).

Przedmiotem badań jest bliższa charakterystyka związków pomiędzy ziarnicą złośliwą LD i niektórymi postaciami chłoniaków anaplastycznych z dużych komórek.

Po uwzględnieniu wymienionych zmian, w projekcie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 1997 roku przedstawiono obecnie obowiązujący podział, który wyróżnia:

- nieklasyczny chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (LP) ± rozrost rozlany (NLPHL);
- klasyczny chłoniak Hodgkina;

- bogaty w limfocyty (ang. *lymphocyte rich classic HL* – LRCHL);
- stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosis HL* – NSHL) – stopnie I i II;
- mieszany (ang. *mixed cellularity HL* – MCHL);
- z zanikiem limfocytów (ang. *lymphocyte depleted HL* – LDHL).

Podstawą optymalnego postępowania jest dokładne ustalenie stopnia klinicznego zaawansowania choroby według klasyfikacji z Ann Arbor (1971) oraz analiza klinicznych i patologicznych czynników rokowniczych, a także wydolności narządów krytycznie wrażliwych na chemioterapię i radioterapię w związku z przyszłym leczeniem (serce, płuca, nerki, wątroba) oraz diagnostyka ewentualnych poważnych chorób towarzyszących.

Zestaw obowiązkowych badań diagnostycznych obejmuje:

- wywiad ze szczególnym uwzględnieniem szybkości narastania objawów ogólnych oraz odnotowaniem stopnia sprawności według skali Karnofsky'ego, a także informacji na temat stosowanej antykoncepcji, palenia tytoniu i wywiadu ginekologicznego u kobiet; występowanie świądu nie jest obecnie zaliczane do objawów ogólnych, ale warto odnotować ten objaw, ponieważ niekiedy jest charakterystyczny dla objawów choroby bardziej zaawansowanej lub nawrotu;
- badanie przedmiotowe ze zwróceniem szczególnej uwagi na obwodowe węzły chłonne (zajęte okolice oraz pomiar wielkości węzłów), skórę i tkankę podskórną oraz wątrobę i śledzionę, a także odnotowaniem należytej masy ciała i wzrostu;
- badanie laryngologiczne;
- konsultację stomatologiczną (w razie stwierdzenia ogniskowych zmian zapalnych pilnie konieczne jest leczenie zachowawcze, a w przypadku nasilonej próchnicy dokonanie ekstrakcji; sanacja uzębienia powinna być przeprowadzona na 10-14 dni przed wdrożeniem radio i/lub chemioterapii);
- badania laboratoryjne krwi i moczu (badanie morfologii krwi z rozmazem i oznaczeniem OB, wykonanie testu w kierunku HIV w sytuacji stwierdzenia czynników ryzyka, badania stężenia glukozy, białka, mocznika, kreatyniny i bilirubiny oraz aktywności enzymów wątrobowych (LDH, AP, GGTP, AST, ALT), immunoelektroforezę białek surowicy z uwzględnieniem poziomu albumin, oznaczenie stężenia β_2 mikroglobuliny w surowicy);
- testy hormonalne (hormony tarczycy – FT3, FT4, TSH i hormony płciowe – FSH, LH, estradiol, progesteron, testosteron);
- spermogram;
- badania obrazowania;
- RTG klatki piersiowej w dwu projekcjach z pomiarem współczynnika MTR (ang. *mediastinum-thoracic ratio*) na poziomie kręgów Th5-Th6 na zdjęciu wykonanym w pozycji stojącej lub na podstawie pomiaru guza w obrazach komputerowej tomografii (KT);
- KT szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy;
- pozytonowa tomografia emisyjna (PET/CT) jedynie w celu oceny końcowej odpowiedzi na leczenie;
- badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej i obwodowych węzłów chłonnych;
- trepanobiopsję szpiku z talerza biodrowego;
- scyntyografię kości;
- badanie czynności serca (elektrokardiografia i echokardiografia z oceną frakcji wyrzutowej);
- badanie wydolności płuc (spirometria).

Wśród badań laboratoryjnych istotne znaczenie ma podwyższenie wartości OB, fosfatazy zasadowej (AP) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH), co świadczy najczęściej o znacznym zaawansowaniu ziarnicy; w 60-80% występuje u chorych w III i IV stopniu zaawansowania z objawami ogólnymi i nierzadko zmianami w wątrobie i kościach.

Zmiany w obrazie morfologicznym krwi występują rzadko (10-15%). Najczęściej mają charakter niedokrwistości niedobarwliwej (zmiany w śledzionie), leukocytozy z eozynofilią i sporadycznie małopłytkowości.

Nierzadko występuje spadek poziomu albumin i wzrost β -2-mikroglobuliny, a u blisko połowy chorych stwierdza się hipergammaglobulinemię. W wielu opracowaniach zwraca się też uwagę, że czułym wskaźnikiem – pomocnym w monitorowaniu leczenia – jest wartość stężenia miedzi w surowicy, chociaż może ulegać on podwyższeniu nie tylko w związku z obecnością ziarnicy (stany zapalne lub hiperestrogenizm).

Ocena szpiku powinna być jednym z pierwszych badań, jeśli występuje znaczne prawdopodobieństwo zajęcia szpiku procesem ziarnicznym. Do sytuacji tych zaliczamy: obecność objawów ogólnych (kategoria „B”), niewyjaśnioną niedokrwistość lub niskie wartości leukocytów i płytek krwi (liczba leukocytów poniżej $4,0 \times 10^9/L$, stężenie hemoglobiny poniżej 120 g/L u kobiet i 130 g/L u mężczyzn, liczba płytek krwi poniżej $125 \times 10^9/L$), występowanie bólu kości oraz stwierdzenie zmian w obrazie radiologicznym i scyntygraficznym, współistnienie hiperkalcemii i podwyższonego AP. Poza tym badanie szpiku należy wykonywać zawsze u chorych w stopniach IIB-IV, szczególnie z zajętymi węzłami chłonnymi zaotrzewnowymi (okołoaortalnymi i biodrowymi) i śledzioną, a także w przypadku inwazji naczyń krwionośnych w obrazie histologicznym tkanek badanych oraz przy każdym nawrocie choroby.

Badanie PET/CT może dawać wyniki fałszywie pozytywne w sytuacjach współistniejącego stanu zapalnego, odczynu tkankowego po zastosowanej radioterapii i/lub chemioterapii, w przerście grasicy, a także w obrębie tzw. „zmian resztkowych” w śródpiersiu (w ocenie radiologów „brązowy tłuszcz”).

Ocena stopnia zaawansowania (tab. 12.1):

Tabela 12.1. Klasyfikacja zaawansowania chłoniaka Hodgkina (Ann Arbor 1971).

CS I	zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub jednego narządu pozawęzłowego (I E)
CS II	zajęcie dwu lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub umiejscowione (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego i jednej lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony (II E)
CS III	zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, czemu towarzyszyć może jednoogniskowe zajęcie narządu, pozalimfatycznego (III E) lub zajęcie śledziony (III S), lub zajęcie narządu pozalimfatycznego (jednoogniskowe) i śledziony (III SE)
CS IV	rozlane zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych Uwaga: zajęcie szpiku lub wątroby zawsze daje IV stopień zaawansowania

System oceny stopnia zaawansowania choroby jest unikatowy w porównaniu z klasyfikacjami dla innych nowotworów. Dotychczas powszechnie przyjęta jest klasyfikacja z Ann Arbor z 1971 roku, będąca modyfikacją klasyfikacji z Rye (1965 rok). Klasyfikacja zakładała pierwotnie ocenę:

- stadium klinicznego (ang. *clinical staging* – CS) – określenie na podstawie: wywiadu chorobowego, badania fizykalnego, badania histologicznego, badań obrazowych (radiologicznych, izotopowych, ultrasonograficznych), badań laboratoryjnych krwi i moczu oraz badania szpiku;

- stadium patologicznego (ang. *pathological staging* – PS) – określenie na podstawie: otwarcia i rewizji jamy brzusznej (laparotomia), wycięcia śledziony i węzłów chłonnych zaotrzewnowych, biopsji wątroby z następowym badaniem histologicznym.

Obecnie, w związku z odstępniem od wykonywania laparotomii, nie określa się stopnia zaawansowania patologicznego.

Klasyfikacja z Ann Arbor uwzględnia również występowanie objawów ogólnych chłoniaka Hodgkina. W przypadku ich występowania do ustalonego stopnia zaawansowania dodaje się literę B, w przypadku niewystępowania literę A. Do objawów ogólnych ziarnicy zaliczamy: niewyjaśnioną utratę masy ciała o więcej niż 10% w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie, niewyjaśnioną gorączkę z temperaturą powyżej 38°C i zlewne poty nocne. Występowanie świądu skóry nie jest obecnie zaliczane do objawów ogólnych.

Ponadto w zapisie klinicznego stopnia zaawansowania (CS) umieszcza się liczbę okolic anatomicznych zajętych ziarnicą, a także – uwzględniając wskazania międzynarodowej konferencji w Cotswoldst (1989) – wprowadzono dodatkowe oznaczenia informacyjne:

- symbol „X” – występowanie dużych zmian węzłowych ang. *bulky disease*, np. guz śródpiersia o współczynniku MTR powyżej 1/3 (zmiany zajmujące więcej niż 1/3 szerokości klatki piersiowej mierzonej na poziomie kręgów TH5-TH6) lub masa węzłowa innych okolic w największym swym wymiarze wynoszącym 10 cm lub więcej (np. CS II5XEB oznacza ogólne objawy – „B”, zajęcie 5 okolic anatomicznych po jednej stronie przepony, tzn. węzłów chłonnych szyjnych i pachowych obustronnie oraz „duże” śródpiersie z cechą MTR powyżej 1/3, przejście procesu ziarniczego na ścianę klatki piersiowej – „E”);
- symbole odpowiadające zajęciu tkanek i narządów, które są uzyskiwane po wykonaniu badań histologicznych – „M+” (szpik), „H+” (wątroba), „S+” (śledziona), „N+” (węzły zaotrzewnowe), „L+” (płuco), „P+” (opłucna), „O+” (kości), „D+” (skóra).

Ustalenia konferencji w Cotswoldst zalecają również dodatkowo następujące modyfikacje:

- uznanie zajęcia wątroby i/lub śledziony wymaga potwierdzenia dwoma metodami obrazowania;
- wprowadzenie kategorii „CR-u” (ang. *complete response unconfirmed/uncertain*) w sytuacjach, w których trudno jest dostępnymi metodami diagnostycznymi jednoznacznie stwierdzić całkowitą remisję ziarnicy (typowy przykład kliniczny CR-u – zmiany rezydualne w śródpiersiu trudne do jednoznacznej interpretacji po przebytych leczeniu radykalnym przy czym w nowoczesnej diagnostyce wątpliwych zmian pomocne jest badanie PET/CT).

Strategia postępowania terapeutycznego:

Podstawowy wpływ na decyzje terapeutyczne ma analiza czynników rokowniczych. Wyodrębniono dotąd bardzo wiele czynników prognostycznych o większym lub mniejszym wpływie na rokowanie, a przez to wpływających na decyzje o wyborze optymalnego leczenia. Najczęściej wymieniane są niekorzystne czynniki prognostyczne:

- rozległe zmiany w śródpiersiu (MTR powyżej 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej) lub zmiana guzowata w innej lokalizacji o średnicy wynoszącej 10 cm lub więcej;
- objawy ogólne (cecha „B”);
- zajęcie chorobą 3 lub więcej okolic anatomicznych;
- wartość OB powyżej 50 przy braku objawów ogólnych ziarnicy lub powyżej 30 przy współistnieniu objawów ogólnych;

- lokalizacja pozalimfatyczna (cecha „E”);
- wiek 45 lub więcej lat;
- płeć męska.

Czynniki ryzyka: na podstawie retrospektywnej metaanalizy wieloczynnikowej grupy ponad 5000 chorych leczonych w 25 ośrodkach onkologicznych (stopnie zaawansowania II-IV) wyodrębniono 7 niezależnych czynników ryzyka:

- poziom albumin poniżej 4,0 g/dL;
- stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g/dL;
- płeć męska;
- zaawansowanie w stopniu IV;
- wiek 45 lub więcej lat;
- leukocytoza 15 000/ μ L lub powyżej tej wartości;
- limfocytopenia poniżej 600/ μ L lub poniżej 8%.

Niskie ryzyko rokownicze przyjmuje się przy współistnieniu 0-2 wymienionych czynników, natomiast obecność 3-7 czynników oznacza wysokie ryzyko. Stwierdzono również, że poziom albumin, stężenie hemoglobiny, wiek i płeć posiadają siłę prognostyczną dla ziarnicy w stopniach I i II.

Każdy z niezależnych czynników ryzyka wpływa na obniżenie odsetka przeżycia o kolejne 8-10% i z tego powodu Hasenclever i Diehl zaproponowali 7-punktową skalę czynników prognostycznych jako międzynarodowy wskaźnik czynników prognostycznych (ang. *International Prognostic Score* – IPS). Znaczenie rokownicze IPS potwierdzono także w przypadkach chorych poddawanych wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.

Badacze z grup EORTC/GELA oraz GHSG wykorzystali 4 główne czynniki rokownicze w opracowaniu propozycji podziału chorych na chłoniaka Hodgkina w zależności od stopnia zaawansowania i rokowania (szczegóły – tabela 12.2).

Tabela 12.2. Podział chorych na chłoniaka Hodgkina zależnie od zaawansowania choroby i czynników rokowniczych według EORTC/GELA i GHSG.

Grupa chorych	EORTC/ GELA Czynniki ryzyka (RF)	GHSG Czynniki ryzyka (RF)
	a) MTR > 1/3 b) wiek $\geq$ 50 lat c) OB $\geq$ 50 (cecha „A”) OB $\geq$ 30 (cecha „B”) d) zajęcie $\geq$ 4 okolic	a) MTR > 1/3 b) „E” postać pozalimfatyczna c) OB $\geq$ 50 (cecha „A”) OB $\geq$ 30 (cecha „B”) d) zajęcie $\geq$ 3 okolic
LP (NLPHL, CSI-II bez RF)	NLPHD, powyżej przepony CS I-II	NLPHD CS I-II, RF nieobecne
Niższe stopnie zaawansowania Rokowanie dobre	CS I-II, powyżej przepony RF nieobecne	CS I-II, RF nieobecne
Niższe stopnie zaawansowania Rokowanie niekorzystne	CS I-II powyżej przepony RF $\geq$ 1	CS I-II A, RF $\geq$ 1 CS II B, RF: C i D
Wyższe stopnie zaawansowania	CS III-IV	CS II B, RF: A i B CS III-IV

Skróty: EORTC/GELA – European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte; GHSG – German Hodgkin’s Lymphoma Study Group; CS – stopień klinicznego zaawansowania (ang. *clinical stage*); LP – lymphocyte-predominant; NLPHD – nodular lymphocyte-predominant Hodgkin’s disease; RF – czynnik ryzyka (ang. *risk factor*), „A” – nieobecność ogólnych objawów; „B” – obecność ogólnych objawów.

Leczenie (tab. 12.3)

Tabela 12.3. Rekomendacje leczenia pierwotnego chorych na chłoniaka Hodgkina w praktyce klinicznej poza kontrolowanymi doświadczeniami klinicznymi.

Grupa chorych	Stopień zaawansowania	Sposób postępowania
Wczesne stadium zaawansowania Rokowanie korzystne	CS I-IIA brak niekorzystnych czynników rokowniczych	CS I LPHL IFRT 30 Gy/T 2ABVD + IFRT (30 Gy/T) na okolice zajęte pierwotnie
Wczesne stadium zaawansowania Rokowanie niekorzystne	CS IA/B i IIA Obecność niekorzystnych czynników rokowniczych	4ABVD + IFRT (30Gy/T)
Późne stadium zaawansowania	CS IIB – niekorzystne czynniki rokownicze CS IIIA/B CS IVA/B	6-8 ABVD* + RT (20-36Gy/T) na zmiany rezydualne lub okolice pierwotnie dużej masy guza * W wielu ośrodkach na świecie dla chorych <60. r. ż. stosuje się obecnie rutynowo 8 kursów chemioterapii wg programu BEACOPP w dawkach eskalowanych z pominięciem radioterapii, jeśli zmiany resztkowe nie przekraczają średnicy 2,5 cm lub w przypadku prawidłowego wyniku PET.

Skróty: CS – stopień zaawansowania klinicznego; „A” – nieobecność ogólnych objawów; „B” – obecność ogólnych objawów; EFRT – radioterapia techniką wielkopolową; IFRT – radioterapia techniką pól wydzielonych na okolice pierwotnie zajęte we wczesnych stopniach zaawansowania oraz na zmiany rezydualne lub pierwotnie dużej masy chorobowej w stopniach zaawansowanych.

1. Radioterapia radykalna wielkopolowa

Dawniej stosowana we wczesnych stadiach klinicznych HL (CSI, CSII) bez niekorzystnych czynników rokowniczych. Z powodu ryzyka występowania niekorzystnych skutków odległych obecnie rzadko używana.

2. Chemioterapia radykalna

Jest metodą z wyboru w przypadkach bardziej zaawansowanych (CSIII, CSIV). Podstawowym schematem jest ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazy-na), a wyjątkowo – u chorych w starszym wieku ze współistniejącymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego – można zastosować program MOPP. W programach drugiego rzutu stosuje się cykle chemioterapii konwencjonalnej (np.ESHAP, ASHAP, ICE, DHAP, EVA, CN3OP, IGEV). Zakwalifikowanie chorego do chemioterapii radykalnej nie wyklucza możliwości zastosowania ograniczonej radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji.

3. Leczenie skojarzone: chemioterapia i radioterapia.

Jest stosowane w najliczniejszej grupie chorych, u których przy wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego stwierdza się niekorzystne czynniki rokownicze. Zalecenia dotyczące skojarzonego leczenia pierwszej linii HL poza badaniami klinicznymi.

4. Leczenie progresji lub wznowy HL.

Wyróżnia się:

- 1) oporność pierwotną choroby – chory nigdy nie osiąga całkowitej remisji (CR);
- 2) wznowę wczesną – do 12 miesięcy od osiągnięcia CR;
- 3) wznowę późną – po 12 miesiącach od osiągnięcia CR.

Większość (80–90%) wznów HL występuje w ciągu pierwszych 2–3 lat po leczeniu pierwotnym. Konieczna jest weryfikacja histopatologiczna wznowy i ponowne wykonanie badań w celu określenia jej zasięgu. Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego, szczególnie w przypadkach pierwszej wznowy, gdyż w wielu sytuacjach możliwe jest uzyskanie całkowitego wyleczenia. Stosuje się chemioterapię wysokodawkową wspomaganą auto-HCT (45–68% wyleczeń). Po zastosowaniu jedynie chemioterapii konwencjonalnej 2. rzutu w przypadkach pierwotnej progresji HL uzyskiwane przeżycia chorych nie przekraczają 8 lat, natomiast dla wznów wczesnych i późnych całkowite przeżycia 20-letnie wynoszą odpowiednio 11% i 20%. W przypadkach wznów po radioterapii u chorych w stadium CS I lub CS II przeżycia całkowite po zastosowaniu chemioterapii konwencjonalnej wynoszą 50–70%. Leczenie wg programu ABVD daje ~50% wieloletnich bezobjawowych przeżyć. Wznowa po pierwotnej chemioterapii jest trudna do leczenia. W przypadkach progresji pierwotnej lub wznowy wczesnej konieczne jest rozważenie zastosowania HDCT+auto-HCT. W przypadkach bardziej opornych zastosowanie może mieć chemioterapia wysokodawkowa wspomagana przeszczepem allogenicznym celem wykorzystania dodatkowego efektu: przeszczep przeciwko komórkom nowotworowym. Wznowy późne można leczyć wg programów pierwszego rzutu, ze skutkiem uzyskania 2. remisji całkowitej w 50% przypadków. Znaczną poprawę wyników leczenia obserwuje się po zastosowaniu programu BEACOPP u chorych na HL u których występują niekorzystne czynniki rokownicze i/lub w wyższych stopniach zaawansowania (90–95% przeżyć bezobjawowych). Obecnie oczekuje się na zakończenie dużych międzynarodowych badań klinicznych, w których porównuje się skuteczność programów BEACOPP z ABVD.

CS I-II bez niekorzystnych czynników rokowniczych: w celu zmniejszenia późnych następstw niekorzystnych prowadzonego leczenia konieczne było dokonanie zmian w protokołach postępowania realizowanych w latach 1970-1980. W obecnie prowadzonych kontrolowanych doświadczeniach klinicznych planuje się utrzymać dotychczasowe wysokie współczynniki całkowitych okresów przeżycia przy jednoczesnym obniżeniu odsetka późnych powikłań po leczeniu, co można osiągnąć dzięki:

- optymalizacji radioterapii (obniżenie dawki całkowitej radioterapii i redukcja wielkości pól napromienianych);
- optymalizacji chemioterapii (krótszy całkowity czas podawania chemioterapii lub dobór leków o mniejszej toksyczności);
- skojarzeniu chemioterapii i radioterapii z optymalnym doбором dawek i zmniejszonym zakresem intensywności każdej z tych metod stosownie do postulatów zawartych wyżej;
- zastosowaniu chemioterapii jako metody samodzielnej.

Chorzy z grupy CS I-II bez niekorzystnych czynników rokowniczych nie umierają z powodu niewyleczonej choroby w średnim okresie obserwacji. Z tego powodu użytecznymi kryteriami obecnie testowanych nowych programów leczenia są: czas przeżycia wolnego od pierwszego nawrotu, wskaźniki powikłań wczesnych i jakości życia oraz uwarunkowania farmakoekonomiczne.

CS I-II z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi: spektakularną poprawę wyników w tej grupie chorych na chłoniaka Hodgkina – w porównaniu z grupą historyczną, poddawaną jedynie radioterapii lub chemioterapii (nawrót u około 50% chorych) – uzyskano w związku z powszechnym wprowadzeniem od roku 1970 programów leczenia skojarzonego.

Na podstawie badań klinicznych można wstępnie stwierdzić, że w leczeniu skojarzonym z udziałem przynajmniej 4 cykli chemioterapii standardowej zakres radioterapii może być ogra-

niczony i zamiast napromieniać duży obszar techniką płaszczową wielkopolową (EFRT) można zastosować ograniczone pole wydzielone (IFRT) na teren pierwotnych zmian chorobowych.

CS III-IV: mimo przeprowadzenia wielu klinicznych doświadczeń z różnymi wariantami schematów chemioterapii wielolekowej w dawkach standardowych i zmodyfikowanych, między innymi w oparciu o znaną hipotezę Goldie-Coldmana, schemat ABVD nadal pozostaje złotym standardem w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina (5-letnie przeżycie bezobjawowe 60-70%). Schemat MOPP i jego modyfikacje dają porównywalne wyniki (całkowita remisja – 60-80%, przeżycie 5-letnie – 70-80%, trwałe wyleczenie – około 50%). Główną wadę schematu MOPP stanowią powikłania późne, a szczególnie ryzyko indukowania ostrych białaczek szpikowych i trwałej bezpłodności (uszkodzenie gonad).

Schematy MOPP i ABVD wykazują wysoką aktywność i toksyczność poszczególnych leków nie nakłada się na siebie, co uzasadniało ich stosowania naprzemienne (MOPP/ABVD) lub w kombinacji hybrydowej (MOPP/ABV) w ramach badań klinicznych. Wykazano, że oba schematy z udziałem ABVD i MOPP są jednakowo skuteczne i bardziej efektywne od schematu MOPP, natomiast schemat ABVD ma przewagę nad MOPP/ABVD z powodu mniejszego ryzyka powikłań leczenia wczesnych i późnych. Głównym problemem związanym ze stosowaniem schematu ABVD pozostaje toksyczność dla płuc i serca, co ma szczególne znaczenie u dzieci i młodzieży oraz w sytuacji kojarzenia chemioterapii z radioterapią łatkii piersiowej.

Nadal obowiązuje zasada stosowania 6-8 cykli chemioterapii standardowej – całkowitą liczbę cykli wyznacza uzyskanie całkowitej remisji, co oznacza konieczność podania dodatkowo 2 cykli po jej uzyskaniu.

Nadzieje związane są z nowymi wielolekowymi schematami STANFORD V i BEACOPP. Całkowitą remisję uzyskuje 99% (STANFORD V) i 88-94% (BEACOPP) chorych. Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia wynosi odpowiednio 91% i 79-90%, a całkowite przeżycie 95% i 84-97% (czas obserwacji – 7 lat dla schematu STANFORD V i 3-5 lat dla schematu BEACOPP). W przypadku schematu BEACOPP wyniki były lepsze przy stosowaniu bardziej intensywnego wariantu. W związku z tym schemat BEACOPP był standardem w badaniach nad intensywnością dawki (w wersji eskalowanej zwiększenie dawek cyklofosfamidu i etopozyny o 200%). W grupie około 1000 chorych oszacowano, że umiarkowane podwyższenie dawek leków w schemacie BEACOPP powoduje poprawę wyników leczenia o około 10-15% w okresie 5-letniej obserwacji. Niepokojące są jednak doniesienia o wysokiej (11 przypadków) toksyczności hematologicznej schematu (konieczne intensywne leczenie wspomagające z uzupełnianiem erytrocytów i płytek krwi oraz stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytów) i występowaniu ostrych białaczek szpikowych w stosunkowo krótkim okresie obserwacji (średnio 3-letni). Niepożądanymi następstwami było wystąpienie całkowitej niepłodności u mężczyzn, przedwczesnej menopauzy i całkowitej niepłodności u większości kobiet w wieku powyżej 25. roku życia oraz 3% śmiertelność w grupie chorych poddawanych chemioterapii według schematu BEACOPP w dawkach eskalowanych.

Rola radioterapii uzupełniającej (konsolidującej) po chemioterapii na zmiany rezidualne i/lub na okolicie pierwotnie zajęte przez dużą masę guza (szczególnie w obrębie śródpiersia) nie została dotychczas ustalona. Nie można opierać się bezkrytycznie na wynikach metaanalizy Loefflera (14 badań klinicznych i ponad 1700 chorych), która była negatywna w swoich wnioskach końcowych na temat korzyści z dodania radioterapii konsolidującej. Metaanaliza obejmowała badania podejmowane przed 20 laty i okres powszechnego stosowania schematu MOPP, który obecnie nie jest już standardem leczenia. Z ostatecznymi

wnioskami należy wstrzymać się do ukończenia doświadczeń klinicznych prowadzonych w Europie oraz Ameryce Północnej.

Po ponad 30 latach badań klinicznych zaawansowany chłoniak Hodgkina stał się chorobą uleczalną u znacznej części chorych, co umożliwiły schematy chemioterapii z udziałem antracyklin. Wskaźniki wyleczeń całkowitych oraz przeżycia bez czynnego procesu wynoszą 60-70%. Obecnie nadzieje uzyskania jeszcze lepszych wyników związane są z programami STANFORD V oraz BEACOPP.

Nietypowe sytuacje kliniczne

W szczególnych sytuacjach ze względu na wskazania życiowe może być konieczne wdrożenie leczenia przed ukończeniem badań diagnostycznych. Dotyczy to:

- niezwykle gwałtownej dynamiki choroby;
- zespołu żyły głównej górnej;
- ucisku na rdzeń kręgowy;
- ucisku na drogi oddechowe ze znaczną dusznością;
- zamknięcia moczowodu.

Indywidualizacja postępowania może być konieczna w przypadkach: pierwotnej oporności na leczenie standardowe, wczesnych powikłań chemioterapii lub radioterapii o nasileniu uniemożliwiającym prowadzenie leczenia zgodnie z protokołem, współistnienia innych chorób stanowiących przeciwwskazanie do stosowania leczenia według przyjętego programu i współistnienia ciąży (obowiązuje pełna indywidualizacja postępowania zależnie od trymestru ciąży i doświadczenia ośrodka leczącego).

Niemal w każdym przypadku HL rozpoznanego w okresie ciąży istnieje możliwość leczenia chorej i doprowadzenia do porodu w terminie. W postępowaniu diagnostycznym konieczne jest ograniczenie stosowania metod związanych z promieniowaniem jonizującym. Należy odroczyć wdrożenie leczenia do II trymestru. Jeśli choroba wykazuje dużą dynamikę w I trymestrze, stosuje się chemioterapię samą winblastyną (nie jest teratogenna ani karcinogenna) lub napromienianie na ograniczone pola małą dawką całkowitą (25 Gy) z jednoczesnym monitorowaniem dawki na dno macicy i płód. W III trymestrze najczęściej przyjmuje się postawę wyczekującą do rozwiązania (34–37 tydz.). W II trymestrze ciąży możliwe jest wdrożenie chemioterapii np. schematem EVA (etopozyd, winblastyna, doksorubicyna) zwykle 3–4 kursów przed porodem w odstępach 4-tygodniowych.

Progresja lub nawrót choroby: większość nawrotów chłoniaka Hodgkina (80-90%) ma miejsce w ciągu pierwszych 3-5 lat po leczeniu pierwotnym. Przy podejrzeniu nawrotu choroby konieczna jest weryfikacja histologiczna i ponowne wykonanie badań w celu określenia zasięgu choroby. Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego, szczególnie w przypadkach pierwszego nawrotu.

W wielu sytuacjach możliwe jest uzyskanie całkowitego wyleczenia mimo wystąpienia nawrotu, szczególnie obecnie, wobec dostępności schematów wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Zastosowanie może mieć radioterapia lub chemioterapia w oparciu o schematy nie wykorzystywane w leczeniu pierwszorazowym stosownie do doświadczeń własnych ośrodka leczącego. W ramach chemioterapii poprzedzającej procedurę transplantacyjną stosujemy najczęściej schematy: DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina w wysokich dawkach), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina w wysokich dawkach) lub CEP (lomustyna, etopozyd, prednimustyna). Należy pamiętać,

że w nawrotach występujących po okresie dłuższym niż 1,5 roku od pierwszego leczenia możemy ponownie rozważyć zastosowanie schematu stosowanego pierwotnie.

Planując leczenie drugiej linii, należy uwzględnić czynniki prognostyczne, do których należą: rodzaj pierwotnego leczenia, wiek chorego, umiejscowienie i wielkość zmian nawrotowych, obecność ogólnych objawów oraz czas pierwszej remisji. W odniesieniu do niepowodzeń po leczeniu wyróżniamy następujące sytuacje:

- pierwotna progresja choroby (10% wszystkich niepowodzeń);
- nigdy nie uzyskana całkowita remisja lub wczesny nawrót w ciągu 12 miesięcy od osiągnięcia całkowitej remisji (15% niepowodzeń);
- późny nawrót po upływie 12 miesięcy od uzyskania całkowitej remisji (15% niepowodzeń).

W przypadkach pierwotnej progresji po zastosowaniu konwencjonalnej chemioterapii drugiej linii okresy przeżycia chorych nie są dłuższe niż 8 lat. Natomiast dla nawrotów wczesnych i późnych całkowite okresy przeżycia 20-letniego wynoszą odpowiednio 11% i 20%. U chorych z nawrotem po radioterapii stosowanej w I-II stopniu zaawansowania z nawrotem przeżycia całkowite po zastosowaniu chemioterapii konwencjonalnej wynoszą 50-70%. Schemat ABVD jest bardziej efektywny i po jego zastosowaniu odsetek bezobjawowych przeżyć wieloletnich przekracza 80%.

Wystąpienie nawrotu choroby po pierwotnej chemioterapii jest trudne do leczenia.

W przypadkach progresji pierwotnej lub wczesnej, co z góry sugeruje oporność na dawki konwencjonalne leków cytotoksycznych, konieczne jest rozważenie zastosowania chemioterapii wysokodawkowej wspomaganej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawroty późne mogą być leczone schematami pierwszej linii z możliwością uzyskania w 50% drugiej remisji całkowitej.

Praktycznie brak jest kontrolowanych doświadczeń klinicznych, w których porównywano skuteczność konwencjonalnych schematów chemioterapii ratunkowej.

Brak prospektywnych doświadczeń klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat wyższości wysokodawkowej chemioterapii z autotransplantacją krwiotwórczych komórek nad postępowaniem konwencjonalnym w przypadkach oporności lub nawrotu ziarnicy. Na uwagę zasługują jednak dwa badania prospektywne grupy brytyjskiej (BNLI) i niemieckiej (GHSG/EBMT).

Śmiertelność okołotransplantacyjna wynosi około 5%. Jak wynika z dostępnych danych literaturowych pochodzących z wielu ośrodków światowych, odsetek przeżyć bez objawów choroby po procedurze wysokodawkowej chemioterapii z autotransplantacją krwiotwórczych komórek wynosi 30-70% w okresie długoletniej obserwacji.

Kwalifikując chorych do tej niekonwencjonalnej procedury, należy wziąć pod uwagę czynniki niekorzystne prognostycznie (wiek, chemooporność na dotychczasowe schematy konwencjonalne, stan zaawansowania choroby, niska sprawność w skali Karnowsky'go, pozalimfatyczna lokalizacja nawrotu, wysoka aktywność LDH, niepowodzenia leczenia dwóch kolejnych programów chemioterapii konwencjonalnej). Ważnym parametrem wpływającym na końcowe wyniki leczenia jest wykazanie efektywności ratunkowej chemioterapii konwencjonalnej (zdolność do znaczącej redukcji objętości guza) przed wysokodawkową chemioterapią z autotransplantacją krwiotwórczych komórek. Warto jednak zaznaczyć, że istnieje podgrupa chorych opornych na konwencjonalną chemioterapię ratunkową, w której można uzyskać po wysokodawkowej chemioterapii z autotransplantacją krwiotwórczych komórek 10-30% długoletnich przeżyć całkowitych.

Nowe leki cytotoksyczne i immunoterapia: obecnie w ramach prospektywnych badań klinicznych oceniane są następujące leki cytotoksyczne:

- winorelbina – półsyntetyczny alkaloid *Vinca*, pozwalający na uzyskanie odpowiedzi u około 50% chorych ze średnim czasem trwania remisji około 6 miesięcy (głównym działaniem niepożądanym jest neutropenia III i IV stopnia u blisko 70% chorych o bardzo krótkim czasie trwania);
- idarubicyna – półsyntetyczna pochodna daunorubicyny, od której wykazuje większą aktywność przy mniejszym ryzyku objawów kardiotoksyczności w porównaniu z innymi antracyklinami oraz większym ryzyku powikłań hematologicznych i śluzówkowych (obecnie prowadzone są badania II fazy w połączeniu z etopozydem, ifosfamidem i deksametazonem);
- gemcytabina – nowy anytmetabolid pirymidynowy (analog nukleozydowy wywodzący się z deoksycytydyny), strukturalnie podobny do Cytarabiny, ale różniący się wyraźnie farmakokinetyką (analiza etapowa badania II fazy wykazała 39% odpowiedzi, przy czym mielosupresja stanowiła najważniejsze działanie niepożądane).

Immunoterapia znajduje zastosowanie w zwalczaniu przetrwałych komórek nowotworowych (opornych na zastosowane uprzednio intensywne schematy chemioterapii). Prowadzone badania dotyczą możliwości zastosowania immunoterapii biernej (np. przeciwciała monoklonalne specyficznie ukierunkowane na komórki nowotworowe). Ocenie poddawana jest również immunoterapia aktywna przez modulowanie odpowiedzi immunologicznej z użyciem odpowiednio przygotowanych cytokin, szczepionek z komórek nowotworu lub z zastosowaniem terapii genowej.

Komórki chłoniaka Hodgkina stanowią idealną tarczę biologiczną dla leczenia przeciwciałami, ponieważ wykazują ekspresję wielu antygenów powierzchniowych komórki (CD 15, CD 25, CD 30, CD 40, CD 80). Antygeny te obecne są jedynie w bardzo małej proporcji na komórkach zdrowych. Najbardziej zaawansowane badania kliniczne dotyczą chimerycznego przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 (rytuksymab). Ciekawie zapowiadają się również badania nad przeciwciałem monoklonalnym połączonym z radioizotopem technetu (Tc99M – anty-CD30). Promieniowanie cząstkowe beta emitowane przez izotop niszczy dodatkowo komórki nowotworowe przyległe do tych, które stanowią cel dla przeciwciała (efekt podwójnej skuteczności). Planuje się sprzęganie innych izotopów z przeciwciałami monoklonalnymi (np. In111, Y90, Rh186) w ramach radioimmunoterapii w wysokich dawkach z wsparciem autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych.

Prowadzone są badania fazy I i II z poliklonalnym przeciwciałem antyferrytyny znakowanej itrem radioaktywnym (Y90). W ramach aktywnej immunoterapii najbardziej zaawansowane są badania z interleukiną 2, która jest stosowana w celu leczenia podtrzymującego w kombinacji z innymi cytokinami po wysokodawkowej chemioterapii. W leczeniu infekcji wirusowych próbuje się stosować interferon alfa.

Bardzo duże nadzieje łączy się również z terapią genową (np. próby modulacji aktywności komórek T skierowanych na wirusy Epsteina-Barr).

Reasumując obecnie prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem:

- 1) innych cytostatyków – winorelbiny, idarubicyny, gemcytabiny i ifosfamidu;
- 2) przeciwciał monoklonalnych: SGN-35, MDX-60 a także rituksymab;
- 3) przeciwciał monoklonalnych sprzęgniętych z radionuklidem (radioimmunoterapia);

- 4) przeciwciał monoklinalnych sprzęgniętych z cytostatykiem: Brentuksymab – Vedotin;
- 5) inhibitorów apoptozy i modulatorów dróg transkrypcji: inhibitorów acetylazy histonowej (Panobinostat, Vorinostat);
- 6) interleukiny 2;
- 7) lenalidomidu.

Powikłania leczenia: niepożądane następstwa leczenia chorych z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina można podzielić na:

- potencjalnie zagrażające życiu – indukowane nowotwory wtórne (ostre białaczki i chłoniaki nieziarnicze o wysokim stopniu złośliwości oraz nowotwory lite, najczęściej rak piersi, rak płuca, raki przewodu pokarmowego i mięsaki tkanek miękkich) i posocznice bakteryjne po splenektomii lub napromienianiu śledziony;
- poważne – uszkodzenia mięśnia sercowego po radioterapii i antracyklinach, zwłóknienia płuc po radioterapii i bleomycynie, sterylizacja zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży, oportunistyczne infekcje i zaburzenia psychosocjologiczne;
- o mniejszym znaczeniu – niedoczynność tarczycy, przejściowe i odwracalne zaburzenia neurologiczne (np. zespół Lhermita) po napromienianiu techniką płaszczową i przewlekłe zaburzenia czynności limfocytów.

Obserwacja po leczeniu: wczesne wykrycie nawrotu choroby daje duże szanse zastosowania skutecznego leczenia. Z tego względu po leczeniu konieczna jest ścisła obserwacja chorych. Badania kontrolne powinny być prowadzone z następującą częstością:

- pierwszy rok – co 2 miesiące w pierwszym półroczu i następnie co 3 miesiące;
- drugi rok – co 3-4 miesiące;
- trzeci-piąty rok – co 3-6 miesięcy;
- po upływie pięciu lat – co 12 miesięcy.

Bibliografia

1. Connors J: State of the art therapeutics – Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6400.
2. National Comprehensive Cancer Network: Hodgkin's disease. Clinical Practice Guideline In Oncology v. 1 2005.
3. Diehl V i wsp: Hodgkin Lymphoma. W: DeVita VT i wsp (red): Cancer – principles & practice of oncology (wyd 8). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008: 2167.
4. Meder J: Ziarnica złośliwa. W: Krzakowski M (red): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Warszawa: PUO 2004: 381.
5. Mauch MP i wsp: Hodgkin's disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999.
6. Meder J: Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ziarnicy złośliwej. W: Krzakowski M, Siedlecki P (red): Standardy leczenia systemowego nowotworów złośliwych u chorych w Polsce. Warszawa: Grupa Multimedialna Sp. z o.o. 1999.
7. Meder J, Siedlecki P: Ziarnica złośliwa. Zasady postępowania onkologicznego w praktyce ogólnolekarskiej. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 1999.
8. Meder J, Siedlecki P: Ziarnica złośliwa. W: Kułakowski A, Towpik E (red): Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów (wyd 2). Warszawa: Wydawnictwo PFESO 1997.
9. Hoppe RT: Hodgkin Lymphoma. W: Halperin EC, Perez CA, Brandy LW (red): Principles and practice of radiation oncology (wyd 5). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 2008: 1721.
10. Mioduszevska O: Ziarnica złośliwa i chłoniaki złośliwe. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 1991.

XIII. Nowotwory tarczycy i inne wybrane nowotwory układu wydzielania wewnętrznego

Barbara JARZĄB

Nowotwory gruczołów wydzielania wewnętrznego (nowotwory endokrynne) stanowią szczególną grupę ze względu na dwie właściwości: wysoki stopień zróżnicowania większości z nich, co z jednej strony bardzo utrudnia różnicowanie z nowotworami łagodnymi, ale z drugiej strony daje możliwości leczenia celowanego niespotykanego w innych nowotworach, oraz częstą czynność hormonalną. Ponieważ nadmiar hormonu zwykle stanowi poważne zagrożenie dla chorego, stosowane leczenie musi być nakierowane nie tylko na zahamowanie wzrostu nowotworu, ale także hamowanie czynności hormonalnej.

Część nowotworów endokrynnych wykazuje pewne charakterystyczne cechy fenotypowe, wspólne do komórek wykazujących czynność wewnątrzwydzielniczą i komórek nerwowych, dlatego nazywamy je nowotworami neuroendokrynnymi.

Rak tarczycy

Rak tarczycy jest najczęściej rakiem brodawkowym, który cechuje się wolnym wzrostem, stosunkowo częstymi przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i rzadkimi przerzutami odległymi oraz dobrym rokowaniem. Oprócz wariantu klasycznego najczęstszy jest wariant pęcherzykowy (czasem mylnie rozpoznawany jako rak pęcherzykowy). Rzadko występujący wariant wysokokomórkowy ma wyraźnie gorsze rokowanie. Rak pęcherzykowy tarczycy rozpoznawany jest w około 10% przypadków, rzadko daje przerzuty do węzłów chłonnych a częściej rozsiew drogą krwionośną. Różnicowanie między łagodnym gruczolakiem i rakiem pęcherzykowym stanowi dla patologa trudne wyzwanie.

Rak rdzeniasty tarczycy wywodzi się z komórek C, stanowi <5% wszystkich raków, ale w ¼ przypadków jest dziedziczny, dlatego wszyscy chorzy z tym rozpoznaniem wymagają badania DNA w kierunku mutacji RET, a w razie wyniku dodatniego często badań

w kierunku guza chromochłonnego. Sekrecja kalcytoniny przez komórki raka jest ważnym elementem rozpoznania.

Rak anaplastyczny tarczycy występuje rzadko, cechuje się bardzo agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem.

Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku tarczycy zostały zaktualizowane w Polsce w 2010 roku [1] i niniejszy rozdział jest ich streszczeniem.

Diagnostyka i rozpoznanie raka tarczycy

Wczesne rozpoznanie raka tarczycy jest na ogół rozpoznaniem cytologicznym z biopsji cienkoigłowej (BAC) guzka tarczycy i wymaga dobrej strategii planowania BAC na podstawie klinicznych i ultrasonograficznych cech ryzyka złośliwości. Większość wczesnych raków tarczycy nie różni się w swoich cechach klinicznych od guzków łagodnych, rak równie często rozwija się w guzku pojedynczym jak i w wolu wieloguzkowym, nie ma też różnicy w częstości raka w guzkach wyczuwalnych palpacyjnie i ogniskach wykrywanych jedynie w usg. Wielkość guzka przestała być najważniejszym kryterium wyboru miejsca do BAC, obecnie kierujemy się cechami ultrasonograficznymi guzka i wykonujemy badanie w tych zmianach, które cechują się najwyższym ryzykiem złośliwości. Przyjmuje się, że w wolu wieloguzkowym nie jest konieczne wykonanie BAC we wszystkich obserwowanych zmianach, jeżeli w 3-4 najwyższego ryzyka nie stwierdzono raka. BAC nie wykonuje się w zmianach, które mają mniej niż 5 mm w którymkolwiek z wymiarów.

Tabela 13.1. Kliniczne i ultrasonograficzne cechy ryzyka złośliwości guzka tarczycy (na podstawie polskich rekomendacji [1], zmodyfikowane)

Cechy kliniczne:
Przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe (cecha rzadka, ale swoista) ^a Dodatni wywiad rodzinny (dotyczy raka rdzeniastego, rzadko brodawkowego) Ekspozycja na promieniowanie jonizujące w wywiadzie (szczególnie w dzieciństwie) Szybki wzrost guzka, guzek twardy, zróżniety z otoczeniem, >4 cm Pojawienie się guzka przed 20. lub po 60. roku życia
Cechy ultrasonograficzne:
powiększone węzły chłonne o cechach węzła przerzutowego obraz inwazji miejscowej mikrozwapnienia (cecha dość swoista, mało czuła) lita struktura hipoechogeniczna (cecha czuła ale bardzo mało swoista) kształt guzka (nieregularne, zrazikowe granice lub przeważa wymiar tylny-przedni) w doplerze wzmożony chaotyczny przepływ wewnątrz guzka

^a jeżeli w przerzutach nie ma jednoznacznego rozpoznania raka tarczycy, należy pamiętać, że łagodne wole guzkowe są w Polsce częste po 40. roku życia, szczególnie u kobiet.

W niektórych sytuacjach można odstąpić od BAC w związku z małym ryzykiem złośliwości, najistotniejszą z nich jest autonomiczny charakter guzka w scyntygrafii tarczycy (tzw. „guzek gorący”). Rozpoznanie cytologiczne jest możliwe tylko jeżeli w BAC uzyskano materiał reprezentatywny i winno być zakwalifikowane do jednej z kategorii wymienionych w Tabeli 13.2. Biopsji nie powtarza się częściej niż po 3 miesiącach (na ogół po 6-12 miesiącach), chyba że kliniczne podejrzenie złośliwości jest silne. Z zachowaniem tych warunków uzyskanie wyniku łagodnego ma charakter definitywny, a wskazania do ponownej BAC mogą wynikać ze znaczącego klinicznie wzrostu guzka lub pojawienia się nowych cech ryzyka w badaniu usg.

Tabela 13.2. Kategorie rozpoznania cytologicznego w BAC tarczycy a ryzyko złośliwości i wskazania do leczenia operacyjnego (na podstawie polskich rekomendacji [1], zmodyfikowane)

Kategoria rozpoznania w BAC	Ryzyko złośliwości	Wskazania do leczenia operacyjnego	Postępowanie
Biopsja nie-diagnostyczna	5 -10%?	Nie, chyba że kliniczne ryzyko złośliwości wysokie	Konieczne powtórzenie BAC drugi raz za 3-6 miesięcy. Po dwóch biopsjach niediagnostycznych wskazana decyzja co do wyboru między leczeniem operacyjnym (postępowanie rekomendowane przy obecności klinicznych cech ryzyka) a dalszą obserwacją
Zmiana łagodna	<1%	Nie	Powtórna BAC, o ile jakość pierwszej jest satysfakcjonująca, wskazana tylko jeśli kliniczne podejrzenie złośliwości jest bardzo silne
Zmiana pęcherzykowa bliżej nieokreślona	5%		Konieczna kolejna BAC w odstępie czasowym 3-12 miesięcy
Podejrzenie nowotworu pęcherzykowego	5%	W guzach scyntygraficznie autonomicznych ryzyko ujawnienia raka b. małe. Jeżeli nie obserwuje się autonomii guza, leczenie operacyjne bezwzględnie wskazane w guzach >3-4 cm, w guzach mniejszych wybór między leczeniem zachowawczym a operacją przesuwają się tym bardziej w kierunku leczenia zachowawczego im mniejszy rozmiar guza i im mniej innych czynników ryzyka. Zawsze wycięcie płata i cieśni, zakres operacji drugiego płata ze wskazań indywidualnych	Przed leczeniem konieczne potwierdzenie rozpoznania przez drugiego patologa
Podejrzenie nowotworu oksyfilnego	20%	Leczenie operacyjne w guzach >1 cm	Jw.
Podejrzenie złośliwości	30-50%	Leczenie operacyjne, zakres leczenia często wymaga badań dodatkowych (kolejna BAC, badanie śródoperacyjne)	Jw.
Nowotwór złośliwy	>95%	Leczenie operacyjne – całkowite wycięcie tarczycy, w razie wskazań odpowiedni zakres limfadenektomii	Jw.

Leczenie operacyjne

W wszystkich przypadkach rozpoznanych przedoperacyjnie wskazane jest całkowite wycięcie tarczycy, a u nosicieli mutacji RET prowadzącej do raka rdzeniastego profilaktyczne wycięcie tarczycy. Zakres operacji węzłowej zależy od zaawansowania i typu histologicznego. W rakach zróżnicowanych i raku rdzeniastym rutynowo stosuje się limfadenektomię przedziału centralnego szyi, od której można odstąpić w przypadkach o najmniejszym za-

awansowaniu (jeżeli ognisko pierwotne <1 cm, w operacji profilaktycznej). Wskazania do zmodyfikowanej limfadenektomii bocznej pojawiają się przy rozpoznaniu przerzutów lub ich podejrzeniu wynikającym z powiększenia węzłów chłonnych szyjnych.

Leczenie jodem promieniotwórczym

Adjuwantowe podanie jodu radioaktywnego, stosowane w rakach brodawkowatych o średnicy guza >1 cm i rakach pęcherzykowych, jest najważniejszą metodą leczenia uzupełniającego. Pozwala ono z jednej strony rozpoznać i leczyć chorobę resztkową – przede wszystkim mikrorozsiew raka, z drugiej strony niszczy pozostałości normalnej tarczycy, co znacząco ułatwia dalsze monitorowanie choroby i wczesne rozpoznanie jej nawrotu. Na ogół podaje się 60-100 mCi, nie mniej niż 30 mCi jodu ^{131}I , po stymulacji jodochwytności przed podaniem rekombinowanego TSH (Thyrogen®) lub (mniej optymalnie) przez kilkutygodniową przerwę w stosowaniu L-tyroksyny. Po kilku dniach konieczne jest wykonanie scyntygrafii poterapeutycznej całego ciała, które razem z wynikiem pooperacyjnego badania histopatologicznego, pozwala na ostateczne ustalenie zaawansowania wyjściowego, przez rozpoznanie jodochwytnych mikroprzerzutów raka, i ma znaczenie rokownicze. Jeżeli nie obserwuje się patologicznych ognisk jodochwytnych poza łożą wyciętej tarczycy, a stężenie stymulowanej tyreoglobuliny nie przekracza 1-2 ng/ml i nie ma innych sygnałów przetrwałej choroby nowotworowej, wysoko ocenia się skuteczność przeprowadzonego całkowitego wycięcia tarczycy, a rokowanie jest bardzo dobre. Stwierdzenie niewielkich ilości tyreoglobuliny we krwi nie przesądza jeszcze o nieskutecznym leczeniu, ale wymaga monitorowania ultrasonograficznego szyi i kontroli w warunkach stymulacji TSH za ok. 12 miesięcy. Natomiast jeżeli przekracza wyraźnie 10 ng/ml, jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

Rozpoznanie jodochwytnych przerzutów odległych stanowi wskazanie do dalszego leczenia izotopowego. W przerzutach mniejszych od 1 cm szansa remisji wynosi ok. 85% i jest większa u chorych poniżej 45. roku życia w chwili rozpoznania, szczególnie dobrze reagują na leczenie dzieci z mikrorozsiewem do płuc. W makroprzerzutach, szczególnie u starszych chorych, leczenie ma charakter paliatywny. Rokowanie w przypadku przerzutów do kości jest gorsze niż u chorych z przerzutami do płuc. Leczenie powtarza się co 6-12 miesięcy stosując jednorazowo aktywności 100-200 mCi ^{131}I (3,7-7,4 GBq). Po uzyskaniu skumulowanej aktywności 500 mCi (17,5 GBq) dalsze leczenie na ogół nie zwiększy odpowiedzi i wskazane jest tylko paliatywnie.

Teleradioterapia

W rakach zróżnicowanych i raku rdzeniastym operowanych radykalnie na ogół nie ma wskazań do teleradioterapii uzupełniającej. Teleradioterapia na obszar szyi i śródpiersia jest wskazana w niezróżnicowanym/anaplastycznym raku tarczycy oraz po operacji nieradykalnej miejscowo w innych typach raka. Zasady radioterapii paliatywnej przerzutów nie odbiegają od zasad ogólnych.

Leczenie farmakologiczne

Leczenie L-tyroksyną jest w rakach zróżnicowanych nie tylko substytucją brakujących hormonów tarczycy, ale przez redukcję stężenia TSH, odgrywa rolę w zapobieganiu wznowcy nowotworu lub w stabilizacji choroby rozsianej. Dawkę leku dobiera się indywidualnie na podstawie

badania stężenia TSH po 6 tygodniach jego stosowania. W aktywnej chorobie nowotworowej stężenie TSH powinno być niższe od 0,1 jm/l przy prawidłowym stężeniu FT3. Stężenia FT4 nie należy oznaczać gdyż jest niemiarodajne. U chorych w remisji docelowe stężenie TSH może zawierać się w zakresie 0,1-0,4 jm/l, a u chorych niskiego ryzyka nawrotu może być wyższe, ale nie powinno przekraczać 2 jm/l. W innych typach raka tarczycy leczenie L-tyroksyną ma wyłącznie charakter substytucyjny, a stężenie TSH powinno u nich mieścić się w zakresie 0,5-2,0 jm/l.

U chorych z nieoperacyjnym rakiem brodawkowatym, pęcherzykowym i rdzeniastym chemioterapia nie odgrywa żadnej roli i nie powinna być stosowana. Trwają obecnie badania III fazy z inhibitorami kinaz tyrozynowych, które jak wykazano dotychczas, przedłużają czas do progresji zarówno w raku rdzeniastym, jak i w rakach zróżnicowanych opornych na działanie jodu promieniotwórczego. Dlatego chorzy na zaawansowanego raka tarczycy powinni być obecnie leczeni w ramach kontrolowanych badań klinicznych, co dotyczy także raka anaplastycznego.

Monitorowanie raka tarczycy

Podstawą monitorowania pooperacyjnego jest w raku tarczycy badanie usg szyi, skojarzone w rakach zróżnicowanych z oznaczaniem tyreoglobuliny we krwi, a w raku rdzeniastym z oznaczaniem kalcytoniny i ewentualnie CEA.

Stężenie tyreoglobuliny powinno być <1 ng/ml i jest wiarygodne tylko wtedy, jeśli oznaczane równolegle przeciwciała przeciwtyreoglobulinowe są nieobecne. Wzrost stężenia tyreoglobuliny jest wskazaniem do badań lokalizacyjnych – wykonuje się wówczas częstsze badania usg, scyntyografię całego ciała ¹³¹I, a także TK klatki piersiowej i ew. innych okolic ciała, scyntyografię kośćca, wreszcie badanie PET-TK, przestrzegając podanej kolejności (najistotniejsze jest wykonanie scyntyografii całego ciała ¹³¹I przed badaniami TK z kontrastem).

Stężenie kalcytoniny jest bardzo czułym markerem przebiegu raka rdzeniastego tarczycy. Pooperacyjna normalizacja kalcytoniny jest dowodem radykalności leczenia operacyjnego, a przy narastaniu jej stężenia przerzutów należy szukać przede wszystkim w węzłach chłonnych szyi i śródpiersia oraz w wątrobie. Często mamy jednak do czynienia z pozornie bezobjawową hiperkalcytoninemią wynikającą na ogół z mikrorozsiewu do wątroby. FDG-PET-TK na ogół nie jest przydatne przy lokalizacji źródła kalcytoniny. Wyznaczenie okresu podwojenia stężenia kalcytoniny ma znaczenie rokownicze. Jeżeli okres ten przekracza 2 lata, rokowanie jest lepsze niż przy szybszym narastaniu.

Rokowanie

W raku brodawkowatym tarczycy 95% chorych przeżywa 10 lat, w raku pęcherzykowym około 90%, w raku rdzeniastym 80-90%. W raku anaplastycznym większość chorych nie przeżywa roku.

Nowotwory neuroendokrynne

Raki neuroendokrynne rozwijają się z rozproszonych komórek neuroendokrynnych, które fizjologicznie produkują różne peptydy i aminy biogenne o działaniu parakrynnym i endokrynnym – te ostatnie są hormonami regulującymi współdziałanie narządów obwodowych i układu nerwowego (neurohormony). Różnicowanie histopatologiczne między guzami łagodnymi a wysoko zróżnicowanymi rakami jest bardzo trudne, niekiedy możliwe dopiero na podstawie obecności przerzutów. Około 60% z nich stanowią łagodne i złośliwe

nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego, najczęściej guzy trzustki lub guzy żołądka, jelita cienkiego, grubego i odbytnicy, w ponad połowie rakowiaki wywodzące się z komórek srebrosłonnych jelita mających zdolność produkcji serotoniny, pozostałe guzy wywodzą się z innych typów komórek. Około 30% stanowią łagodne i złośliwe guzy neuroendokrynne płuc. Rzadkie lokalizacje to m.in. raki przytarczyc czy złośliwe guzy chromochłonne. Rak przysadki jest najrzadszy z nich. Wiele guzów nie wykazuje żadnej czynności hormonalnej, w innych objawy nadmiaru hormonów dominują już w niewielkich guzach albo pojawiają się przy rozsiewie raka do wątroby, kiedy czynne biologicznie aminy dostają się bezpośrednio do krążenia z ominięciem układu wrotnego. Stosunkowo niewielka część guzów neuroendokrynnych rozwija się na podłożu dziedzicznych zespołów nowotworowych – zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN1, w tym łagodne i złośliwe guzy neuroendokrynne trzustki, łagodne gruczolaki przytarczyc i przysadki) i typu 2 (MEN2, rak rdzeniasty tarczycy jest de facto rakiem neuroendokrynnym, któremu towarzyszą w tym zespole łagodne guzy chromochłonne nadnerczy) lub zespołu przyzwojaków i guzów chromochłonnych (PGL) czy nerwiakowłókniakowatości typu 1 (NF1).

Rozpoznanie

Rozpoznanie wczesne, na etapie stosunkowo niewielkiego guza, wynika często albo z jego czynności hormonalnej i obecności swoistych objawów albo z diagnostyki endoskopowej (guzy neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy oraz odbytnicy). Stosunkowo często rozpoznanie stawiane jest jednak na etapie rozsiewu, głównie do wątroby, a lokalizacja guza pierwotnego stanowi, ze względu na jego niewielkie rozmiary, duże wyzwanie. Dlatego około 20% guzów neuroendokrynnych stanowią przypadki, w których lokalizacja guza pierwotnego nie została zidentyfikowana. Znaczą pomoc w wykryciu ogniska pierwotnego i ocenie zaawansowania guzów neuroendokrynnych stanowi scyntygrafia receptorowa całego ciała, wykonywana dawniej za pomocą analogów somatostatyny znakowanych indym promieniotwórczym (Octreoscan®) a ostatnio technetem (Tektrotyd). Najwyższą czułość i rozdzielczość uzyskuje się jednak wykonując receptorowe badanie PET-TK z użyciem analogu znakowanego galem-67.

Klasyfikacja histopatologiczna WHO dotyczy osobno guzów układu pokarmowego (GEP-NET) i osobno guzów płuc i grasicy, chociaż biologia tych nowotworów i ich obraz mikroskopowy są podobne (Tabela 13.3). Klasyfikacja guzów neuroendokrynnych płuc nadal utrzymuje stare nazewnictwo. Dla guzów układu pokarmowego już klasyfikacja WHO z 2000 roku odeszła od dawnego nazewnictwa rakowiaka typowego i atypowego, rezerwując określenie „guz neuroendokrynnny” dla guzów łagodnych lub o niepewnym potencjale, a „rak neuroendokrynnny” dla nowotworów wysoko zróżnicowanych. Aktualna modyfikacja tej klasyfikacji z roku 2010 przeszuwa nazwę „rak neuroendokrynnny” dla nowotworów G3 (dawniej określanych jako nisko zróżnicowane raki neuroendokrynne) a nazwę „nowotwór neuroendokrynnny” (G1 i G2) dla guzów o wysokim i pośrednim stopniu różnicowania (dojrzałości). Klasyfikacja ta w większym stopniu niż poprzednia akceptuje fakt, że także bardzo wysoko zróżnicowane guzy, o niskim indeksie Ki67, nawet niższym od 1-3%, mogą być nowotworami złośliwymi wymagającymi ukierunkowanego leczenia. Należy podkreślić, że w rozpoznaniu patolog powinien podać obydwie informacje: stopień zróżnicowania (który uwzględnia więcej kryteriów niż tylko indeks proliferacyjny) i indeks Ki67 lub indeks mitotyczny.

Tabela 13.3. Klasyfikacja guzów neuroendokrynnych w zależności od stopnia zróżnicowania (grading), według Klimstry i wsp. 2010, zmodyfikowane.

Kategoria	Stopień zróżnicowania	Indeks Ki-67	Guz neuroendokrynnego układu pokarmowego (GEP-NET)		Guzy płuca i grasicy
Źródło klasyfikacji			WHO 2010	WHO 2000 (już nieaktualna)	WHO 2004
I	G1 (<i>Low grade</i>)	<3%	Nowotwór neuroendokrynnny G1	<i>Guz neuroendokrynnny</i>	Rakowiak
II	G2 (<i>Intermediate grade</i>)	3-20%	Nowotwór neuroendokrynnny G2	(<i>Wysokozróżnicowany</i>) <i>rak neuroendokrynnny</i>	Rakowiak atypowy
III	G3 (<i>High grade</i>)	>20%	Rak neuroendokrynnny G3	Niskozróżnicowany rak neuroendokrynnny	Wielkomórkowy rak neuroendokrynnny
IV	G3			<i>Rak mieszany</i>	Drobnomórkowy rak płuc
Stosowane kryterium			Mitozy lub indeks Ki67	Mitozy lub indeks Ki67	Mitozy i obecność martwicy

Leczenie operacyjne i inne interwencje zabiegowe

Leczenie guzów neuroendokrynnych jest nakierowane na różne cele w zależności od ich stopnia zróżnicowania, zaawansowania i czynności hormonalnej oraz lokalizacji. Często interwencja chirurgiczna połączona jest z poszukiwaniem guza. Wycięcie guza może być przeprowadzone endoskopowo lub operacyjnie, resekcja może mieć charakter radykalny lub paliatywny, częste są operacje omijające i metastazektomie lub termo- i radioabłacja. Stosunkowo często stosuje się embolizację lub chemoembolizację przerzutów. Ze względu na stosunkowo częste rozpoznanie w stadium rozsiewu do wątroby w wybranych przypadkach rozważa się przeszczep wątroby.

Leczenie z zastosowaniem energii jonizującej

Teleradioterapia odgrywa stosunkowo niewielką rolę w leczeniu guzów neuroendokrynnych, najczęściej jako terapia paliatywna przerzutów do kości lub tkanek miękkich. Ze względu na obecność specyficznych białek błonowych, w terapii złośliwych nowotworów wysoko zróżnicowanych (G1-2) stosunkowo dużą rolę odgrywa terapia radioizotopowa z dożylnym zastosowaniem ligandów receptorów somatostatynowych znakowanych itrem-90 lub lutetem-177 (nowotwory neuroendokrynnego układu pokarmowego i płuc), która daje do 30% częściowych odpowiedzi guza a stabilizację choroby u dalszych 35-40% chorych na okres do kilku lat. Warunkiem dla tej terapii jest wykazanie wystarczającej ekspresji receptorów somatostatynowych w scyntygrafii receptorowej. W złośliwych guzach chromochłonnych stosuje się terapię ¹³¹I na nośniku MIBG.

Chemioterapia

Chemioterapia nie jest uważana za leczenie pierwszej linii dla dobrze zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych i znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu nowotworów nisko zróżnicowanych, G3. Zazwyczaj poleca się wówczas kojarzenie eto-

pozydu z cisplatyną, po którym można oczekiwać 40-60% odpowiedzi obiektywnych. Po podaniu temolozomidu, samego lub w skojarzeniu z talidomidem, bewacizumabem lub kapecytabiną, odsetek odpowiedzi wahał się w tych rakach między 14% a 60%. Skojarzenie temolozomidu z kapecytabiną i bewacizumabem w rakach G3 z indeksem Ki67 >50% jest obecnie przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych.

W złośliwych wysoko zróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych w stadium rozsiewu efekt chemioterapii zależy od lokalizacji guza – jest większy w guzach płuc niż układu pokarmowego, a także od stopnia zróżnicowania. W układzie pokarmowym, w złośliwych nowotworach neuroendokrynnych szansa odpowiedzi obiektywnej jest największa w guzach trzustki. Stosuje się tu w terapii skojarzonej streptozocynę, 5-fluorouracyl i doksorubicynę z 39% częściową odpowiedzią o medianie czasu trwania 9 miesięcy. U chorych ze zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi jelit leczenie cytotoksyczne jest dwukrotnie mniej skuteczne (<25% częściowych odpowiedzi) i zazwyczaj uważane jest za niecelowe – w niedawno opublikowanym badaniu Sun i wsp. obserwowali w leczeniu rozsiewu rakowiaka ze środkowej części cewki pokarmowej zaledwie 16% odpowiedzi po podaniu doksorubicyny+5-FU lub streptozotocyny+5-FU lub dakarbazyny i tylko 4,8 miesiąca czasu wolnego od progresji.

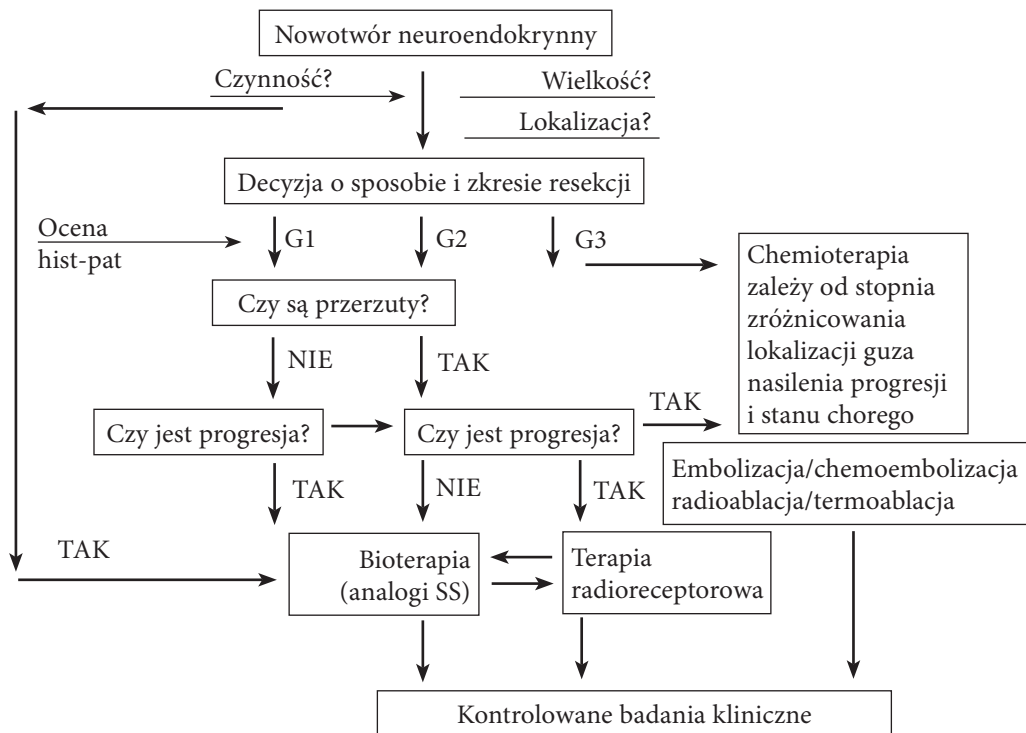
Terapia celowana i bioterapia

Jak już wspomniano powyżej, nowotwory neuroendokrynnne wykazują bardzo często ekspresję receptorów somatostatynowych, w związku z czym mogą odpowiadać na leczenie długo działającymi analogami somatostatyny (oktreotyd LAR, lanreotyd autogel) zarówno zahamowaniem sekrecji hormonów jak i zahamowaniem wzrostu i/lub apoptozą. Wskazania do stosowania tych leków w guzach hormonalnie czynnych – np. w guzach gastrynowych, wydzielających VIP czy w zespole rakowiaka z nadprodukcją serotoniny i innych substancji czynnych – są bardzo dobrze udokumentowane i refundowane. Dyskusja dotycząca wskazań w guzach hormonalnie nieczynnych jest bardzo aktywna, do niedawna stosowano je tylko wobec progresji guza, ale ostatnio opublikowane badanie PROMID udowodniło ich wpływ na przedłużenie czasu do progresji z 6 do 14 miesięcy w złośliwych guzach układu pokarmowego wywodzących się z jelit, niezależnie od czynności guza. Wskazanie to jest także refundowane. Analogi somatostatyny są wskazane przede wszystkim w tych złośliwych nowotworach neuroendokrynnych, które ze względu na niski indeks Ki67 zostały zaliczone do stopnia G1.

Interferon alfa został wprowadzony do terapii rozsianych nowotworów neuroendokrynnych już dawno i jest w części krajów (ale nie w Polsce) refundowany, niemniej doniesienia na temat jego skuteczności są w piśmiennictwie sprzeczne i szerzej stosowany jest prawie wyłącznie w krajach skandynawskich.

Nowe kierunki badań obejmują zarówno stosowanie nowych analogów somatostatyny o szerszym spektrum działania (pasireotyd), jak i nowe leki celowane. Najwięcej zainteresowania, ze względu na obiecujące wyniki dotychczasowych badań, budzi ewerolimus jako inhibitor mTOR.

Ryc. 13.1. Algorytm terapii w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego i płuc



Rak kory nadnerczy

Rak kory nadnerczy występuje z częstością $1-2 \times 10^{-6}$, z dwoma szczytami zachorowań, jednym w okresie dziecięcym, drugim u osób dorosłych około 40.-50. roku życia. W około 60% przypadków jest rakiem hormonalnie czynnym i daje objawy ciężkiego, szybko narastającego zespołu Cushinga, często z wirylizacją. Stosunkowo często daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc i wątroby. Rokowanie jest złe, nawrót dotyczy nawet 85% chorych operowanych radykalnie, przeżycie 5-letnie wynosi 9% po resekcji R1 i 49% po resekcji radykalnej.

Diagnostyka i rozpoznanie

Wczesne podejrzenie raka w guzie kory nadnerczy można powziąć, jeżeli guz jest guzem o gęstości ponad 20 j. Hounsfielda w badaniu TK. Jeżeli guz ma ponad 5 cm średnicy, podejrzenie to weryfikowane jest operacyjnie, w guzach mniejszych dalszy wzrost guza stanowi wskazanie do operacji. Takie podejrzenie nie powinno być weryfikowane biopsją cienkoigłową ze względu na ryzyko rozsiewu.

Leczenie operacyjne i radioterapia

Przed operacją raka czynnego hormonalnie konieczne jest skuteczne zahamowanie wzmożonej steroidogenezy. Leczenie operacyjne polega na wycięciu guza „en bloc” razem z otoczeniem, jeżeli jest naciezione (także fragmentami dużych naczyń). Także resekcja niera-

dykalna poprawia rokowanie. Radioterapia, do niedawna uważana za nieskuteczną, znajduje coraz częściej zastosowanie jako radioterapia uzupełniająca, szczególnie jeżeli resekcja była oceniona jako R1. W radioterapii paliatywnej odpowiedź obserwowano u 57% chorych.

Chemioterapia

Cytostatykiem swoistym dla raka kory nadnerczy jest mitotan (p, p-DDD), który działa cytotoksycznie na komórki warstwy pasmowej i mniejszym stopniu siatkowatej. Leczenie mitotaniem wskazane jest we wszystkich przypadkach czynnego hormonalnie raka kory nadnerczy. Wskazania do leczenia uzupełniającego po radykalnej operacji są obecnie przedmiotem europejskiego kontrolowanego badania klinicznego, niemniej w wielu krajach, w tym także w Polsce, takie leczenie stosowane jest rutynowo już od dłuższego czasu. Wskazania do terapii czynnej choroby nowotworowej są jednoznaczne i dotyczą zarówno chorych z czynnym jak i nieczynnym hormonalnie rakiem. Zazwyczaj podaje się 4-6 g/dobę kontrolując stężenie leku we krwi – stężenie terapeutyczne powinno zawierać się między 14 a 20 mg/l. Objawy niepożądane są częste – oprócz objawów ze strony układu krwionośnego (leukopenia) i pokarmowego: nudności, wymiotów, braku apetytu i biegunki, hipertriglicerydemii i hipercholesterolemii, obserwuje się znaczną dysfunkcję OUN (senność, zaburzenia pamięci, zawroty głowy, depresję, drżenia, objawy ataksji i itp.). Ze względu na indukcję enzymów wątrobowych dochodzi do przyspieszenia metabolizmu glikokortykoidów podawanych dla wyrównania niedoczynności kory nadnerczy, zarówno pooperacyjnej jak i spowodowanej działaniem mitotanu. Dlatego dawki hydrokortyzonu czy prednizonu muszą być wyższe.

Obecnie jest oczywiste, że w razie rozsiewu choroby nowotworowej nie można poprzestać na samej terapii mitotaniem. W najbliższym czasie można oczekiwać publikacji europejskiego badania klinicznego FIRM-ACT, w którym porównano skuteczność terapii cisplatyną, etopozydem i doksorubicyną w jednym ramieniu ze streptozotocyną w drugim, przy stosowaniu mitotanu w obydwu ramionach.

Bibliografia

1. Jarzab, B., Sporny, S., Lange, D., Włoch, J., Lewiński, A.: Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie. *Endokrynologia Polska*, 2010, nr 5, s. 518-568.
2. Cooper, DS., Doherty, GM., Haugen, BR., Kloos, RT., Lee, SL., Mandel, SJ., Mazzaferri, EL., McIver, B., Pacini, F., Schlumberger, M., Sherman, SI., Steward, DL., Tuttle, RM.: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009; nr 19, s. 1167-214.
3. Kloos, RT., Eng, C., Evans, DB., Francis, GL., Gagel, RF., Gharib, H., Moley, JF., Pacini, F., Ringel, MD., Schlumberger, M., Wells, SA. Jr.: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2009, nr 19, s. 565-612.
4. Klimstra, DS., Modlin, IR., Coppola, D., Lloyd, RV., Suster, S.: The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*, 2010, nr 39(6), s. 707-12.
5. Oberg, K.: Neuroendocrine tumours. W: Belkacemi, Y., Mirimanoff, RO., Ozsahin M.: Management of rare adult tumours. Nowy Jork/Heidelberg, 2010.

6. Jarząb, B., Hankiewicz-Junak, D.: Nowoczesne zasady postępowania w świetle rekomendacji Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych. *Endokrynologia Polska*, 2009, nr 5, s. 51-58.
7. Starzyńska, T., Szablowski, A., Kos-Kudła, B., Królicki, L., Kunikowska, J., Nasierowska-Guttmejer, A., Rudzki, S., Zgliczyński, W. oraz Pozostali Uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Neuroendocrine tumors of the colon – management guidelines (recommended by The Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endokrynologia Polska*, 2008, nr 59(1), s. 97-104.
8. Bolanowski, M., Jarząb, B., Handkiewicz-Junak, D., Jeziorski, A., Kos-Kudła, B., Zającki, W. oraz Pozostali Uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Neuroendocrine tumors of the small intestine and the appendix – management guidelines (recommended by The Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endokrynologia Polska*, 2008, nr 59(1), s. 87-96.
9. Kos-Kudła, B., Bolanowski, M., Hubalewska-Dydejczyk, A., Krzakowski, M., Marek, B., Nasierowska-Guttmejer, A., Lampe, P., Dworczak, K. oraz Pozostali Uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Pancreatic endocrine tumors – management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endokrynologia Polska*, 2008, nr 59(1), s. 68-86.
10. Rydzewska, G., Cichocki, A., Cwikła, J., Kos-Kudła, B., Krzyżanowska-Świniarska, B., Nasierowska-Guttmejer, A., Szablowski, A., Tomaszewska, RA. oraz Pozostali Uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Endocrine tumors of the stomach and duodenum (including gastrinoma) – management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endokrynologia Polska*, 2008, nr 59(1), s. 57-67.
11. Kos-Kudła, B., Bolanowski, M., Handkiewicz-Junak, D., Jarząb, B., Królicki, L., Krzakowski, M., Kunikowska, J., Nasierowska-Guttmejer, A., Nowak, A., Rydzewska, G., Starzyńska, T., Szablowski, A. oraz Pozostali Uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastrointestinal neuroendocrine tumors (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumors). *Endokrynologia Polska*, 2008, nr 59(1), s. 41-56.
12. van Ditzhuijsen, CIM., van de Weijer, R., Haak, HR.: Adrenocortical carcinoma. *The Netherlands Journal of Medicine*, nr 2(65), s. 55-59.

XIV. Leczenie chorób nowotworowych w ciąży

Maryna RUBACH

Epidemiologia

Występowanie chorób nowotworowych u kobiet w ciąży nie jest zjawiskiem częstym. Około 0,1% wszystkich nowotworów współlistnieje z ciążą. W Stanach Zjednoczonych rocznie notuje się ogółem 3500 takich przypadków, co stanowi 1/1000 ciąż. Z uwagi na coraz późniejszy wiek kobiet zachodzących w ciążę, problem ten będzie w przyszłości narastał. Do najczęściej występujących nowotworów u kobiet w ciąży należą: rak piersi (1/3000-10 000 ciąż), rak szyjki macicy (1/2000 – 10 000 ciąż), chłoniaki, a przede wszystkim ziarnica złośliwa (1/1000 – 6000 ciąż), czerniak złośliwy (1/1000 – 10 000 ciąż) oraz rzadziej rak jajnika (1/17 000 – 38 000 ciąż), rak jelita grubego (1/13 000 ciąż) białaczki (1/75 000 – 100 000 ciąż) i rak tarczycy.

Diagnozowanie i leczenie chorych na nowotwory w ciąży jest bardzo trudne, ponieważ dotyczy dwóch osób: matki i płodu. W związku z tym onkolodzy i ginekolodzy są zmuszeni do zastosowania optymalnego leczenia matki z jednoczesnym zachowaniem prawidłowego rozwoju płodu. Ażeby móc temu sprostać należy przestrzegać pewnych zasad:

1. optymalnie leczyć nowotwór i ratować życie matki,
2. prowadzić chemioterapię jedynie w przypadku chemiowrażliwych i chemiowyleczalnych nowotworów,
3. dążyć do maksymalnej ochrony płodu,
4. dążyć do zachowania zdolności rozrodczych matki w przyszłości.

Bezpieczeństwo badań diagnostycznych

Badania radiologiczne w ciąży mogą być wykonywane jeśli jednorazowa dawka promieni jonizujących nie przekracza 5 radów. Przy tej dawce promieni nie obserwowano wzrostu poronień ani zaburzeń rozwoju płodu. W związku z tym badania radiologiczne jamy brzusznej, badania komputerowe oraz badania izotopowe są w ciąży przeciwwskazane. Można natomiast

wykonać badanie radiologiczne płuc, wszelkie badania ultrasonograficzne oraz badanie mammograficzne, chociaż jego wartość w ciąży jest ograniczona. W pewnych uzasadnionych sytuacjach wykonuje się również badania rezonansowe, które uważa się za dość bezpieczne, ale dopiero w II i III trymestrze ciąży i najlepiej bez gadoliny. Okazało się w badaniach na zwierzętach, że gadolina przechodzi przez łożysko i może powodować uszkodzenia płodu.

Bezpieczeństwo stosowania chemioterapii w ciąży

Niemal wszystkie cytostatyki przechodzą przez łożysko zgodnie z zasadami transportu przez błony biologiczne, więc ilość leku, która dociera do płodu jest funkcją koncentracji wolnego leku dostarczonego do płodu w jednostce czasu. Dlatego dawka leku, droga jego podania i czas trwania leczenia mają zasadniczy wpływ na płód. Bardzo ważna jest również charakterystyka biofizyczna leków cytostycznych – leki zbudowane z małych cząsteczek, dobrze rozpuszczalne w lipidach oraz o gorszym stopniu wiązania się z białkami łatwiej przechodzą przez łożysko i tym samym łatwiej uszkadzają płód. Jednak najważniejszym czynnikiem ryzyka związanym z teratogennym działaniem cytostatyków jest okres ciąży, w którym te leki zostały zastosowane. Większość uszkodzeń płodów opisywano w okresie embrio- i organogenezy, a więc do 60 dnia ciąży. Ogólnie uważa się, że najniebezpieczniejszym okresem ciąży, w którym chemioterapii nie powinno się stosować jest I trymestr. Po podaniu cytostatyków w ciąży, głównie w pierwszym trymestrze, obserwowano około 20% uszkodzeń płodu, w 40% występowała niska waga urodzeniowa, a w 33% obserwowano pancytopenię. Stosując chemioterapię w ciąży wyróżniamy wczesne i późne objawy niepożądane związane z tym leczeniem.

Wczesne objawy niepożądane:

- a. spontaniczne poronienia
- b. uszkodzenia narządów
- c. przedwczesny poród
- d. niska waga urodzeniowa

Późne objawy niepożądane:

- a. niepłodność
- b. opóźnienia w rozwoju fizycznym i psychicznym
- c. nowotworzenie
- d. mutacje
- e. wpływ teratogeny na następną generację.

Do leków najbardziej teratogennych zaliczamy antymetabolity i leki z grupy alkilujących. Stosując w I trymestrze ciąży antymetabolity obserwowano aż 20% uszkodzeń płodów, a po zastosowaniu w tym czasie leków z grupy alkilujących odpowiednio 14%. Wśród antymetabolitów najbardziej szkodliwe są aminopteryna i metotrexat, a w grupie alkilatów chlorambucil, chlormetyna i cyklofosfamid. Jednak ryzyko uszkodzeń spowodowanych cyklofosfamidem jest wyraźnie mniejsze niż dwóch wymienionych wcześniej cytostatyków.

W dostępnej literaturze brak jest danych o szkodliwości dla płodu pochodnych alkaloidów vinca i antybiotyków przeciwnowotworowych. Te dwie grupy cytostatyków są zbudowane z dużych cząsteczek i prawdopodobnie dlatego trudniej przechodzą przez łożysko. Cis-platyna i jej pochodne powodują pewne opóźnienia w rozwoju płodu, a także zanotowano jeden przy-

padek niedosłyszenia u dziecka, które w okresie płodowym było narażone na lek z tej grupy. Etopozyd natomiast może być odpowiedzialny za spowodowanie pancytopenii u płodów i noworodków. Na temat stosowania taksoidów w ciąży jest obecnie kilkanaście doniesień w literaturze, które mówią o braku szkodliwego wpływu na płód zarówno docetaxelu jak i paklitakselu stosowanego w II i III trymestrze ciąży u chorych na raka piersi i raka jajnika.

Jeśli planujemy wcześniejsze rozwiązanie ciąży staramy się odczekać 2-4 tygodnie od ostatniej chemioterapii aby szpik matki i płodu powrócił do normy.

Karmienie piersią kobiet leczonych chemicznie jest przeciwwskazane, ponieważ cytostatyki przedostają się do mleka matki.

Bezpieczeństwo stosowania radioterapii w ciąży

Radioterapia, podobnie jak chemioterapia również jest metodą powodującą uszkodzenia płodów jeśli jest stosowana u kobiet w ciąży.

Najczęstszymi objawami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem radioterapii w ciąży są:

- a. uszkodzenia letalne
- b. poronienia
- c. uszkodzenia narządów
- d. zahamowanie rozwoju fizycznego i psychicznego płodu
- e. nowotworzenie.

Biologiczny efekt napromieniania zależy od:

- a. okresu ciąży, w którym leczenie stosujemy
- b. dawki promieniowania
- c. wielkości pola napromienianego
- d. odległości pola napromienianego od płodu.

Całkowita, dopuszczalna dawka promieniowania na płód wynosi 5-10 radów.

Radioterapii w ciąży staramy się unikać. Jeśli jest ona konieczna (np. we wcześnie zaawansowanej ziarnicy złośliwej) stosujemy ją zachowując wszelkie reguły ostrożności. Należy stosować:

- a. osłony na płód
- b. monitorować dawkę podaną na płód
- c. unikać leczenia w I i III trymestrze ciąży.

Nie stosujemy radioterapii w I trymestrze ciąży z uwagi na okres embrio- i organogenezy, a w III trymestrze ciąży ze względu na wielkość płodu i związaną z tym trudność wykonania osłon.

Chemioterapia w nowotworach najczęściej występujących u kobiet w ciąży

Rak piersi

Rak piersi w ciąży to ten, który jest rozpoznawany w ciąży lub w ciągu roku po porodzie. Występuje on 1/3000 – 10 000 ciąż, a około 3% wszystkich raków piersi współwystępuje z ciążą. Średnia wieku chorych na raka piersi w ciąży, opisywanych w literaturze, wynosi 33 lata (23 – 47 lat). Częściej również obserwowano występowanie raka piersi współistniejącego z ciążą u nosicielek genu BRCA1/2.

Z powodu fizjologicznych zmian w piersiach spowodowanych ciążą (przede wszystkim powiększenie) diagnostyka raka piersi w tym stanie jest utrudniona i bardzo często opóźniona nawet o kilka miesięcy – średnio o 5 miesięcy. Jednak w dalszym ciągu około 60% chorych jest w ciąży diagnozowanych w I i II stopniu zaawansowania. Czułość badania mammograficznego w ciąży jest bardzo niska i wynosi zaledwie 68%. Natomiast dokładniejszym i bezpieczniejszym badaniem piersi u kobiet w ciąży jest ultrasonografia, której czułość wynosi około 93%. Puncja cienkoigłowa guza piersi w ciąży często daje fałszywie pozytywne wyniki, dlatego zaleca się wykonywanie biopsji diagnostycznej.

Do niedawna istniało przekonanie, że współistnienie ciąży z rakiem piersi znacznie pogarsza rokowanie. Porównano grupy chorych na raka piersi będących w ciąży i nie. Kobiety te były w tym samym wieku i w tym samym stopniu zaawansowania nowotworu. Okazało się, że przeżycia zarówno 5 jak i 10-letnie w poszczególnych grupach były podobne.

Leczenie

Jeśli mamy do czynienia z chorobą zlokalizowaną i guz jest operacyjny najchętniej wykonujemy mastektomię radykalną, a rzadziej operację oszczędzającą z radioterapią po porodzie (nigdy w I trymestrze). Można również w ciąży rozważać biopsję węzła wartowniczego z zastosowaniem technetu – 99m jako znacznika, ponieważ narażenie płodu na promieniowanie jonizujące wówczas jest niskie i wynosi <2 m Gy. Zabiegi operacyjne staramy się również wykonywać gdy minie I trymestr ciąży. Jeśli stwierdzamy złe czynniki rokownicze w materiale operacyjnym, wtedy stosujemy chemioterapię uzupełniającą w II i III trymestrze ciąży. Można podać np. 4 – 6 kursów doxorubicyny z cyklofosfamidem (program AC). Istnieją też dane w literaturze świadczące o braku szkodliwości dla płodu chemioterapii według programu FAC (doxorubicyna, cyklofosfamid i fluorouracil). W Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie od około 10 lat stosuje się z powodzeniem u ciężarnych kobiet chorych na raka piersi chemioterapię złożoną z doksorubicyny i początkowo winkrystyny, a obecnie winorelbiny. W ciąży nie stosujemy leczenia hormonalnego, ponieważ istnieje obawa ingerencji w stan hormonalny związany z ciążą a dodatkowo tamoksyfen ma wysoki potencjał teratogeny.

W zaawansowanym raku piersi, zwłaszcza przebiegającym agresywnie można rozważyć aborcję, następnie dokładnie diagnozować i prowadzić odpowiednie leczenie do zaawansowania. W późnej ciąży można ewentualnie przyspieszyć rozwiązanie i postępować jak wyżej. Natomiast w II i na początku III trymestru ciąży w chorobie zaawansowanej stosujemy podobną chemioterapię jak w przypadku leczenia uzupełniającego.

W dostępnej literaturze notuje się kilkanaście doniesień opisujących leczenie chorych trastuzumabem w ciąży. U części płodów zaobserwowano małowodzie które spowodowało zgon kilku noworotków z powodu uszkodzenia płuc i nerek. Płody te były narażone na działanie tego leku od początku ciąży. Dlatego stosowanie trastuzumabu u kobiet ciężarnych jest przeciwwskazane.

Rak szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest jednym z najczęściej współistniejących nowotworów z ciążą. Taka sytuacja ma miejsce w 1 – 1,3 /1000 do 10 000 ciąż. Z powodu pozytywnych efektów skryningu (zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych), w ostatnich latach zanotowano spadek zachorowań na raka szyjki macicy, a więc również współistnienie tego nowotworu z ciążą.

Kobieta będąca w ciąży ma 3-krotnie większą szansę rozpoznania raka szyjki macicy we wczesnym stadium z uwagi na częste badania ginekologiczne.

Kolposkopię i biopsję szyjki macicy mogą być bezpiecznie wykonywane, zwłaszcza po upływie I trymestru ciąży.

Rokowanie chorych na raka szyjki macicy w ciąży jest podobne do rokowania obserwowanego u chorych poza okresem ciąży.

Leczenie

Leczenie chorych na raka szyjki macicy w ciąży jest uzależnione od stopnia zaawansowania nowotworu oraz od okresu ciąży, w którym rozpoznano chorobę.

W stopniu zaawansowania 0 (rak przedinwazyjny) wykonujemy kolposkopię co 6-8 tygodni, ewentualnie biopsję pod kontrolą kolposkopu. Staramy się właściwie leczenie odroczyć do okresu poporodowego, zwłaszcza, że w 25% przypadków zmiany ulegają samostnej regresji. Staramy się unikać wszelkich zabiegów, nawet diagnostycznych w I trymestrze ciąży, ponieważ biopsja szyjki macicy w tym okresie wiąże się z ryzykiem poronienia w 17%, a konizacja aż w 33%. Jeśli trzeba wykonać konizację szyjki macicy, najbardziej optymalnym okresem jest 14-20 tydzień ciąży.

W I stopniu zaawansowania, gdy naciekanie jest bardzo małe, poniżej 3 mm oraz kiedy naczynia są nie zajęte – odkładamy leczenie do porodu, który może się odbyć drogami naturalnymi. Gdy naciekanie jest 3-5 mm, są nacieczone naczynia, również odkładamy leczenie do porodu, ale wykonujemy cięcie cesarskie z następową histerektomią i limfangiektomią. Gdy naciekanie jest większe niż 5 mm należy leczyć jak raka naciekającego. Jeśli wczesna ciąża tj. poniżej 20 tyg. proponujemy aborcję następnie leczymy radykalnie. W późniejszym okresie ciąży staramy się poczekać, aż płód będzie zdolny do życia i ewentualnie wcześniej rozwiązać ciążę, a następnie leczyć radykalnie.

W stopniu IB i w wszystkich wyższych stopniach, we wczesnej ciąży, proponujemy terapeutyczną aborcję z następowym leczeniem radykalnym, a w późniejszej ciąży podobnie jak wyżej, poczekać aż płód będzie zdolny do życia, rozwiązać przy pomocy cięcia cesarskiego i dalej leczyć radykalnie.

We wcześniejszych stadiach – leczenie chirurgiczne w skojarzeniu z radioterapią są metodami z wyboru jako leczenie radykalne. Natomiast w stanach bardziej zaawansowanych stosuje się radio-chemioterapię (najczęściej cisplatynę w monoterapii). W wybranych przypadkach można rozważyć w ciąży zastosowanie indukcyjnej chemioterapii cisplatyną lub karboplatyną (zalecenia ESMO), czasami w połączeniu z paklitakselem.

Chłoniaki

Chłoniaki dość często występują u kobiet w ciąży, zwłaszcza ziarnica złośliwa. W literaturze notuje się jej występowanie w 1/1000 do 1/6000 ciąż. Współistnienie chłoniaków nieziarnicznych z ciążą jest znacznie rzadsze co wynika z ich częstszego występowania około 40. roku życia. Do 1998 roku opisano zaledwie 110 takich przypadków. Nieco częściej niż w ogólnej populacji chorych stwierdza się w ciąży chłoniaki bardziej zaawansowane (około 30% – stopień III i IV). Ciąża nie ma niekorzystnego wpływu na przebieg chłoniaków i ich rokowanie pod warunkiem, że chore są prawidłowo leczone.

Diagnostyka chłoniaków w ciąży, podobnie jak innych nowotworów, jest utrudniona ze względu na teratogeny wpływ na płód wielu procedur diagnostycznych i powinna być

ograniczona do badania przedmiotowego, badań krwi, szpiku, badania radiologicznego płuc, ultrasonografii jamy brzusznej i ewentualnie w wybranych przypadkach do badania rezonansowego.

Leczenie

Leczenie chorych na chłoniaki jest uzależnione od obrazu klinicznego, histopatologicznego oraz od okresu ciąży, w którym tę chorobę rozpoznano.

Jeśli rozpoznajemy ciążę u chorej na ziarnicę złośliwą zlokalizowaną powyżej przepony, lub na grudkowego chłoniaka nieziarniczego, leczenie można ewentualnie odroczyć do porodu, zwłaszcza, jeśli jest to późniejszy okres ciąży. Chore na bardziej agresywną i symptomatyczną formę chłoniaka nieziarniczego lub na ziarnicę złośliwą, wymagają natychmiastowego leczenia. We wczesnej ciąży proponujemy terapeutyczną aborcję lub leczymy samą winblastyną i stosujemy radioterapię na wybrane pola powyżej przepony gdy minie I trymestr ciąży. W późniejszej ciąży można stosować polichemioterapię doxorubicyną, cyklofosfamidem i alkaloidami Vinca (schematy ABVD, CHOP i ewentualnie CHOP w połączeniu z rituksymabem). Jeśli chodzi o zastosowanie rituksymabu to zanotowano w dostępnej literaturze 4 doniesienia: R + doksorubicyna, winkrystyna i prednison oraz 3 inne – bez złego wpływu na płód, jedynie obniżenie limfocytów u dzieci. W Centrum Onkologii – Instytucie od blisko 20 lat stosuje się z powodzeniem program chemioterapii EVA (doksorubicyna, winblastyna i etopozyd) u ciężarnych kobiet chorujących na ziarnicę złośliwą. W II trymestrze ciąży można również stosować radioterapię na wybrane pola powyżej przepony.

Rak jelita grubego

Rak jelita grubego występuje z częstością 1/13 000 ciąż. Niestety najczęściej w ciąży obserwowany jest rak odbytnicy (60-80%). Bardzo często jest on diagnozowany w późnym stadium z uwagi na niektóre objawy u ciężarnych (zaparcia, anemia, bóle w podbrzuszu, krwawienia z odbytnicy – częste hemoroidy u ciężarnych), które maskują toczący się proces nowotworowy (62% Dukes C i D w materiale 39 chorych). Diagnostyka raka jelita grubego w ciąży obejmuje badanie radiologiczne płuc, ultrasonografię jamy brzusznej i miednicy, ewentualnie rezonans magnetyczny oraz kolonoskopię lub sigmoidoskopię z biopsją.

Leczenie

Jeśli rozpoznajemy chorobę poniżej 20-tygodnia ciąży, a zmiana jest operacyjna, możemy wykonać radykalną operację z następową uzupełniającą chemioterapią po upływie I trymestru. Gdy choroba jest zdiagnozowana później niż 20. tydzień ciąży należy odroczyć operację aż płód będzie dojrzały, ewentualnie wcześniej rozwiązać i leczyć radykalnie po 1-2 tyg. po rozwiązaniu jak kobiety nieciężarne.

Jeśli zmiany są nieoperacyjne, naciekanie okolicznych struktur, łącznie z macicą lub niedrożność, wtedy prowadzimy postępowanie indywidualne – hysterektomia, kolostomia, ewentualnie neoadjuwantowa chemioterapia itp.

Białaczki

Białaczki z współistniejącą ciążą to jeszcze bardziej skomplikowany problem, niż chłoniaki. Na szczęście występowanie białaczek u kobiet w ciąży jest znacznie rzadsze. Białaczki występują 1/75 000 – 1/100 000 ciąż. Są to na ogół ostre białaczki i przede wszystkim szpikowe (2/3 wszystkich białaczek w ciąży). Przewlekłą białaczkę szpikową stwierdza się

u około 10% chorych, a przewlekłą białaczkę limfocytarną jeszcze rzadziej (wyjątkowo przed 30 rokiem życia).

Leczenie

Leczenie ostrej białaczki w ciąży zawsze powinno się rozpoczynać natychmiast po rozpoznaniu. W I trymestrze ciąży na ogół zaleca się terapeutyczną aborcję i typowe leczenie. Przy braku zgody na nią, stosujemy leki najmniej teratogenne np. alkaloidy Vinca. W późniejszym okresie ciąży, chemioterapia wielolekowa oparta na pochodnych antracyklin nie jest obciążona wysokim ryzykiem teratogennym. W końcu II trymestru i w III można ewentualnie rozszerzyć chemioterapię o arabinozyd cytozyny. Bardziej intensywne metody (chemioterapia w wysokich dawkach z przeszczepem komórek krwiotwórczych) muszą być podejmowane po rozwiązaniu.

W białaczce szpikowej przewlekłej nie wolno stosować hydroksymocznika i busulfanu (teratogenne działanie na płód) ani imatynibu. Dopuszcza się ewentualnie leczenie interferonem α . W piśmiennictwie przedstawiono również przypadek bezpiecznego i skutecznego leczenia interferonem α kobiety w ciąży chorej na białaczkę włochato-komórkową.

Rak jajnika

Rak jajnika występuje 1/17 000 – 1/38 000 ciąż. W około 1/3 są to nowotwory zarodkowe. Nowotwory jajnika w ciąży często są mniej zaawansowane niż u kobiet nieciężarnych z uwagi na częste badania ginekologiczne i badania ultrasonograficzne w tym okresie. W 25% przypadków rak jajnika w ciąży manifestuje się objawami ostrego brzucha z powodu skręcenia lub pęknięcia guza.

Leczenie

Leczenie raka jajnika w ciąży jest bardzo trudne i zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania choroby i okresu ciąży. We wczesnym stadium ciąży (trymestr pierwszy i początek drugiego) proponuje się usunięcie macicy z przydatkami i następnie leczenie zgodnie ze stopniem zaawansowania. W późniejszym II i na początku III trymestru ciąży wykonuje się na ogół laparotomię, biopsję lub wycięcie guza. Gdy mamy do czynienia z dojrzałą formą raka, można poczekać do rozwiązania i potem leczyć radykalnie, natomiast jeśli jest to rak zarodkowy, leczymy chemicznie, zgodnie z protokołami i jak najwcześniej rozwiązujemy ciążę cesarskim cięciem. Nie obserwowano szkodliwego wpływu na płód chemioterapii z udziałem pochodnych platyny w połączeniu z cyklofosfamidem lub paklitakselem, którą prowadzono po upływie pierwszego trymestru ciąży.

Czerniak skóry

Czerniak stanowi ok. 8% wszystkich nowotworów współistniejących z ciążą. Rozpoznanie czerniaka powinno być zawsze ustalane na podstawie wycięcia całkowitego zmiany. Wpływ ciąży na przebieg czerniaka nie jest do końca poznany. Wiadomo natomiast, że jest to nowotwór, który najczęściej daje przerzuty do łożyska i płodu. Dlatego po porodzie łożyska chorych na czerniaka muszą być badane histopatologicznie w celu wykrycia lub wykluczenia przerzutów. Jeśli one są obecne, to dzieci powinny być ściśle obserwowane w kierunku rozwoju tego nowotworu.

Leczenie:

Leczenie czerniaka polega na wycięciu zmiany z odpowiednim marginesem. Chemioterapia nie odgrywa specjalnej roli w tym rozpoznaniu, zwłaszcza w chorobie zlokalizo-

wanej. W piśmiennictwie dostępne są jedynie informacje o stosowaniu interferonu alfa i dakarbazyny w pojedynczych przypadkach. Wspomniane leczenie prowadzono głównie w zaawansowanej ciąży i nie wykazano ujemnego wpływu na płód.

Bibliografia

1. Antonelli NM i wsp.: Cancer in pregnancy: a review of the literature. *Obst Gynecol Survey* 1996; 51:543.
2. Barnovan YI Wallack MK. Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 347.
3. Bentur Y: Prenatal irradiation and cancer. W: Koren G, Lishner M, Farine D (red.): *Cancer in pregnancy*. Cambridge: Cambridge University Press 1996; 159.
4. Berry DL i wsp: Management of breast cancer during pregnancy using a standardised protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855.
5. Dildy GA i wsp: Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 535.
6. Doll DC, Scott-Ringenberg Q, Yabro JW: Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16:337.
7. Donegan WL: Breast carcinoma and pregnancy. W: Donegan WL, Spratt JS (red.): *Cancer of the breast*. Philadelphia: Saunders 1995; 732.
8. Garbe C: Pregnancy, hormone preparations and malignant melanoma. *Hautarzt* 1993; 44: 347.
9. Lishner M: Cancer in pregnancy. *Ann Oncol*. 2003; 14 (supl.3): 31-36.
10. Mendez LE i wsp.: Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1200.
11. Parente JT i wsp.: Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 861.
12. Pavlidis NA: Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279.
13. Petrek J, Dukoff R i Rogatko A: A prognosis of pregnancy associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67:869.
14. Slingluff CL, Seigler HF: Malignant melanoma and pregnancy. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 95.
15. Weibe VJ, Sipila PEH: Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994; 16: 75.
16. Ward FT, Weiss RB: Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16: 397.
17. Wingo PA, i wsp.: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 8.
18. Zemlickis D, i wsp.: Review of fetal effects of cancer chemotherapeutic agents. W: Koren G, i wsp. (red.): *Cancer in pregnancy*. Cambridge: Cambridge University Press 1996: 168.
19. Pentheroudakis G. I wsp.: Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (supl. 5) 266-273.
20. M. Krzakowski i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009. Część I „Nowotwory u kobiet w ciąży” – redakcja: Maryna Rubach, Via Media, Gdańsk 2009.

XV. Hormonalna terapia zastępcza u kobiet po leczeniu nowotworów

Grzegorz PANEK

Wstęp

Spośród tysięcy kobiet leczonych z powodu nowotworów ok. 20% jest w wieku przedmenopauzalnym. Stosowanie powszechnie metody leczenia onkologicznego takie jak chemioterapia, radioterapia czy też leczenie operacyjne mogą powodować czasowe lub trwałe upośledzenie czynności hormonalnej jajników czego skutkiem jest przedwczesna menopauza ze wszystkimi niekorzystnymi skutkami metabolicznymi. Poprawa wyników leczenia nowotworów spowodowała poprawę wyników odległych leczenia. Oznacza to, że coraz więcej kobiet po przebytych leczeniu onkologicznym dożywa okresu menopauzy rozpoczynającej się nawet po wielu latach od zakończenia leczenia nowotworu złośliwego. Okoliczności te powodują, że istotnie wzrasta zainteresowanie hormonalną terapią zastępczą (HTZ) u kobiet po zakończonym leczeniu onkologicznym.

Tradycyjnie przebyte leczenie z powodu nowotworów hormonalnie zależnych jak rak trzonu macicy czy rak piersi uznawane było jako bezwzględne przeciwwskazanie do podjęcia substytucji estrogenowej. Opisywany wzrost potencjału proliferacyjnego komórek pod wpływem estrogenów wzmacniał obawy co do bezpieczeństwa takiego postępowania również po leczeniu nowotworów w innych lokalizacjach.

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o poważnym znaczeniu wskazujące na potrzebę rewizji takiego postępowania.

Poniżej przedstawiono współczesne poglądy na możliwość zastosowania HTZ po leczeniu nowotworów w najczęstszych lokalizacjach narządowych.

Rak szyjki macicy

Mimo że w komórkach nabłonka szyjki macicy stwierdza się istotne miano receptorów estrogenowych i progesteronowych od najwcześniejszego okresu życia, aż po starość to obserwacje kliniczne i epidemiologiczne nie potwierdziły związku między HTZ a rakiem szyjki macicy [1,2]. Relatywnie wysoka wyleczalność raka szyjki macicy zwłaszcza we wczesnych stopniach zaawansowania spowodowała zainteresowanie wielu badaczy zagadnieniami bezpieczeństwa HTZ u kobiet, które przeżyły leczenie z powodu tego nowotworu. Wyniki wieloletniej obserwacji przeprowadzonej przez Ploch obejmującej 120 chorych na raka szyjki macicy w I i II stopniu zaawansowania leczonych metodą operacyjną jak i radioterapii nie wykazały istotnych różnic w odsetku 5-letnich przeżyć jak i ryzyka wznowy w grupie kobiet z HTZ i nie otrzymujących takiego leczenia. Badanie to dotyczyło chorych na raka płaskonabłonkowego [2].

W ostatnich latach obserwuje się zjawisko wzrostu odsetka przypadków raka gruczołowego szyjki macicy. Zjawisko to może wiązać się zarówno z bezwzględnym wzrostem zapadalności jak również z lepszym rozpoznawaniem tej postaci raka. Istnieją poglądy wskazujące na istotną rolę stymulacji estrogenowej w etiopatogenezie raka gruczołowego szyjki macicy.

Wykazano, że w populacji kobiet przyjmujących HTZ ryzyko względne zachorowania na raka gruczołowego szyjki macicy wynosiło RR 2.1 i było istotnie niższe niż dla raka płaskonabłonkowego – RR 0.87 [1,3].

Powyższe dane mogą wskazywać na ostrożność stosowaniu HTZ u kobiet z gruczołową postacią raka szyjki macicy, zwłaszcza przy współistnieniu innych niekorzystnych czynników prognostycznych.

Rak trzonu macicy

Rak trzonu macicy jest klasycznym nowotworem hormonozależnym. Już około 40 lat temu rozpoznano związek między zastosowaniem estrogenów egzogennych a znacznym wzrostem ryzyka zachorowania na ten nowotwór. Mimo tego istotnego klinicznie faktu w ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania możliwością HTZ po leczeniu raka endometrium. Ten wzrost zainteresowania opiera się na współcześnie osiągniętych wynikach leczenia tego nowotworu. Około 80-85% chorych udaje się wyleczyć w sposób trwały. Powyższe dane, a także fakt, że 25% przypadków rozpoznawanych jest u kobiet w okresie przedmenopauzalnym spowodowały podjęcie intensywnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo HTZ. Szczególnie pilnym zadaniem jest odpowiedź na pytanie, czy zastosowanie estrogenów w dawce substytucyjnej może spowodować wzrost ryzyka wznowy nowotworu. Dotychczas opublikowane wyniki badań – głównie retrospektywnych wskazują na bezpieczeństwo takiego postępowania. Zastosowanie HTZ u 130 kobiet po leczeniu raka trzonu macicy z czynnikami prognostycznymi niskiego ryzyka wykazało istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżyć bezobjawowych w porównaniu z grupą kontrolną bez HTZ w okresie 84 miesięcznej obserwacji [4].

W chwili obecnej nie dysponujemy wynikami badań prospektywnych – randomizowanych, których celem byłaby ocena bezpieczeństwa HTZ u kobiet leczonych z powodu raka

trzonu macicy. Do tego momentu decyzja o podjęciu HTZ może dokonywać się wyłącznie w kategorii indywidualnej decyzji pacjentki poinformowanej o ryzyku i korzyściach wdrożenia takiego leczenia.

Rak jajnika

Rak jajnika stanowi jeden z największych problemów współczesnej ginekologii onkologicznej. Brak skutecznych metod wczesnego wykrywania tego nowotworu, a także ograniczenia w skuteczności dostępnych metod leczenia powodują, że rokowanie jest bardzo niepomyślne. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi zaledwie około 30%. Powyższe dane niewątpliwie wskazują na ograniczoną rolę HTZ w zapobieganiu odległym skutkom kastracji chirurgicznej lub po chemioterapii. Głównym celem HTZ jest poprawa jakości życia i działanie synergistyczne z często prowadzonym leczeniem paliatywnym. Przegląd piśmiennictwa dostarcza niewielu informacji o HTZ u chorych na raka jajnika. Wyniki tych doniesień nie wskazują na jakiegokolwiek istotne ryzyko zastosowania substytucji estrogenowej u chorych na raka jajnika [5,6,7].

Rak piersi

Rak piersi od dawna uznawany jest za klasyczne przeciwwskazanie do podjęcia HTZ. Stanowisko to oparte jest na teoretycznie zasadnej obawie, że terapia estrogenowa może przyspieszyć proces powstawania przerzutów lub uaktywnić ogniska mikroprzerzutów. W ostatnich latach dokonała się rewizja tego onkologicznego dogmatu. Przyczynkiem do tej rewizji są obserwacje kliniczne przeprowadzone u chorych na raka piersi współistniejącego z ciążą, u kobiet przyjmujących doustną antykoncepcję lub HTZ. Wynika z nich, że powyższe czynniki nie powodują gorszego rokowania niż u kobiet nie przyjmujących egzogennych estrogenów.

Przeciwwagą dla powyższych danych mogą być następujące, istotne klinicznie czynniki: usunięcie jajników poprawia rokowanie u chorych na raka z obecnością receptora estrogenowego, wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet z wywiadem wieloletniego stosowania HTZ.

Powyższe dane, a także brak prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych nie pozwalają na jednoznaczną ocenę bezpieczeństwa HTZ u chorych po leczeniu z powodu raka piersi. Celem uniknięcia wzrostu ryzyka wznowy zaleca się zastosowanie w pierwszej linii postępowania profilaktyki osteoporozy czy też chorób układu sercowo-naczyniowego leków alternatywnych. Ewentualna decyzja o rozpoczęciu HTZ może być podjęta wyłącznie indywidualnie na życzenie pacjentki, przy nieskuteczności leczenia alternatywnego. Zaleca się aby w powyższej sytuacji prowadzone było z zastosowaniem najniższych dawek estrogenów, przez możliwie najkrótszy czas.

Ostatnio pojawiły się doniesienia, których wyniki wskazują na poprawę rokowania po zastosowaniu HTZ. W jednym z opracowań wykazano istotny statystycznie spadek ryzyka wznowy i zgonu w grupie 174 chorych operowanych pierwotnie z powodu raka piersi w porównaniu z grupą kontrolną – względne ryzyko wyniosło odpowiednio 0,50 i 0,48.

Wyniki metaanalizy 11 badań klinicznych wykazały, że u 214 kobiet leczonych z powodu raka piersi, u których zastosowano HTZ średnio 52 miesiące po leczeniu pierwotnym, roczny odsetek wznów w grupie leczonej 4,2%, a w grupie nie leczonej 5,4%. Różnica nie była znamienna statystycznie [8,9].

Mimo tych obiecujących rezultatów nadal nie dysponujemy danymi, które w pełni potwierdzałyby bezpieczeństwo HTZ u kobiet leczonych z powodu raka piersi.

Rak jelita grubego

Dostępne dane epidemiologiczne potwierdzają niższą zapadalność i śmiertelność z powodu raka jelita grubego populacji kobiet aniżeli mężczyzn.

Wiele danych zarówno eksperymentalnych jak i klinicznych wskazuje na protekcyjny efekt estrogenów. Ostatnio wykazano, że w jelicie grubym dominującym typem receptora estrogenowego jest receptor beta. Aktywacja receptora beta w nabłonku okrężnicy wyzwała proces hamujący ontogenezę. Estrogeny modulują również funkcję receptora Witaminy D (VDR) i jego ekspresję w nabłonku okrężnicy. W modelach eksperymentalnych estrogeny wywierają efekt protekcyjny, zapobiegając transformacji nowotworowej indukowanej przez czynniki chemiczne [10].

Ogromna większość badań klinicznych wykazała protekcyjne działanie HTZ zarówno w zakresie spadku ryzyka zachorowania jak i śmiertelności z powodu raka jelita grubego. Względne ryzyko zachorowania w grupie przyjmującej HTZ wyniosło RR 0,67, a zgonu RR 0,72 [10].

Nie ma danych wskazujących na niekorzystny wpływ HTZ u kobiet leczonych z powodu raka jelita grubego.

Czerniak złośliwy

Ze względu na często nietypowy przebieg kliniczny czerniak złośliwy był przedmiotem wielu badań oceniających wpływ czynników hormonalnych, w tym estrogenów na rozwój tego nowotworu. W modelach eksperymentalnych „in vitro” nie wykazano istotnego wpływu estrogenów na proliferację komórek czerniaka. Również obserwacje kliniczne zmian w hormonalnym środowisku organizmu kobiety jak ciąża, stosowanie doustnej antykoncepcji, czy też hormonalnej terapii zastępczej nie wykazały zmian w przebiegu klinicznym, czy też wzrostu ryzyka wystąpienia tego nowotworu.

Ryzyko względne zachorowania na czerniaka u kobiet przyjmujących HTZ wynosi RR 0,9, a zgonu RR 0,5. [11]. Nie wykazano negatywnego wpływu na przeżycia chorych na czerniaka, u których stosowano po leczeniu HTZ.

Nowotwory hematologiczne

Nowotwory układu krwiotwórczego należą do najczęstszych nowotworów wieku reprodukcyjnego. Zainteresowania wielu badaczy ukierunkowane były na ocenę wpływu estrogenów na mechanizmy regulujące proliferację komórek tej rodziny nowotworów. Wy-

kazano ekspresję receptorów estrogenowych zarówno w komórkach białaczek jak i chłoniaków. Stwierdzono również, że 17-beta estradiolu w określonych stężeniach ma działanie inhibicyjne na proliferację komórek białaczki monoblastycznej powodując zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M.

Obserwacje kliniczne potwierdziły protekcyjny efekt ciąży na ryzyko wystąpienia chłoniaka Hodgkina. Nie wykazano również niekorzystnego wpływu ciąży u kobiet leczonych z powodu tego nowotworu [12].

Badania populacyjne potwierdziły protekcyjny wpływ doustnej antykoncepcji oraz HTZ na ryzyko wystąpienia chłoniaków typu B. Wartość obserwowana w stosunku do oczekiwanej wynosiła odpowiednio OR 0.47 i OR 0.64.

Badania eksperymentalne „in vitro” wykazały, że komórki zrębu szpiku kostnego pobrane od kobiet przyjmujących HTZ wydzielają mniejszą ilość interleukiny-6, która pełni funkcję czynnika wzrostu dla niehodgkinowskich chłoniaków o średnim i wysokim stopniu zróżnicowania. Niższy poziom interleukiny-6 jest korzystnym czynnikiem prognostycznym. Odsetek całkowitych remisji, długość przeżyć bezobjawowych całkowitych są znacząco wyższe aniżeli w grupie chorych z wysokim poziomem interleukiny-6.

Powyższe dane wskazują na mniejsze ryzyko zachorowania na chłoniaki typu niehodgkinowskie u kobiet, które stosowały HTZ. Mechanizm odpowiedzialny za ten efekt to zmiany ekspresji cytokin, modulacja komórek B i odpowiedzi immunologicznej [13]. Nie wykazano niekorzystnego wpływu HTZ i doustnej antykoncepcji u kobiet po leczeniu chłoniaków i białaczek.

Przedwczesna menopauza będąca skutkiem leczenia onkologicznego i jej następstwa metaboliczne jest głównym czynnikiem upośledzającym jakość życia kobiet uznanych za wyleczone. Ewentualne zastosowanie HTZ u kobiet po leczeniu nowotworów złośliwych pozostaje nadal przedmiotem wielu kontrowersji. Niedostatek badań prospektywnych, randomizowanych nie pozwala na sformułowanie ostatecznych wniosków co do bezpieczeństwa takiego postępowania. HTZ może być bezpiecznie zastosowane u chorych leczonych z powodu raka jelita grubego, raka jajnika, raka szyjki macicy, czy sromu. Bezpieczeństwo HTZ nie zostało ostatecznie potwierdzone w przypadku nowotworów hormonozależnych takich jak rak piersi czy trzonu macicy. W świetle dostępnych wyników badań HTZ może być zastosowana w indywidualnych przypadkach po gruntownym i wyważonym przedstawieniu chorej ryzyka i korzyści wynikających z takiego postępowania.

Bibliografia

1. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *Br Med J*. 1997;315:85-8.
2. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 1997;26(2):169-77.
3. Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2000;77(1):149-54.
4. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li KT, Re A, DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol*. 2001;97(4):555-6.

5. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *Br Med. J.* 1991;302:259-62.
6. Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause.* 2001;8(1):70-5.
7. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer.* 1999;86(6):1013-8.
8. Consensus statement on treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):1993-2000.
9. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2357-63.
10. Slattery ML, Potter JD, Curtin K, et al. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res.* 2001;61(1):126-30.
11. Gefeller O, Hassan K, Wille L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):122-4.
12. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16:1743-51.
13. Medina KL, Strasser A, Kincade PW. Estrogen influences the differentiation, proliferation, and survival of early B-lineage precursors. *Blood.* 2000;95:2059-67.

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego
„Kształcenie w ramach procesu specjalizacji lekarzy deficytowych specjalności
tj. onkologów, kardiologów i lekarzy medycyny pracy”

ISBN 978-83-62110-25-4

EGZEMPLARZ BEZPŁATNY



KAPITAŁ LUDZKI
CZŁOWIEK – NAJLEPSZA INWESTYCJA!