

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

WPROWADZENIE DO SPECJALIZACJI Z GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

PODSTAWY RADIOTERAPII NOWOTWORÓW

Redaktor naukowy
prof. dr hab. n. med. Jan Kornafel



WPROWADZENIE DO SPECJALIZACJI Z GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ. PODSTAWY RADIOTERAPII NOWOTWORÓW

Redakcja naukowa
prof. dr hab. n. med. Jan Kornafel

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

dr n. med. Marcin Ekiert
dr n. med. Agnieszka Ignatowicz-Pacyna
dr n. med. Barbara Izmajłowicz
dr n. med. Marcin Jędryka
dr hab. n. med. Rafał Matkowski, prof. nadzw.
dr inż. Dominika Oborska-Kumaczyńska
dr n. med. Małgorzata Rusiecka
lek. Marcin Stępień
dr n. med. Jolanta Szelachowska

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 978-83-62110-20-9

Skład, przygotowanie do druku, druk i oprawa

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

Redaktor techniczny
Grażyna Dziubińska

Spis treści

I.	Epidemiologia nowotworów kobiecych	5
	lek. Marcin STĘPIEŃ	
II.	Profilaktyka pierwotna i wtórna nowotworów kobiecych	21
	dr n. med. Barbara IZMAJŁOWICZ	
III.	Diagnostyka i stopniowanie nowotworów	35
	dr n. med. Agnieszka IGNATOWICZ-PACYNA	
IV.	Zasady chirurgii w ginekologii onkologicznej	49
	dr n. med. Marcin JĘDRYKA	
V.	Zasady chirurgii nowotworów piersi	63
	dr hab. n. med. Rafał MATKOWSKI, prof. nadzw.	
VI.	Zasady leczenia systemowego nowotworów kobiecych	77
	dr n. med. Agnieszka IGNATOWICZ-PACYNA	
VII.	Zasady farmakoekonomiki	93
	dr n. med. Marcin EKIERT	
VIII.	Podstawy radioterapii z elementami promieniowania jonizującego	105
	lek. Marcin STĘPIEŃ	
IX.	Planowanie teleterapii	117
	dr n. med. Jolanta SZELACHOWSKA	
X.	Zasady brachyterapii LDR, MDR, HDR, PDR.....	131
	dr n. med. Małgorzata RUSIECKA	

XI.	Planowanie brachyterapii.....	145
	dr n. med. Małgorzata RUSIECKA	
XII.	Radioterapia raka szyjki i trzonu macicy	159
	dr n. med. Barbara IZMAJŁOWICZ	
XIII.	Radioterapia raka jajnika, sromu i pochwy	177
	dr n. med. Barbara IZMAJŁOWICZ	
XIV.	Powikłania radioterapii	191
	dr n. med. Jolanta SZELACHOWSKA	
XV.	Ochrona radiologiczna i procedury kontroli jakości w radioterapii.....	205
	dr inż. Dominika OBORSKA-KUMASZYŃSKA	

I. Epidemiologia nowotworów kobiecych

Ilek. Marcin STĘPIEŃ

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Epidemiologia – definicje, cele, mierniki

Organizacja rejestracji nowotworów w Polsce

Epidemiologia genezę swojej nazwy wywodzi od trzech greckich słów. Greckie „*epi*” oznacza „na”, „*demos*” to po grecku „lud”, a „*logos*” oznacza „naukę”. Epidemiologia jest nauką badającą i zbierającą informacje o stanie zdrowia ludzi, o częstości występowania, rozpowszechnieniu i czynnikach warunkujących występowanie chorób w społeczeństwie. Epidemiologia zajmuje się nie tylko cechami patologicznymi (chorobami), ale również dostarcza informacji o zjawiskach fizjologicznych występujących w danej społeczności. W przeszłości epidemiologia skupiona była przede wszystkim wokół chorób zakaźnych, które od wieków były dominującym problemem zdrowotnym wszystkich społeczeństw. Dopiero w XX wieku, wraz z ograniczeniem liczby zachowań i ograniczeniem rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych, między innymi przez poznanie przyczyny ich występowania, upowszechnieniu zasad higieny i postępowi w medycynie epidemiologia zainteresowała się innymi chorobami nękającymi ludzi.

Celem analiz epidemiologicznych jest ocena częstości występowania danej jednostki chorobowej lub cechy fizjologicznej, próba ustalenia przyczyny jej występowania (czynniki etiologiczne), wyjaśnienie historii choroby (przyczyna, przebieg, efekt biologiczny), wypracowanie zasad profilaktyki i programów przeciwdziałających występowaniu tej choroby oraz monitorowanie efektywności wdrożonych działań profilaktycznych i leczniczych. Dane epidemiologiczne dostarczają informacji pomocnych w ocenie efektywności kosztów podejmowanych działań profilaktyczno-leczniczych, oceny skuteczności podejmowanych działań w ramach funkcjonującego systemu opieki zdrowotnej oraz w tworzeniu rozwiązań ułatwiających dostęp pacjenta do opieki zdrowotnej w ramach funkcjonującego systemu opieki zdrowotnej.

Informacje o epidemiologii nowotworów kobiecych w Polsce pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów Złośliwych, funkcjonującego przy Zakładzie Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Dane Rejestru Krajowego pochodzą z Rejestrów Regionalnych, które zbierają informacje epidemiologiczne z poszczególnych województw Polski. W ten sposób od kilku dziesięcioleci, w Polsce zbierane są dane o chorobach nowotworowych, częstości ich występowania, wieku i płci chorujących oraz o liczbie zgonów Polaków chorujących na nowotwory. Corocznie dane te przekazywane są do Rejestru Krajowego, w którym następuje ich gromadzenie i statystyczne przetwarzanie. Daje to możliwość stałego monitorowania sytuacji dotyczącej chorób nowotworowych w Polsce, a także – częściowo – oceny wyników leczenia nowotworów i stanu polskiej onkologii. Wzór Karty Zgłoszenia Nowotworu Mz/N-1a oraz instrukcje do jej wypełniania można znaleźć na stronie internetowej Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie, a także na stronach internetowych Regionalnych Rejestrów działających najczęściej przy Regionalnych Ośrodkach Onkologicznych.

Wśród najczęściej używanych mierników epidemiologicznych występowania chorób, w tym chorób nowotworowych, można wymienić:

1. Współczynnik zachorowalności (zapadalności, ang. *incidence rate*) – to liczba zgłoszonych i zarejestrowanych nowych zachorowań w danym roku kalendarzowym (rozpoznanych po raz pierwszy) na 100 000 osób obserwowanej populacji.
2. Współczynnik chorobowości (ang. *prevalance rate*) – to liczba wszystkich chorych w danym roku kalendarzowym na daną chorobę (tych pierwszorazowych i zarejestrowanych w poprzednich latach) na 100 000 osób populacji. Wysokość tego współczynnika zależy od rodzaju nowotworu, wysokości zaawansowania w momencie rozpoznania, stosowanej metody leczenia, wieku chorych.
3. Współczynnik umieralności (ang. *mortality rate*) – to liczba zgłoszonych i zarejestrowanych zgonów chorych na nowotwory w danym roku kalendarzowym, na 100 000 osób populacji.
4. Współczynnik śmiertelności (ang. *fatality rate*) – to stosunek umieralności do zapadalności. Pokazuje szanse na wyleczenie, „agresywność” poszczególnych nowotworów. Im gorzej rokuje nowotwór, tym współczynnik jest bliższy jedności, czyli tyle samo osób w ciągu roku kalendarzowego zapada na dany nowotwór, co umiera z jego powodu. Jeśli współczynnik przekracza wartość 1, to oznacza, że rozpoznanie nowotworu ustalono w badaniu pośmiertnym (sekcyjnym), czyli więcej osób zmarło z tym nowotworem niż miało rozpoznany nowotwór za życia. Współczynnik śmiertelności obrazuje szanse na wyleczenie (określa rokowanie). Jest niezależny od rozpowszechnienia choroby w populacji. Uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby i pośrednio od poziomu medycyny.

W epidemiologii analizuje się wymienione współczynniki jako tzw. współczynniki surowe (rzeczywiste, ang. *crude rate*). Dane do ich wyliczenia pochodzą z rejestrów regionalnych. Ponieważ jednak rozkład w danej populacji pod względem wieku, płci, częstości występowania danego nowotworu i liczby ludności w różnych populacjach nie jest jednorodny, wyznacza się również tzw. współczynniki standaryzowane. Pozwala to na porównywanie mierników epidemiologicznych między różnymi krajami.

Analizując dane epidemiologiczne należy pamiętać, że ich wartości, choć są rzeczywistymi liczbami, nie odzwierciedlają w pełni problemu epidemiologicznego. Wynika to z faktu, że zgłaszalność przypadków zachorowań i zgonów, pomimo że regulowana jest odpowiednimi aktami prawnymi, pozostaje, jak się szacuje, na poziomie 88%–90%. To powoduje, że dane Rejestru są niedoszacowane w około 10–12% w stosunku do faktycznej sytuacji epidemiologicznej. Spośród polskich regulacji prawnych najważniejszymi są: Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z 1951 roku, w którym zobowiązano zakłady służby zdrowia do zgłaszania każdego stwierdzonego przypadku nowotworu złośliwego i zgonu z jego powodu (Dz.U. MZ. Nr 2 z 1951 r., poz. 8) oraz Rozporządzenie Prezesa Rady Ministrów o jednolitym wzorze Karty Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego (MZ/N-1a), z dnia 8 czerwca 2007 r. (Dz.U. Nr 114, poz. 779).

Analizując dane epidemiologiczne z kilku ostatnich dekad warto również pamiętać, że w tym czasie kilkakrotnie zmieniały się międzynarodowe klasyfikacje chorób, które mogły być brane pod uwagę przy opracowywaniu poszczególnych danych epidemiologicznych. Od 1996 r. w Polsce obowiązuje opracowana przez WHO międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10. Zmienia się także sytuacja demograficzna Polski oraz przeciętna długość życia statystycznego Polaka. W tym też czasie nastąpiła reforma administracyjna – w 1999 r. zmienił się podział terytorialny Polski ze zmniejszeniem liczby województw do 16.

Nowotwory ogółem w Polsce. Nowotwory kobiece w Polsce w liczbach

Polska uznawana jest za kraj o średniej zachorowalności na nowotwory złośliwe. Od lat 60. XX wieku gromadzimy informacje o liczbie chorób nowotworowych i rodzaju nowotworów, na które chorowali i chorują Polacy. Na przestrzeni kilku dziesięcioleci w liczbie zachorowań i zgonów na nowotwory obserwuje się stały wzrost. Jest to tendencja ogólnosiwiatowa. Wzrost liczby zachorowań jest powiązany w czynnikami demograficznymi, socjoekonomicznymi, a także z programami profilaktycznymi i wzrostem narażenia na działanie czynników karcynogennych z jednej strony, a stanem odporności (układu immunologicznego) z drugiej. Wzrost liczby zgonów jest skutkiem wzrostu liczby zachorowań, jak również odkrywa prawdę o skuteczności współczesnej medycyny w leczeniu chorób nowotworowych.

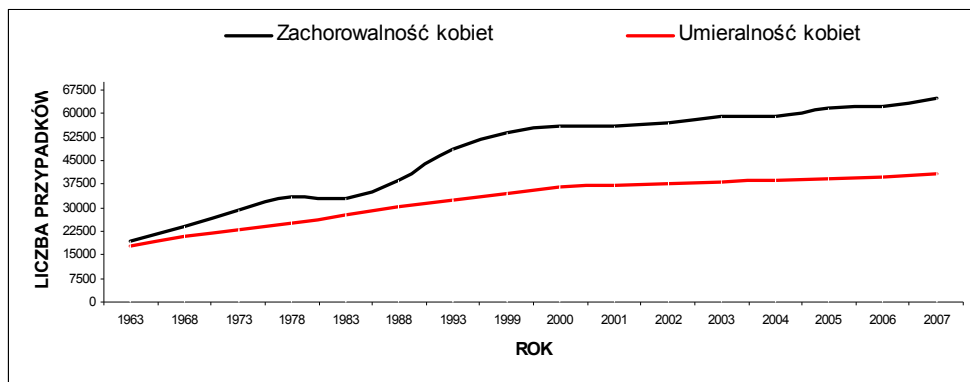
Liczba zachorowań i zgonów kobiet chorujących na nowotwory w Polsce kształtowała się, w wybranych latach okresu 1978–2007, następująco (tab.1.1).

Tabela 1.1. Liczba zachorowań i zgonów kobiet chorujących na nowotwory w Polsce w wybranych latach okresu 1978–2007.

	1978	1987	1996	1999	2001	2003	2005	2007
Zachorowania	33234	37889	50990	53622	55946	58877	61688	64595
Zgony	24946	29431	33628	34691	37213	38331	39345	40612

Zestawiając dane liczbowe łatwo zauważyć, że w ciągu około 20 lat (1976–1996) liczba kobiet chorujących na nowotwory złośliwe zwiększyła się o około 75%, a w ciągu 30 lat (1977–2007) podwoiła się. Na podstawie danych z ostatnich 9 lat (1999–2007), można szacować przyrost roczny nowych przypadków na poziomie między 0–5%. Taka rozpiętość wy-

nika z faktu niedoszacowania danych w Rejestrze w poszczególnych latach. Miało to związek między innymi z protestami w służbie zdrowia, reorganizacją struktur, itp. Analizując krzywe zachorowania i umieralności (Rys. 1.1.) można zauważyć, że szybkość przyrostu nowych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet jest większa niż umieralność z ich powodu. Może to dowodzić coraz większej skuteczności w leczeniu nowotworów kobiecych oraz częstszego ich wykrywania w niższym zaawansowaniu dzięki programom profilaktycznym, edukacji społeczeństwa i szerszemu dostępowi do służby zdrowia. Należy jednak pamiętać, że szansa na wyleczenie nowotworu jest determinowana przede wszystkim przez stopień zaawansowania w momencie rozpoznania i rozpoczęcia leczenia choroby.



Rysunek 1.1. Zachorowalność i umieralność kobiet w Polsce na nowotwory złośliwe w latach 1963–2007. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów.

Zachorowalność i umieralność na nowotwory kobiece w Polsce

Nowotwory kobiece (najczęstsza lokalizacja: piers; częsta lokalizacja: trzon macicy, szyjka macicy, jajnik; rzadka lokalizacja: pochwa, srom, jajowód, łóżysko) w poszczególnych latach zajmowały różne miejsca w częstości występowania wśród wszystkich nowotworów u kobiet. Poza jednym – rakiem piersi, który od lat jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i na świecie.

Tabela 1.2. Kolejność zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w roku 1999, 2002, 2006. W nawiasach podano procentowy udział nowotworu w ogólnej liczbie zachorowań.

	1999	2002	2006
1.	Piers (20,3%)	Piers (21,3%)	Piers (21,5%)
2.	Płuco (7,5%)	Płuco (7,7%)	Płuco (8,2%)
3.	Szyjka macicy (6,7%)	Trzon macicy (6,7%)	Trzon macicy (7,1%)
4.	Okrężnica (6,1%)	Szyjka macicy (6,4%)	Okrężnica (6,1%)
5.	Trzon macicy (6,0%)	Okrężnica (5,9%)	Jajnik (5,3%)
6.	Jajnik (5,9%)	Jajnik (5,75%)	Szyjka macicy (5,2%)

Liczba zachorowań na poszczególne nowotwory narządu płciowego i piersi u kobiet w Polsce w latach 1999–2007 wykazuje trend wzrostowy. Widać to wyraźnie w odniesieniu do nowotworów piersi (wg ICD10 – C50) i trzonu macicy (wg ICD10 – C54). W pozostałych lokalizacjach nowotworów kobiecych liczba zachorowań jest mniej więcej stała, z niewielkimi wahaniami w poszczególnych latach.

Tabela 1.3. Liczba zarejestrowanych nowych przypadków nowotworów u kobiet w Polsce w latach 1999–2007. Na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów.

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Pierś	10903	11853	12117	12132	11733	12049	13385	13322	14482
Trzon macicy	3260	3496	3675	3796	3953	4193	4196	4376	4640
Szyjka macicy	3565	3777	3604	3610	3439	3345	3263	3226	3431
Jajnik	3151	3157	3196	3267	3371	3264	3355	3291	3214
Srom	378	406	420	407	408	382	406	419	439
Pochwa	85	89	102	84	111	103	95	85	95
Nieokreślona część macicy	194	229	185	156	176	137	89	101	76
Bez określenia narządu płciowego	131	153	174	120	140	135	130	113	130

Liczby zgonów kobiet na nowotwory narządu płciowego i piersi w latach 1999–2007 w Polsce wskazują, że rak piersi jest nowotworem, na który kobiety w Polsce zapadają najczęściej i z powodu którego najczęściej umierają.

Tabela 1.4. Kolejność zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet w roku 1999, 2002 i 2006. W nawiasach podano procentowy udział zgonów z powodu danego nowotworu w ogólnej liczbie zgonów.

	1999	2002	2006
1.	Pierś (13,1%)	Pierś (12,9%)	Pierś (13,8%)
2.	Płuco (10,5%)	Płuco (12,1%)	Płuco (12,8%)
3.	Nieokreślone (8,9%)	Nieokreślone (7,9%)	Nieokreślone (9,2%)
4.	Okrężnica (7,1%)	Okrężnica (7,6%)	Okrężnica (7,7%)
5.		Jajnik (5,8%)	Jajnik (6,0%)
6.	Jajnik (5,65%)		Szyjka macicy (4,6%)
7.	Szyjka macicy (5,4%)		
8.		Szyjka macicy (4,9%)	
13.	Trzon macicy (2,2%)		
14.		Trzon macicy (2,0%)	Trzon macicy (2,0%)

Tabela 1.5. Liczba zarejestrowanych zgonów kobiet z nowotworami w Polsce w latach 1999–2007. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów.

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Pierś	4 553	4 712	4 825	4 825	4 942	4 887	5 115	5 212	5255
Trzon macicy	761	808	776	757	783	791	770	814	848
Szyjka macicy	1 856	1 987	1 826	1 955	1 825	1 819	1 796	1 824	1907
Jajnik	1 959	2 032	2 152	2 171	2 271	2 273	2 357	2 390	2485
Srom	212	195	207	203	213	194	169	186	280
Pochwa	97	66	73	48	61	80	92	67	81
Nieokreślona część macicy	416	460	437	430	469	427	439	401	376
Bez określenia narządu płciowego	261	292	271	238	243	276	247	244	298

Zachorowalność i umieralność kobiet z powodu raka piersi w Polsce

Porównanie wyników leczenia w Polsce i w Europie (EUROCARE-3 i 4)

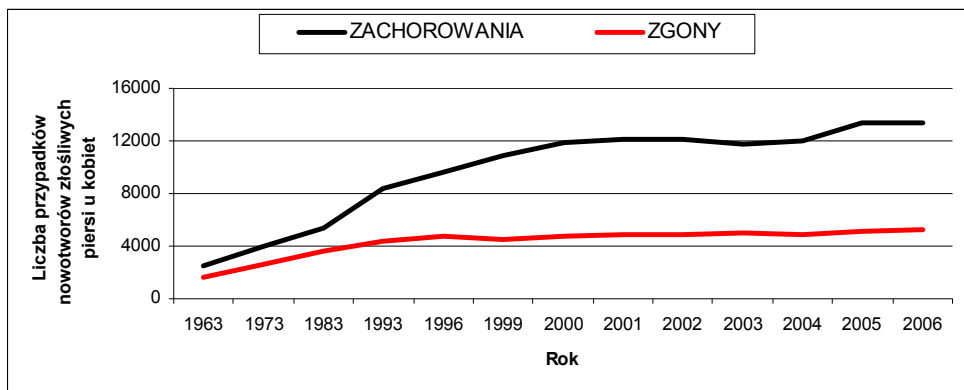
W 1978 r. w Krajowym Rejestrze Nowotworów odnotowano 4860 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet oraz 3227 przypadków zgonu z powodu tego nowotworu. Współczynnik śmiertelności wynosił 0,664. W roku 1996 odnotowano 9681 nowych przypadków raka piersi u kobiet i 4738 zgonów z jego powodu. Współczynnik śmiertelności wynosił 0,489. W 2007 r. do Krajowego Rejestru zgłoszono 14 482 nowe przypadki raka piersi, w tym samym roku odnotowano 5255 zgonów z powodu tego nowotworu. W 2007 r. współczynnik śmiertelności wyniósł 0,363. Na przestrzeni prawie 30 lat (1978–2007) liczba rozpoznawanych raków piersi zwiększyła się o 300%. Współczynnik śmiertelności pokazuje jednak, że w tym samym czasie odnieśliśmy sukces (powiedzmy „mały sukces”) w profilaktyce, wczesnym wykrywaniu i skutecznym leczeniu raka piersi – przez ten czas szanse kobiet na wyleczenie raka piersi i długie życie zdecydowanie się zwiększyły.

W 2007 r. wzrost zachorowań na raka piersi dotyczył kobiet w wieku od 35–39 lat i utrzymywał się aż do 85. roku życia (95% chorujących na raka piersi kobiet było w wieku między 35 a 85 lat). Prawie połowa nowo rozpoznanych przypadków raka piersi (48,1%) dotyczyła kobiet w wieku 55–64 lata. Należy zaznaczyć, że przeważającą grupą nowych chorych z rakiem piersi stanowiły kobiety w wieku 45–74 lat. W tym przedziale wieku znalazło się 78% wszystkich kobiet z nowo rozpoznanym rakiem piersi. Ryzyko zachorowania kobiet na raka piersi znacząco rosło po 30. roku życia.

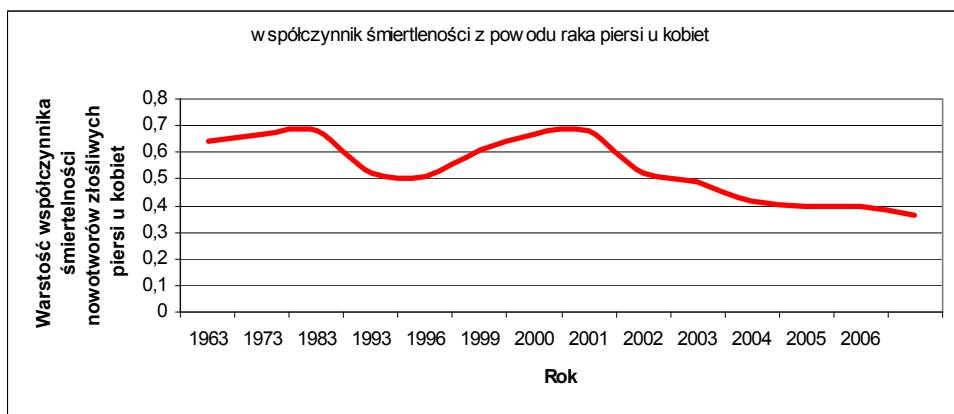
W oparciu o polskie dane epidemiologiczne i uzyskiwane wyniki leczenia raka piersi można zastanawiać się, jak Polska wypada na tle innych państw europejskich.

Na przykładzie wyników badania EUROCARE-3 (analiza przypadków raka piersi zdiagnozowanych w latach 1990–1994) można stwierdzić, że prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat przez kobietę z rakiem piersi w Polsce było jednym z najniższych w Europie.

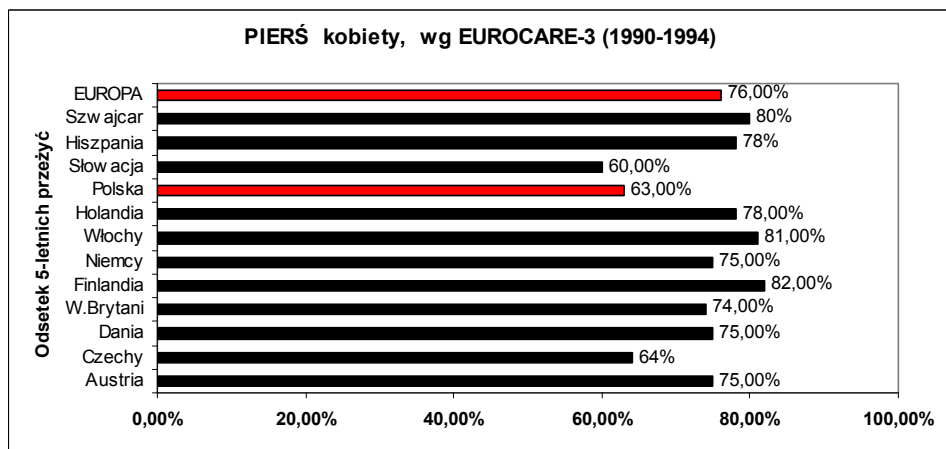
W kolejnym badaniu, EUROCARE-4, obejmującym przypadki raka piersi zdiagnozowane w latach 1995–1999, szanse polskich kobiet z rakiem piersi na 5-letnie przeżycie poprawiły się, ale nadal odbiegały od średniej w Europie (70,2% vs 79,4%).



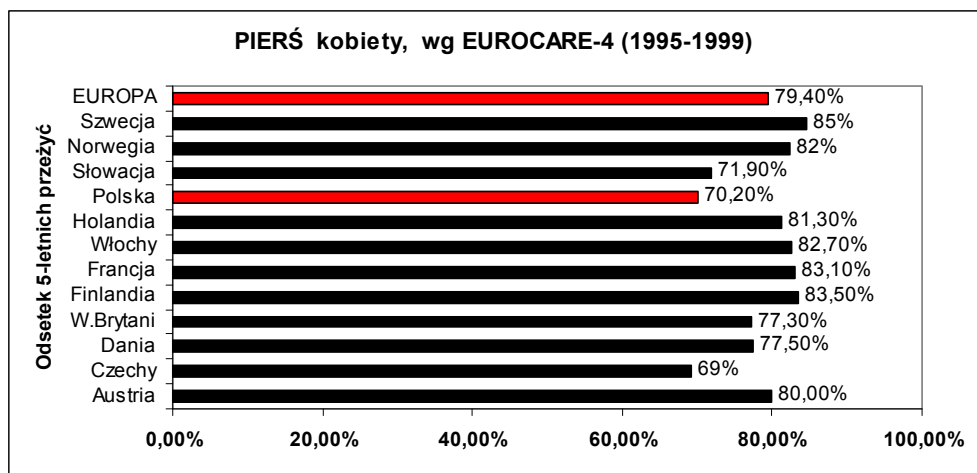
Rysunek 1.2. Zachorowalność i umieralność kobiet z powodu raka piersi w Polsce w latach 1963–2006. Na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów.



Rysunek 1.3. Współczynnik śmiertelności na raka piersi u kobiet w Polsce na przestrzeni lat 1963–2007, obrazujący coraz lepsze rokowanie chorych z tym rozpoznaniem.



Rysunek 1.4. Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem piersi w krajach Europy, wg badania EUROCORE-3 (za lata 1990–1994).



Rysunek 1.5. Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem piersi w krajach Europy, wg badania EUROCORE-4 (za lata 1995–1999).

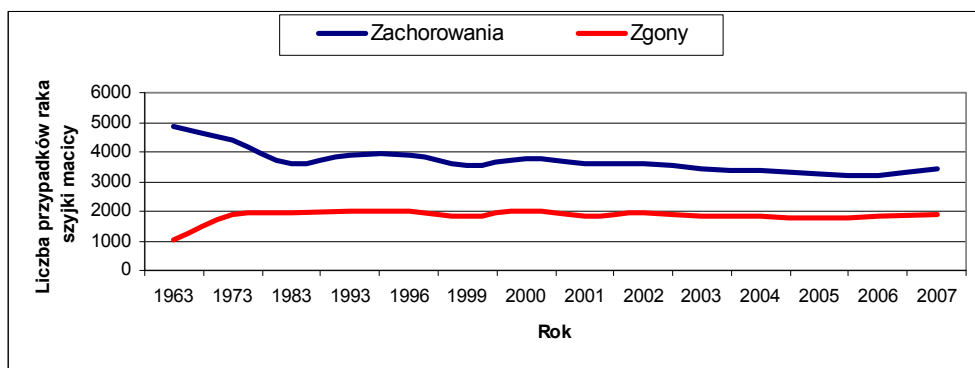
Zachorowalność i umieralność kobiet z powodu raka szyjki macicy w Polsce

Porównanie wyników leczenia w Polsce i w Europie (EUROCORE-3 i 4)

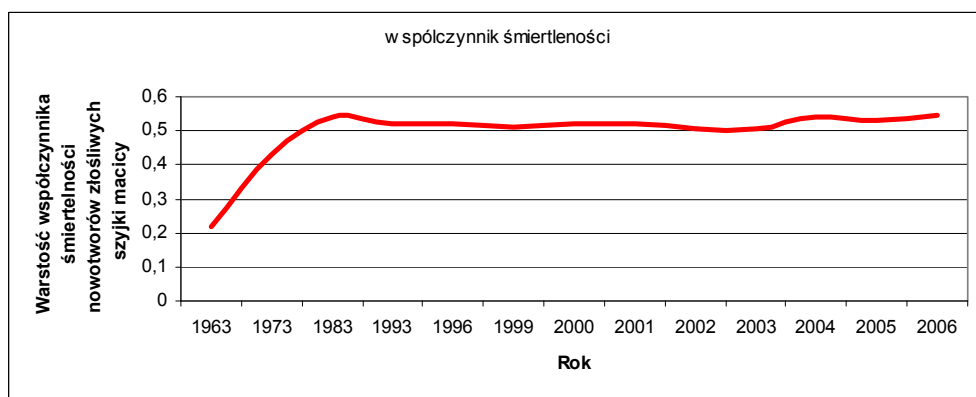
W 1978 roku w Polsce odnotowano 4372 przypadki raka szyjki macicy. W tym samym roku z powodu tego nowotworu zmarło 1915 kobiet. Rak szyjki macicy był trzecim co do częstości nowotworem, po nowotworach żołądka i piersi, z powodu którego umierały kobiety w Polsce. W 1983 roku nowych zachorowań było 3612, a zgonów 1946 przypadków. W 1996 roku rozpoznanych było 3890 raków szyjki macicy, a odsetek zgonów w grupie chorych z rakiem szyjki macicy był porównywalny z rokiem 1978 r. W 1996 r. zmarło 2025 kobiet z powodu raka szyjki macicy. W 2007 r. nowo rozpoznanych raków szyjki macicy było 3431, a odnotowanych zgonów kobiet z tym nowotworem było 1907. Analizując prawie 30 letni okres zachorowań i zgonów z powodu raka szyjki macicy (1978–2007) można zauważyć stagnację w wyleczalności tego nowotworu. Pomimo relatywnie prostej diagnostyki, na jaką pozwala badanie cytologiczne i kolposkopowe, pomimo funkcjonowania od 2006 roku programu profilaktycznego, wyleczalność raka szyjki macicy jest nadal niezadowalająca i zbyt niska.

W 2007 roku prawie połowa kobiet z nowo rozpoznanym rakiem szyjki macicy (47,5%) była wieku między 45–59 lat. Wzrost zachorowań na raka szyjki macicy widoczny był po przekroczeniu 30. roku życia i ta tendencja utrzymywała się do 80. roku życia. Oznacza to, że rak szyjki macicy może rozwinąć się w każdym wieku, ale ryzyko zachorowania znacząco wzrasta po przekroczeniu przez kobietę 30. roku życia.

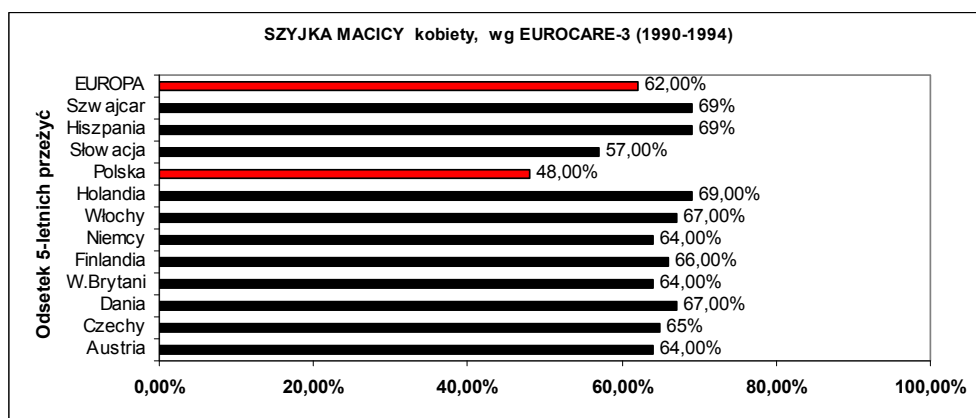
Na podstawie wyników europejskiego EUROCORE-3 szansa przeżycia 5 lat z rozpoznaniem raka szyjki macicy kobiet w Polsce, leczonych w latach 1990-1994, była znacząco niższa w porównaniu ze średnią w innych państwach europejskich (48% vs 62%). Kolejne badanie EUROCORE-4 (chore leczone w latach 1995–1999) pokazało poprawę wskaźnika 5-letnich przeżyć w Polsce, ale nadal był on daleki od średnich uzyskiwanych w krajach Europy (51,5% vs 62,6%).



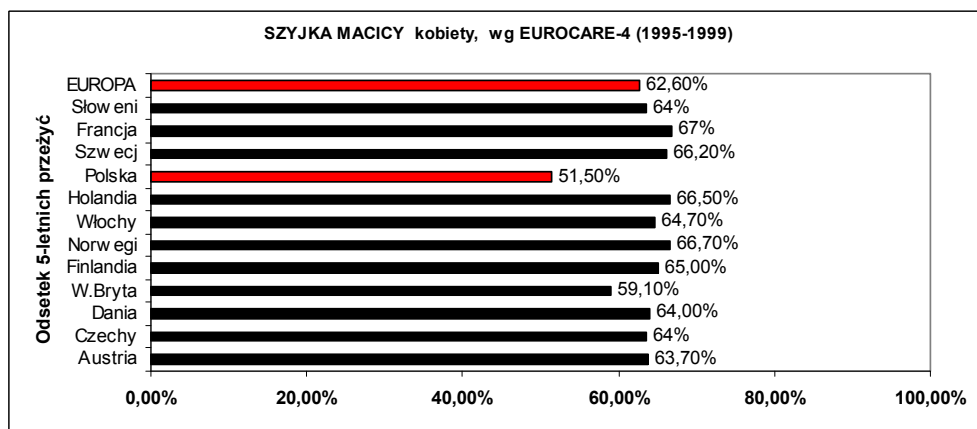
Rysunek 1.6. Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych szyjki macicy u kobiet w Polsce, w latach 1963–2007.



Rysunek 1.7. Współczynnik śmiertelności raka szyjki macicy u kobiet w Polsce na przestrzeni lat 1963–2006, obrazujący rokowanie.



Rysunek 1.8. Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem szyjki macicy w krajach Europy, wg badania EUROCORE-3 (za lata 1990–1994).

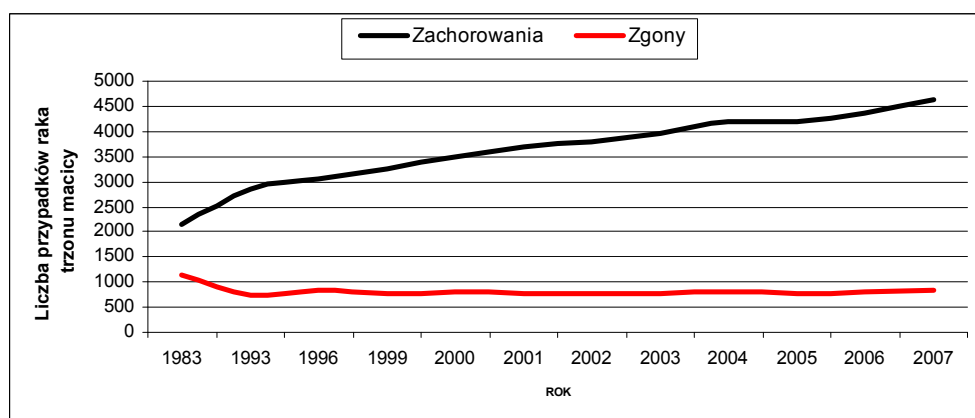


Rysunek 1.9. Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem szyjki macicy w krajach Europy, wg badania EUROCARE-4 (za lata 1995–1999).

Zachorowalność i umieralność kobiet z powodu nowotworów złośliwych trzonu macicy w Polsce

Porównanie wyników leczenia w Polsce i w Europie (EUROCARE-3 i 4)

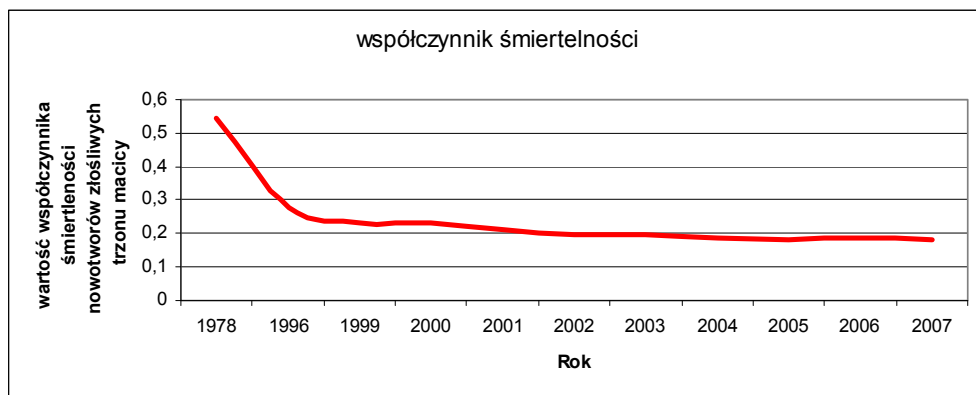
W 1978 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów odnotowano 1953 zachorowania na nowotwór trzonu macicy oraz 1060 zgonów z powodu tego nowotworu. W 1996 roku chorych kobiet było 3043, a 842 kobiety zmarły z powodu nowotworu złośliwego trzonu macicy. W 2007 r. zarejestrowano 4640 przypadków nowo rozpoznanych nowotworów złośliwych trzonu macicy, a liczba zarejestrowanych zgonów wyniosła 848. Liczby wskazują na powolny trend wzrostowy w zachorowaniach – przeciwnie do umieralności, która zatrzymała się na stałym poziomie (liczba odnotowywanych rocznie zgonów nie rośnie).



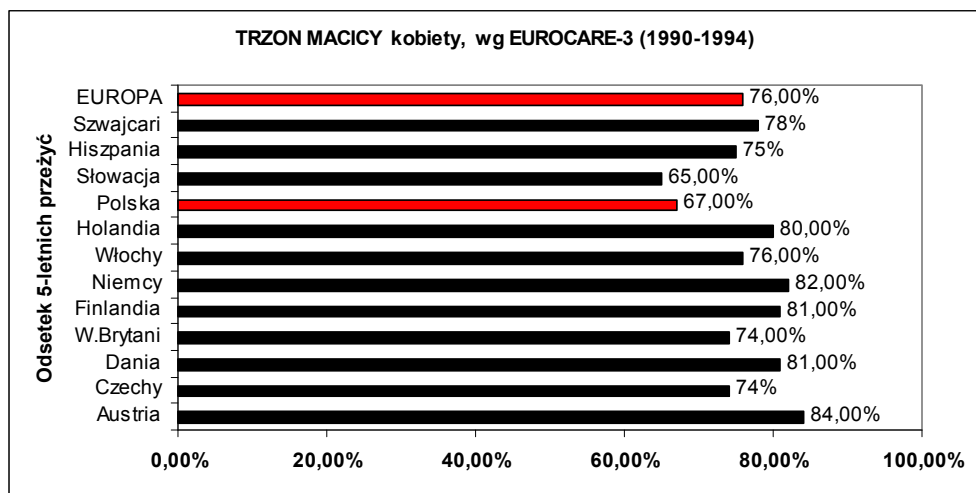
Rysunek 1.10. Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych trzonu macicy u kobiet w Polsce, w latach 1963–2007.

Ryzyko zachorowania na nowotwór trzonu macicy znacząco wzrastało u kobiet po przekroczeniu 49. roku życia. Wysokie ryzyko zachorowania dotyczyło kobiet w wieku 55–79 lat. W 2007 roku stanowiły one 62,6% nowo rozpoznanych przypadków. Najwięcej zachorowań odnotowano w grupie kobiet w wieku 55–64 lata (34,4% wszystkich przypadków). Odzwierciedla to udział i rolę uznanych czynników etiologicznych w rozwoju tego nowotworu, takich jak: wiek, czynniki prokreacyjne, estrogeny, choroby zespołu metabolicznego oraz wpływ czynników rodzinnych.

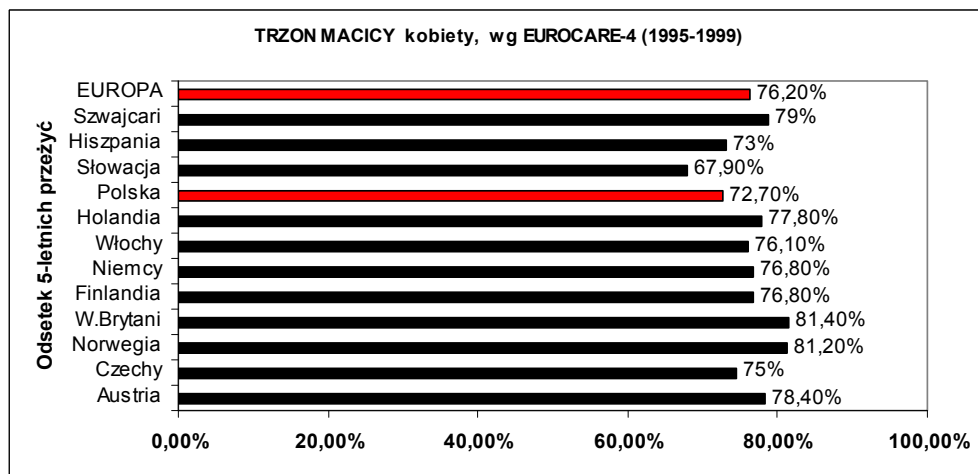
W badaniu EUROCARE-3 (1990-1994) szansa na 5-letnie przeżycie z nowotworem złośliwym trzonu macicy wynosiła 67%, w porównaniu ze średnią w Europie wynoszącą 76%. W EUROCARE-4 (1995-1999) szanse kobiet na 5-letnie przeżycie z nowotworem złośliwym trzonu macicy w Polsce zwiększyły się do 72,7%. Średnia w Europie wynosiła 76,2%.



Rysunek 1.11. Współczynnik śmiertelności w grupie nowotworów złośliwych trzonu macicy kobiet w Polsce na przestrzeni lat 1978–2006.



Rysunek 1.12. Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem endometrium w krajach Europy, wg badania EUROCARE-3 (za lata 1990–1994).



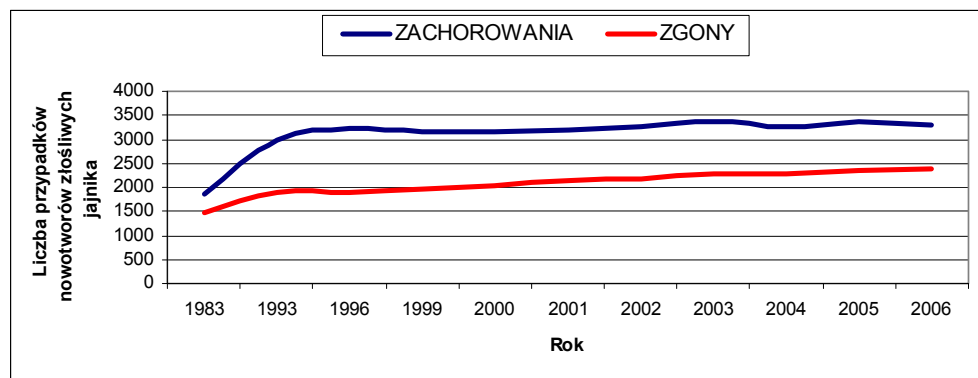
Rysunek 1.13. Odssetek 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem endometrium w krajach Europy, wg badania EUROCare-4 (za lata 1995–1999).

Zachorowalność i umieralność kobiet z powodu nowotworów jajników w Polsce

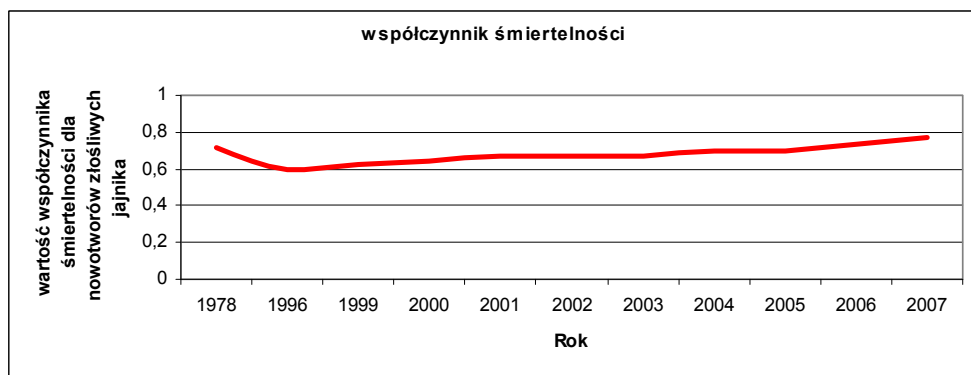
Porównanie wyników leczenia w Polsce i w Europie (EUROCare-3 i 4)

Nowotwory jajnika od lat stanowią jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet. W 1978 roku rozpoznano 1823 nowotwory złośliwe jajnika i odnotowano 1306 zgonów wśród chorujących kobiet. W 1996 roku liczba nowo rozpoznanych przypadków wyniosła 3220, liczba zanotowanych zgonów 1909. W 2007 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zgłoszono 3214 nowych przypadków nowotworów złośliwych jajnika, 2483 kobiety zmarły z ich powodu.

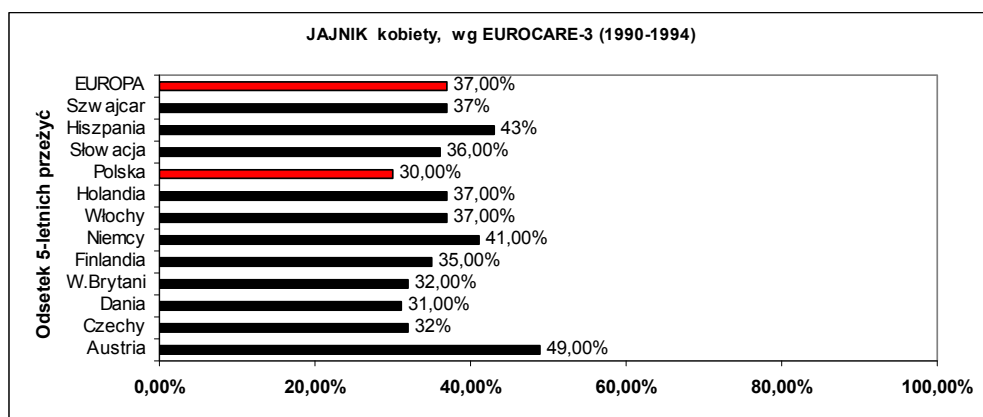
Pomimo wprowadzenia nowych leków i metod leczenia, wyleczalność nowotworów złośliwych jajników nadal jest niezadowalająca, a szansę na przeżycie 5 lat od rozpoznania choroby ma zaledwie co trzecia chorująca kobieta. W większości państw europejskich współczynnik wyleczalności raka jajnika jest podobny i, niestety, bardzo niski.



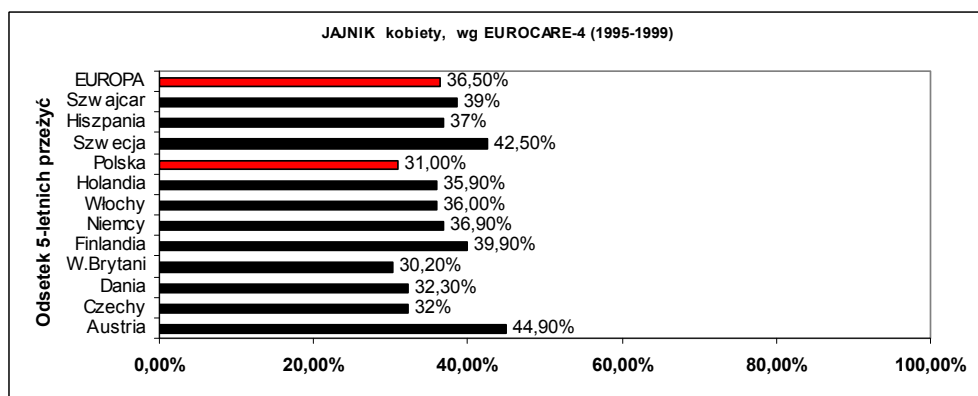
Rysunek 1.14. Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych jajnika w Polsce, w latach 1983–2006.



Rysunek 1.15. Współczynnik śmiertelności nowotworów złośliwych jajnika w Polsce na przestrzeni lat 1978–2007, obrazujący niekorzystny trend w rokowaniu.



Rysunek 1.16. Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem jajnika w krajach Europy, wg badania EUROCORE-3 (za lata 1990–1994).



Rysunek 1.17. Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet z rakiem jajnika w krajach Europy, wg badania EUROCORE-4 (za lata 1995–1999).

W 2007 roku obserwowano wyraźny wzrost liczby zachorowań kobiet w wieku po 40. roku życia. Wysoka zachorowalność utrzymywała się aż do 80. roku życia (85% chorych, to kobiety z tego przedziału wiekowego (40–80)). Najwyższa liczba zachorowań była w grupie kobiet między 50.–59. rokiem życia.

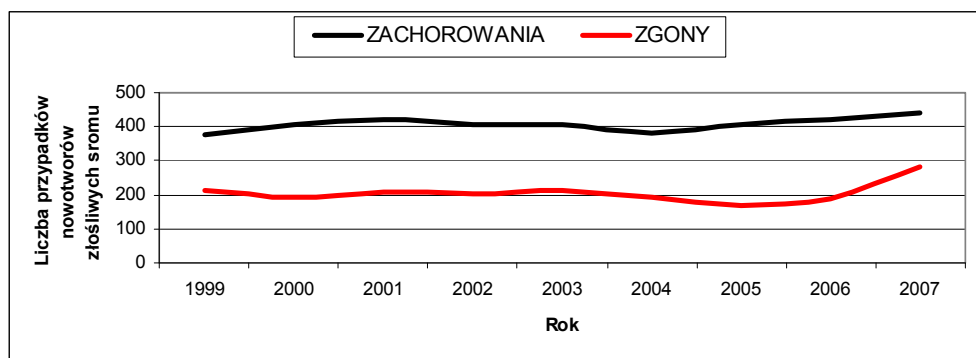
Jakie szanse na 5-letnie przeżycie ma Polka chorująca na nowotwór złośliwy jajnika, w porównaniu z innymi Europejkami? Badania EURO CARE-3 i EURO CARE-4 pokazały pesymistyczny obraz rokowania w całej Europie.

Zachorowalność i umieralność kobiet z powodu nowotworów pochwy i sromu w Polsce

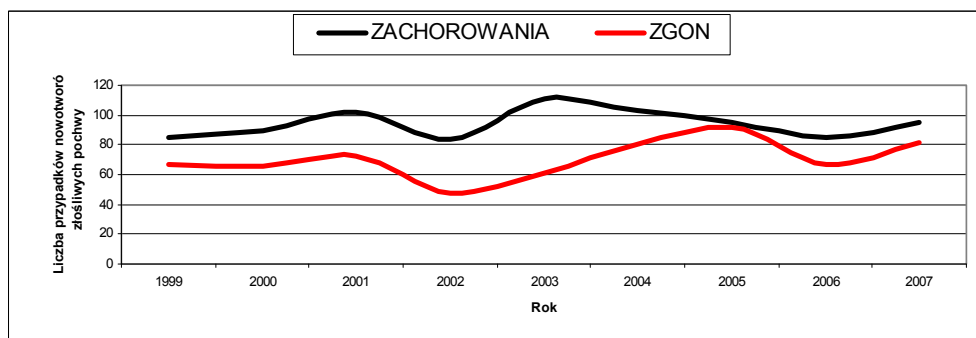
Porównanie wyników leczenia w Europie (EURO CARE-3 i 4)

Nowotwory sromu i pochwy należą do najrzadziej występujących nowotworów złośliwych u kobiet i najrzadszych nowotworów kobiecych. W 2007 roku odnotowano 439 złośliwych nowotworów sromu i 95 złośliwych nowotworów pochwy. W tym samym roku zgłoszono 280 zgonów kobiet z nowotworem sromu i 81 zgonów kobiet z nowotworem pochwy. Obserwowana tendencja w zachorowaniach i zgonach w ciągu 3 ostatnich dekad utrzymuje się na stałym poziomie. W obu rozpoznaniach utrzymuje się tendencja wzrostu zachorowalności wraz ze wzrostem wieku, poczynając od 45.–50. roku życia. Ponad 95% chorujących kobiet miała powyżej 54 lat.

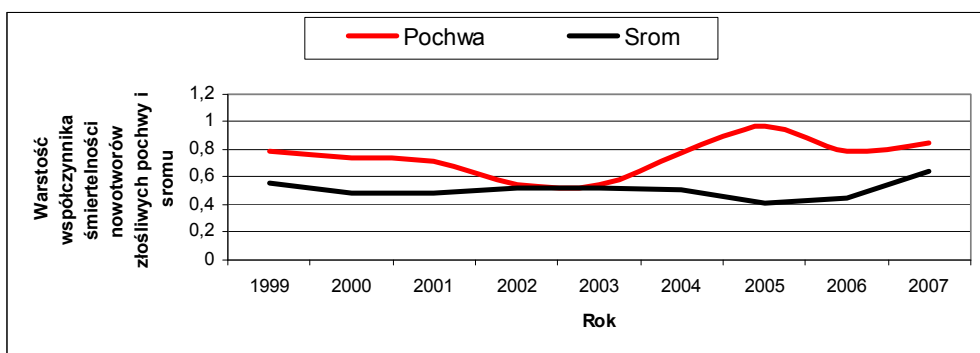
Wg raportu EURO CARE-4 (1995–1999) 5-letnie przeżycia w Europie kobiet z nowotworem złośliwym pochwy i sromu były na poziomie 59,4%, a w Polsce szansa na 5-letnie przeżycie kobiet chorujących na nowotwór złośliwy pochwy i sromu wyniosła wg raportu 44,4%. We wcześniejszym raporcie EURO CARE-3 (1990–1994) prawdopodobieństwo przeżycia z rozpoznanym nowotworem złośliwym pochwy i sromu w Polsce wynosiło ok. 35%.



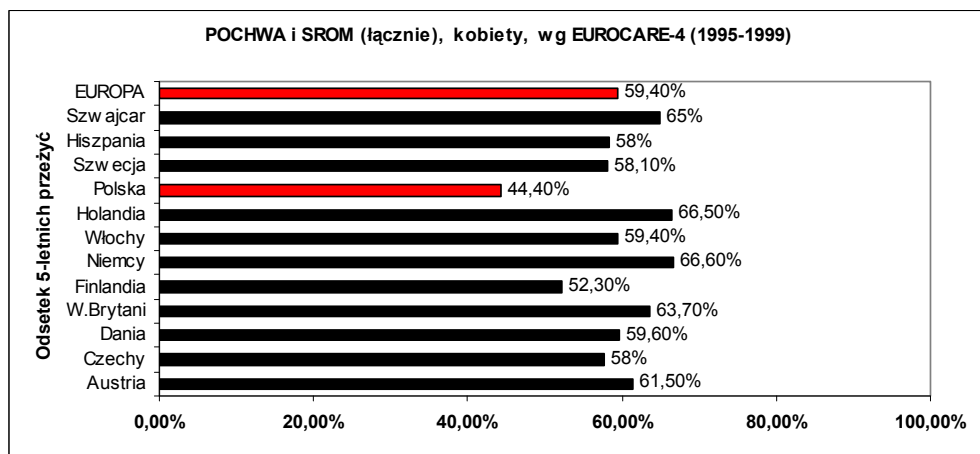
Rysunek 1.18. Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych sromu w Polsce, w latach 1999–2007.



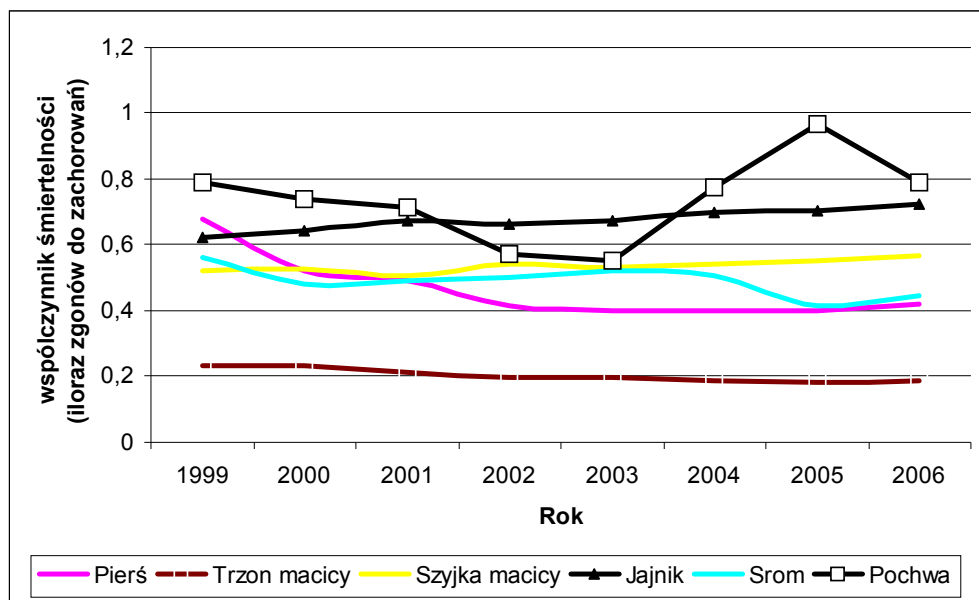
Rysunek 1.19. Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów złośliwych pochwy w Polsce, w latach 1999–2007.



Rysunek 1.20. Współczynnik śmiertelności nowotworów złośliwych sromu i pochwy w Polsce na przestrzeni lat 1999–2007, obrazujący rokowanie.



Rysunek 1.21. Odsetek 5-letnich przeżyć kobiet z nowotworami pochwy i sromu w krajach Europy, wg badania EURO-CARE-4 (za lata 1995–1999).



Rysunek 1.22. Zestawienie współczynników śmiertelności złośliwych nowotworów kobiecych w Polsce na przykładzie lat 1999–2006. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, <http://epoid.coi.waw.pl/krn>
2. Markowska J.: Epidemiologia raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Onkologia ginekologiczna Markowska J. (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2002.
3. Kędzia W., Zeirko M.: Epidemiologia raka szyjki macicy. W: Onkologia ginekologiczna Markowska J. (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2006.
4. Kuśńska R.: Epidemiologia Nowotworów. W: Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy Kordek R., Jassem J., Krzakowski M., Jezierski A. Wydawnictwo Medical Press, Gdańsk 2003.
5. Corazzari I., Quinn M., Capocaccia R.: Standard cancer patients population for age standardizing survival ratios. Eur. J. Cancer, 2004; 40:2307-2316.
6. Pawłęga J.: Częstość występowania nowotworów złośliwych. W: Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Kordek R. (red.). Wydawnictwo Medyczne ViaMedica, Gdańsk 2007.
7. Zatoński W.A., Didkowska J.: Epidemiologia złośliwych nowotworów. W: Onkologia kliniczna. Krzakowski M. (red.). Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006.

II. Profilaktyka pierwotna i wtórna nowotworów kobiecych

dr n. med. Barbara IZMAJŁOWICZ

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Około 40% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet następuje przed 65. rokiem życia i nowotwory są w tej grupie wiekowej najczęstszą przyczyną zgonów [1]. Ponieważ proces powstawania i rozwoju nowotworu jest długotrwały, a czynniki ryzyka zachorowania na nowotwory i metody ich wczesnego wykrywania coraz lepiej znane i dostępne, zadaniem współczesnej medycyny i polityki zdrowia publicznego jest profilaktyka chorób nowotworowych.

Profilaktyka pierwotna polega na zapobieganiu zachorowaniom na raka poprzez eliminację lub ograniczenie ekspozycji na czynniki ryzyka i promocję czynników i zachowań ochronnych. Przyjmuje się, że obecnie znane są czynniki ryzyka zachorowania na około połowę nowotworów. Profilaktyka pierwotna ma na celu zmniejszenie zapadalności i umieralności na nowotwory. Czynniki ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe obejmują czynniki fizyczne, chemiczne, biologiczne, dietetyczne, hormonalne i genetyczne. Profilaktyka pierwotna polega na unikaniu karcinogenów, zmianie nawyków żywieniowych i kulturowych, ocenie predyspozycji genetycznych, chemoprewencji i szczepieniach.

Profilaktyka wtórna polega na wykrywaniu choroby nowotworowej we wczesnej, bezobjawowej fazie choroby i szybkim wdrożeniu leczenia, co może poprawić jego wyniki. Profilaktyka wtórna może być wynikiem działań indywidualnych lub prowadzonych w sposób zorganizowany za pomocą badań przesiewowych. Badania przesiewowe polegają na zorganizowanym przeprowadzaniu testu lub wywiadu u osób bez objawów choroby w celu zidentyfikowania osób zagrożonych wystąpieniem tej choroby i przeprowadzenie u nich dalszych badań diagnostycznych i działań profilaktycznych, co skutkować będzie korzyścią zdrowotną. Masowe badania przesiewowe mają na celu zmniejszenie umieralności na dany nowotwór. Prowadzone są w nowotworach charakteryzujących się długą fazą przedkliniczną, które stanowią istotny problem epidemiologiczny, znane są skuteczne metody ich leczenia oraz od-

powiednie testy diagnostyczne. Test diagnostyczny w badaniach przesiewowych musi charakteryzować się dużą czułością i swoistością, być tani, łatwy i bezpieczny do zastosowania. Badaniami przesiewowymi obejmowana jest konkretna populacja, w której dany nowotwór stanowi istotny problem epidemiologiczny. Test diagnostyczny przeprowadzany jest w ustalonym rytmie czasowym. Osoby, u których wynik testu jest dodatni poddawane są pogłębionej diagnostyce, a jeśli rozpoznana zostanie choroba nowotworowa – leczeniu. Osoby, u których wynik testu jest ujemny, lub pogłębiona diagnostyka nie wykazała zmian nowotworowych wykonują nadal testy przesiewowe w ustalonym dla danego nowotworu rytmie czasowym. Badania przesiewowe niosą jednak za sobą także ryzyko związane z wynikami fałszywie ujemnymi i fałszywie dodatnimi oraz powikłania wykonywanych testów.

Profilaktyka trzeciej fazy polega na skutecznym leczeniu choroby nowotworowej oraz rehabilitacji fizycznej, psychicznej i społecznej u chorych po leczeniu. Na przestrzeni ostatnich lat nastąpił istotny postęp we wszystkich rodzajach leczenia onkologicznego. W leczeniu chirurgicznym wprowadzono metody leczenia oszczędzającego, metodę węzła wartowniczego i zabiegi rekonstrukcyjne. Nowe techniki wprowadzono również w radioterapii przede wszystkim dzięki rozwojowi technik obrazowania (TK, MRI, PET) oraz aparatury medycznej i oprogramowania komputerowego. Konwencjonalna teleterapia oparta na klasycznych radiogramach zastępowana jest przez radioterapię konformalną opartą na tomografii komputerowej, co zmniejsza ryzyko powikłań i ryzyko tzw. „błędu” geograficznego. Coraz częściej stosowana jest do planowania fuzja obrazów TK, MRI i PET oraz technika modulacji intensywności dawki IMRT i stereotaksja. Również w planowaniu brachyterapii coraz częściej stosowane jest planowanie trójwymiarowe. Istotny postęp następuje również w leczeniu systemowym. Wprowadzane są do leczenia nowe cytostatyki i preparaty hormonalne, a coraz częściej stosowane jest leczenie celowane. Obecnie leczenie onkologiczne jest najczęściej leczeniem skojarzonym wykorzystującym różne metody leczenia miejscowego i systemowego w różnych sekwencjach czasowych. Wprowadzenie nowych metod leczenia ma na celu poprawę wyników leczenia, zmniejszenie skutków ubocznych i poprawę jakości życia. Chory po zakończeniu leczenia onkologicznego poddawany jest obserwacji, której celem jest monitorowanie odpowiedzi na leczenie, czyli określenie remisji nowotworu lub szybkie rozpoznanie wznowy procesu nowotworowego i wdrożenie kolejnego rzutu leczenia, monitorowanie skutków ubocznych leczenia, zarówno wczesnych, jak i późnych oraz ich leczenie i zapobieganie. W trakcie wizyt kontrolnych po leczeniu należy także obserwować chorego w kierunku wystąpienia nowotworów metachronicznych. Istotne znaczenie ma również ocena jakości życia i rehabilitacja fizyczna, psychiczna i społeczna.

Profilaktyka raka piersi

Do czynników ryzyka zachorowania na raka piersi należą czynniki hormonalne, genetyczne, związane z prokreacją, żywieniowe, promieniowanie jonizujące i nawyki żywotowe.

Na zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi wskazują takie dane z wywiadu jak: rak piersi w wywiadzie (↑ryzyka o 1%), rak piersi u krewnych pierwszego stopnia przed menopauzą (↑ryzyka 3-krotny), rak piersi u krewnych pierwszego stopnia po menopauzie (↑ryzyka 1,5-krotny), łagodne choroby piersi z proliferacją (↑ryzyka 2-11-krotny), wczesna pierwsza miesiączka (przed 12. r.ż.), późna menopauza (po 55. r.ż.), późny pierwszy poród (po 25. r.ż.), bezdzietność [2]. Ryzyko zachorowania na raka piersi rośnie z wiekiem i jest większe u kobiet.

Kolejnym czynnikiem ryzyka jest otyłość, ale jej znaczenie jest różne u kobiet miesiączkujących i niemiesiączkujących oraz przyjmujących i nieprzyjmujących hormonalną terapię zastępczą. U kobiet z BMI>30 kg/m² po menopauzie niestosujących HTZ ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu do kobiet z prawidłowym BMI jest o 30% większe [3]. Ryzyko nie wzrasta u otyłych kobiet po menopauzie przyjmujących HTZ i u otyłych kobiet przed menopauzą [3]. Szacuje się, że w Europie nadwaga jest przyczyną około 9% zachorowań na raka piersi [1]. Ryzyko zachorowania na raka piersi jest 3-krotnie większe u chorych z zespołem metabolicznym (podwyższony BMI, nadciśnienie tętnicze, hiperinsulinemia, podwyższony poziom glukozy, cholesterolu i trójglicerydów we krwi), a jednocześnie stosowanie metforminy u chorych na cukrzycę zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi [4].

Kolejnym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest spożycie alkoholu [5]. Badania stwierdzają, że ryzyko względne zachorowania rośnie o 9% na każde 10 g alkoholu/dobę [6]. U kobiet wypijających 3 i więcej drinków dziennie ryzyko względne wynosi 2 [7]. Ryzyko jest największe u młodych kobiet spożywających alkohol [8]. Chociaż wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi związany z alkoholem jest umiarkowany, czynnik ten jest istotny, z uwagi na powszechność spożywania alkoholu oraz brak dawki progowej.

Promieniowanie jonizujące również zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi. Badania przeprowadzone po wybuchu bomby atomowej w Hiroszimie oszacowały, że ryzyko względne wynosi 3 [7]. Dawka, jaką otrzymują kobiety w trakcie całego życia podczas badań mammograficznych może przyczynić się do wystąpienia 1–5 zgonów/ 100 000 wykonanych badań [1]. Ryzyko zachorowania na raka piersi rośnie również u kobiet napromienianych przed 30. r.ż. na obszar klatki piersiowej (najczęściej z powodu ziarnicy złośliwej). Ryzyko względne w trakcie obserwacji po napromienianiu wynosi 0 w 5 do 9 lat po leczeniu, 71 w 10–14 lat, 91 w 15–19 lat, 51 w 20–24 lat, 41 w 25–29 lat i 24 w ponad 29 lat [9].

Ryzyko zachorowania na raka piersi jest większe u nosicielek mutacji genu BRCA1, BRCA2, p53 i PTEN. Ryzyko zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji BRCA1 w rodzinach z obciążonym wywiadem wynosi 80%, a ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi 60%. Zachorowania na raka piersi i jajnika u nosicielek mutacji BRCA1 występują o około 10 lat wcześniej niż w całej populacji, co skutkuje odmiennymi programami badań profilaktycznych.

Egzogenne hormony płciowe również wpływają na ryzyko zachorowania na raka piersi. Doustna antykoncepcja nieznacznie zwiększa to ryzyko, ale zależność ta zanika po 10 latach od zaprzestania stosowania tych leków. Badanie Women's Health Initiative (WHI) dotyczyło wpływu skojarzonej i nieskojarzonej hormonalnej terapii zastępczej na ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe [5,10]. Skojarzona (estrogeny i progestageny) hormonalna terapia zastępcza stosowana dłużej niż 5–7 lat zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi, ale tylko w trakcie jej stosowania, zależność ta zanika po przerwaniu HTZ. Ryzyko zachorowania na raka piersi rośnie 1,023 razy na każdy rok stosowania HTZ i jest podobne do ryzyka u kobiet o przedłużonej menopauzie [11].

Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować za pomocą modelu Gaila uwzględniającego wiek, wiek pierwszej miesiączki, wiek pierwszego porodu, liczbę biopsji, atypową hiperplazję, liczbę krewnych pierwszego stopnia z rakiem piersi i czynniki etniczne [12–14].

Profilaktyka pierwotna raka piersi polega na zmniejszeniu ryzyka zachorowania na raka piersi poprzez eliminację takich czynników jak nadwaga, mała aktywność fizyczna, krótki czas karmienia piersią. Aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o 30–40% [15]. Ochronne działanie przypisywane jest również spożywaniu owoców i warzyw i witaminie D [16-18].

W profilaktyce raka piersi ma również zastosowanie chemoprewencja. Badanie amerykańskie NSABP Breast Cancer Prevention Trial dotyczące prewencyjnego leczenia tamoksyfenem w dawce 20 mg dziennie przez 5 lat wykazało zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet powyżej 35. r.ż. o 49% [19]. U kobiet z mutacją BRCA1 leczenie tamoksyfenem nie wpływa na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi, natomiast u kobiet z mutacją BRCA2 ryzyko zmniejsza się o 62% [20]. Tamoksyfen jest zarejestrowany przez FDA w leczeniu profilaktycznym kobiet z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi. Skuteczność tamoksyfenu w leczeniu profilaktycznym wykazało również europejskie badanie IBIS-I, które wykazało zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi o 32% [21]. Tamoksyfen jest rekomendowany do leczenia profilaktycznego u kobiet przed i po menopauzie, powyżej 35. r.ż., u których indywidualne ryzyko zachorowania szacowane według modelu Gaila jest większe niż 1,7%/rok [22]. Kolejnym preparatem badanym w prewencji raka piersi jest raloksyfen. Badania MORE i CORE potwierdziły, że zmniejsza on ryzyko zachorowania na raka piersi o około 60% [23,24]. Badanie STAR porównywało skuteczność i działania uboczne tamoksyfenu i raloksyfenu u kobiet po menopauzie, powyżej 35. r.ż. [25-27]. Wykazano, że obydwa preparaty w jednakowym stopniu zmniejszają ryzyko zachorowania na raka piersi. Tamoksyfen, w przeciwieństwie do raloksyfenu zwiększa ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy i ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Raloksyfen w dawce 60 mg dziennie jest rekomendowany do leczenia profilaktycznego u kobiet po menopauzie, powyżej 35. r.ż., u których indywidualne ryzyko zachorowania szacowane według modelu Gaila jest większe niż 1,7%/rok [22]. Aktualnie toczą się badania dotyczące prewencyjnego leczenia inhibitorami aromatazy [28,29].

Rak piersi jest doskonałym przykładem roli profilaktyki wtórnej. W ramach badań przesiewowych wykonuje się badanie mammograficzne w projekcji skośnej i górno-dolnej u kobiet bez objawów klinicznych. Objęta skriningiem powinna być możliwie duża część populacji, co przyczynia się do zwiększenia częstości wykrywania zmian subklinicznych i zmniejszenia umieralności na raka piersi. W Polsce programem badań przesiewowych objęte są kobiety między 50. a 69. rokiem życia, u których mammografia wykonywana jest co 2 lata [30]. Schemat badań kontrolnych w zależności od grupy wiekowej przedstawia tab. 2.1.

Tabela 2.1. Badania profilaktyczne w kierunku wykrycia raka piersi.

wiek	samobadanie	Badanie lekarskie	mammografia
20–39 lat	co miesiąc	co 12 miesięcy	nie
40–49 lat	co miesiąc	co 12 miesięcy	nie*
50–69 lat	co miesiąc	co 12 miesięcy	co 2 lata
Od 70 lat	co miesiąc	co 12 miesięcy	nie**

* Decyzja o rozpoczęciu badań mammograficznych zależy od czynników ryzyka i analizie bilansu korzyści/ryzyko

** Decyzja o wykonywaniu mammografii indywidualna

Schemat badań profilaktycznych jest inny u kobiet z rodzin najwyższego i wysokiego ryzyka [30]. Do grupy najwyższego ryzyka zachorowania na raka piersi (ryzyko 25–80%) należą kobiety, u których wystąpiły 3 lub więcej zachorowań na raka piersi i/lub raka jajnika u krewnych I i II stopnia, krewnie I stopnia pacjentek z meta- lub synchronicznym zachorowaniem na raka piersi i raka jajnika oraz kobiety z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 niezależnie od obciążenia rodzinnego [30]. Do grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi (ryzyko 20–25%) należą kobiety z rodzin, w których wystąpiły 2 zachorowania na raka piersi i/lub jajnika u krewnych I i/lub II stopnia lub 2 zachorowania u krewnych II i/lub III stopnia ze strony ojca, gdy u 1 chorej rozpoznano raka jajnika i/lub gdy 1 zachorowanie wystąpiło przed 50. r.ż., krewnie I stopnia chorych na obustronnego raka piersi oraz kobiety, których matki lub siostry zachorowały na raka piersi przed 40. r.ż. [30]. W Polsce bardzo wysokie i wysokie ryzyko występuje u 15% chorych na raka piersi, czyli u 0,5–1% kobiet. Kobiety te powinny być objęte poradnictwem genetycznym oraz specjalnym schematem badań profilaktycznych. U kobiet z grupy najwyższego i wysokiego ryzyka wykonuje się badanie w kierunku nosicielstwa mutacji genu BRCA1. Mutacja BRCA1 występuje u 20–50% rodzin z grupy najwyższego ryzyka, w których wystąpiły zachorowania na raka piersi i/lub raka jajnika oraz u 3–5% chorych na raka piersi bez zachorowań w rodzinie. Profilaktyka w rodzinach najwyższego i wysokiego ryzyka polega na samobadaniu piersi 1 raz w miesiącu i badaniu lekarskim 1–2 razy w roku. Pierwsza mammografia wykonywana jest między 25. a 30. r.ż., następnie mammografia i/lub USG raz w roku od 25.–30. r.ż. (piersi o budowie tłuszczowej: mammografia od 30. r.ż. raz w roku, piersi o budowie gruczołowej: od 30. do 40. r.ż. USG 1 raz w roku, od 40. r.ż. mammografia 1 raz w roku). U nosicieli mutacji BRCA1 między 25. a 60. r.ż. wykonywany powinien być również rezonans magnetyczny piersi 1 raz w roku. Ponadto wykonuje się badania w kierunku wczesnego wykrycia raka trzonu macicy i raka jajnika: od 30–35 r.ż. 1 raz w roku badanie ginekologiczne, USG przezpochwowe i Ca 125 (u nosicieli mutacji BRCA1 co 6 miesięcy) oraz badanie cytologiczne co 3 lata. U kobiet z grup wysokiego ryzyka zalecana jest profilaktyczna adnektomia i histerektomia między 35.–40. r.ż., która zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o 60%, a ponadto zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika i trzonu macicy. Profilaktyczna mastektomia zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o 90%. Działania takie związane są jednak nie tylko z ryzykiem powikłań wynikających bezpośrednio z zabiegu operacyjnego, ale także z problemami psychologicznymi.

W profilaktyce trzeciorzędowej raka piersi należy zwrócić uwagę na postęp w leczeniu operacyjnym i wprowadzeniu zabiegów oszczędzających pierś i procedury węzła wartownika. Zastosowanie radioterapii konformalnej znacząco zmniejszyło ilość powikłań ze strony płuc i serca. Do leczenia systemowego poza nowymi cytostatykami i lekami hormonalnymi wprowadzone zostały przeciwciała monoklonalne. W związku z postępem w badaniach histopatologicznych, genetycznych i molekularnych u chorych na raka piersi następuje coraz większa indywidualizacja w kwalifikacji do określonych metod leczenia. Rośnie również ilość zabiegów rekonstrukcyjnych. Istotne znaczenie ma zapobieganie i leczenie obrzęku limfatycznego.

Profilaktyka pierwotna, program badań przesiewowych oraz nowoczesne metody leczenia sprawiły, że na przestrzeni lat 1988–1999, jak wynika z badań EURO CARE, 5-letnie przeżycia chorych na raka piersi zwiększyły się z 74% do 79% w Europie i z 65% do 74% w Polsce [31,32]. Na Dolnym Śląsku 5-letnie przeżycia poprawiły się z 56,4% w latach 1985–1989 do 79,9% w latach 2000–2001 [33].

Profilaktyka raka jajnika

Do czynników ryzyka zachorowania na raka jajnika zalicza się otyłość, czynniki genetyczne (mutacja BRCA1 i BRCA2, zespół Lynch, rodzinne występowanie niepolipowatego raka okrężnicy), hormonalne i związane z prokreacją.

Ryzyko względne zachorowania na raka jajnika u kobiet z BMI >30 kg/m² w porównaniu do kobiet o BMI <25 kg/m² wynosi 1,14–1,59 [34–36]. Znaczenie nadwagi jest większe u kobiet po menopauzie niż przed menopauzą [36]. Zwiększone ryzyko zachorowania na raka jajnika występuje również u kobiet z otyłością brzuszna [37].

Ryzyko zachorowania jest większe u kobiet z zaburzeniami czynności jajników przyjmujących leki stymulujące owulację. Doustne środki antykoncepcyjne zmniejszają ryzyko zachorowania na raka jajnika [38,39]. Dane dotyczące hormonalnej terapii zastępczej i ryzyka zachorowania na raka jajnika są sprzeczne [39]. Ryzyko zachorowania jest także większe u kobiet bezdzietnych i jeśli pierwszy poród miał miejsce po 35. r.ż.

Nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 występuje w około 5–10% przypadków raka jajnika [30]. Szacuje się, że ryzyko zachorowania na raka u nosicielek mutacji genu BRCA1 wynosi około 60%. Zachorowania na raka jajnika, podobnie jak zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji BRCA1 występują około 10 lat wcześniej niż zachorowania w całej populacji, ale jednocześnie mogą wystąpić nawet w 8. dekadzie życia.

W profilaktyce pierwotnej raka jajnika należy zwrócić uwagę jedynie na zachowanie prawidłowej masy ciała. Profilaktyka wtórna w raku jajnika dotyczy przede wszystkim kobiet z mutacją BRCA1 i obejmuje badanie ginekologiczne, USG przezpochwowe i badanie Ca 125 co 6 miesięcy u kobiet po 30. roku życia [30]. Pomimo przestrzegania tych zaleceń rak jajnika, w przeciwieństwie do raka piersi, wykrywany jest w zaawansowanych stadiach. Dlatego też u kobiet z mutacją BRCA1 i rakiem jajnika w rodzinie zalecana jest profilaktyczne usunięcie przydatków lub przydatków i macicy między 35. a 40. rokiem życia [30]. Należy jednak pamiętać, że u kobiet tych rak jajnika może rozwinąć się w otrzewnej. Ryzyko zachorowania na raka jajnika jest również większe u chorych po leczeniu raka piersi. Brak jest efektywnego programu badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka jajnika. W profilaktyce trzeciorzędowej najistotniejszy postęp ma miejsce w leczeniu systemowym, pewne nadzieje może budzić też radioterapia IMRT. Niestety pomimo wszystkich prowadzonych działań wyniki leczenia raka jajnika na przestrzeni ostatnich lat utrzymują się na tym samym poziomie. Zarówno według danych EURO CARE-3, jak i EURO CARE-4 przeżycia 5-letnie w Europie wynoszą około 37%, w Polsce około 30% [31,32].

Profilaktyka raka trzonu macicy

Według teorii Bokhmana rak błony śluzowej trzonu macicy może powstać na podłożu jej hiperplazji lub atrofii. Nowotwory na podłożu hiperplazji rozwijają się w wyniku nadmiernej stymulacji estrogenowej, są lepiej zróżnicowane, mają lepsze rokowanie, a kobiety, które na nie chorują są często otyłe, mają cukrzycę i nadciśnienie. Nowotwory rozwijające się na podłożu atrofii są gorzej zróżnicowane, mniej wrażliwe na leczenie hormonalne, mają gorsze rokowanie, a kobiety, które na nie chorują nie wykazują cech obserwowanych w pierwszej grupie nowotworów.

Jednym z czynników zwiększających około 3-krotne ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy jest wysoki Body Mass Index (BMI) [34,40,41]. W porównaniu do prawidłowego

BMI (20–24 kg/m²) ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy u kobiet z niedowagą (BMI <20 kg/m²) jest mniejsze 2-krotnie, u kobiet z nadwagą (BMI 35–39 kg/m²) ryzyko rośnie około 4-krotnie, a u kobiet otyłych (BMI ≥40 kg/m²) około 6-krotnie [42]. Ryzyko zachorowania jest około 1,5-krotnie większe na każde 5 kg/m² wzrostu BMI [43]. Szacuje się, że nadwaga jest przyczyną rozwoju około 39% nowotworów trzonu macicy [1]. Ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy jest około 2-krotnie większe u kobiet z zespołem metabolicznym (podwyższony BMI, nadciśnienie tętnicze, podwyższony poziom glukozy, cholesterolu i trójglicerydów we krwi) [44,45]. Ryzyko to jest większe zarówno dla wszystkich tych czynników występujących łącznie, jak i dla każdego z nich występującego samodzielnie, z wyjątkiem poziomu cholesterolu oraz rośnie wraz z każdym kolejnym czynnikiem [44,45]. Występowanie cukrzycy, szczególnie u kobiet po menopauzie, zwiększa ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy 2–3-krotnie [42,44–46]. Kolejnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy jest mała aktywność fizyczna, a ryzyko rośnie wielokrotnie, jeśli mała aktywność fizyczna towarzyszy nadwadze i cukrzycy [46,47]. Dieta bogatotałuszczaowa również zwiększa ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy [48].

Kolejna grupa czynników ryzyka związana jest z gospodarką hormonalną. Częściej na raka trzonu macicy chorują kobiety, u których wcześniej wystąpiła pierwsza miesiączka, a późno menopauza, nieródki, kobiety z zaburzeniami hormonalnymi spowodowanymi przez hormonalnie czynne guzy jajników, natomiast późny wiek pierwszej ciąży zmniejsza ryzyko zachorowania [49]. Rola hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej pozostaje przedmiotem licznych kontrowersji. Hormonalna terapia zastępcza oparta wyłącznie na estrogenach stosowana dłużej niż 6 lat zwiększa ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy 4-krotnie, a oparta na estrogenach i progestagenach oraz antykoncepcja doustna nie zwiększają, a być może nawet zmniejszają ryzyko zachorowania [38,39,41]. Wzrost zachorowalności na raka endometrium obserwuje się u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Zwiększone ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy występuje również u kobiet z mutacją genu BRCA1, co może uzasadniać profilaktyczną histerektomię.

Wśród innych czynników zwiększających ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy wymieniane są alkohol, leki antydepresyjne, talk i czynniki infekcyjne [50–53].

Ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy rośnie z wiekiem. W Europie zachorowalność jest niższa u kobiet w wieku 25–49 lat, w porównaniu do kobiet w wieku 50–74 lata [54]. Po menopauzie występuje 75%–80% nowotworów trzonu macicy.

Biorąc pod uwagę wymienione wyżej czynniki ryzyka profilaktyka pierwotna polega na ich wyeliminowaniu i przestrzeganiu zachowań prozdrowotnych. Wpływ na zmniejszenie o około połowę ryzyka zachorowania na raka trzonu macicy ma zwiększona aktywność fizyczna, co jest szczególnie istotne u chorych z nadwagą i otyłych [52]. Do innych czynników ochronnych należy dieta, kawa, melatonina [50,56]. Brak jest profilaktyki wtórnej i badań przesiewowych dotyczących raka trzonu macicy. Leczenie raka trzonu macicy jest przedmiotem licznych kontrowersji. Zasadniczym sposobem leczenia jest leczenie operacyjne, ale już zakres zabiegu operacyjnego (proste usunięcie macicy z przydatkami z usunięciem węzłów chłonnych lub bez) zmieniał się w ostatnich latach. Kontrowersyjne jest również stosowanie radioterapii uzupełniającej w niskich stopniach zaawansowania. Coraz szersze zastosowanie znajduje w leczeniu uzupełniającym radiochemioterapia lub chemioterapia. Niezależnie od

zmian w metodach leczenia na przestrzeni ostatnich lat 5-letnie przeżycia u chorych na raka trzonu macicy w Europie są wysokie i wynoszą 76% według badań EUROCare-3 i 4 [31,32]. Na uwagę zasługuje fakt, że w Polsce wyniki leczenia uległy poprawie i dla chorych zdiagnozowanych w latach 1990-1994 wynosiły około 67%, a dla chorych zdiagnozowanych w latach 1995-1999 74% [31,32].

Profilaktyka raka szyjki macicy

Czynniki rozwoju raka szyjki macicy można podzielić na dwie grupy: czynniki główne i czynniki prawdopodobne [57]. Czynniki główne, to zakażenie wirusami HPV 16/18 i innymi typami onkogennymi (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68), wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, duża liczba partnerów seksualnych, duża liczba porodów, palenie tytoniu, niski status socjoekonomiczny, CIN1 i CIN2 w wywiadzie. Czynniki prawdopodobne, których znaczenie jest słabiej udokumentowane, to długotrwałe stosowanie środków antykoncepcyjnych, dieta, stany zapalne pochwy wywołane przez HSV-2 (*Herpes simplex virus*), Chlamydia trachomatis, CMV (wirus cytomegalii), EBV (wirus Epsteina-Barr), *Neisseria gonorrhoeae*. Szacuje się, że u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne przez 5 lat i dłużej w stosunku do kobiet, które nie przyjmują środków antykoncepcyjnych ryzyko względne wynosi 1,9 – różnica ta zanika po 10 latach od zaprzestania stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych [58].

Według *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer* większa liczba porodów jest związana z większym ryzykiem zachorowania na raka szyjki macicy, a ryzyko względne wynosi 1,76 przy liczbie porodów >7 w porównaniu do 1-2 porodów. Badanie to potwierdziło również zwiększone ryzyko zachorowania przy wczesnym (<17 lat) wieku pierwszego porodu w porównaniu do późniejszego wieku (>25 lat) [59].

Częstość zakażeń wirusem HPV wynosi od 5 do 20%. Większość zakażeń ulega samowyleczeniu w ciągu 12-18 miesięcy, a utrzymujące się zakażenia są wynikiem zakażenia wirusami wysokoonkogennymi. Ryzyko przetrwania infekcji jest większe u kobiet palących papierosy, stosujących doustne środki antykoncepcyjne, wieloródek i przy współistnieniu innych zakażeń przenoszonych drogą płciową. Infekcja HPV 16, 18, 45 występuje w około 70-80% raków płaskonabłonkowych szyjki macicy, około 93% przypadków raków gruczołowych oraz 50-60% przypadków zmian przedrakowych CIN 1, 2, 3 [60,61].

Profilaktyka pierwotna raka szyjki macicy, poza unikaniem czynników ryzyka i edukacją prozdrowotną obejmuje również szczepienia przeciwko wirusowi HPV. Aktualnie dostępna jest szczepionka czterowalentna i dwuwalentna. Szczepionka czterowalentna działa przeciwko wirusom HPV 16, 18, 6 i 11 i przeciwdziała rozwojowi zmian przedrakowych typu CIN 2 i 3, rakowi szyjki macicy, zmianom dysplastycznym sromu i pochwy oraz brodawkom płciowym. Szczepionka dwuwalentna działa przeciwko wirusom HPV 16 i 18 i przeciwdziała rozwojowi zmian przedrakowych typu CIN 2 i 3 i rakowi szyjki macicy. W Polsce szczepienie przeciw HPV wymieniane jest w Programie Szczepień Ochronnych na rok 2009 jako szczepienie zalecane [62]. Szczepienie zalecane jest do stosowania u dziewczynek w wieku 11-12 lat, u dziewczynek w wieku 13-18 lat, jeśli nie zostały zaszczepione wcześniej oraz w innym wieku, jeśli należy dokończyć serię szczepień [60]. Kobiety starsze również mogą być szczepione. Szczepionka czterowalentna chroni przeciwko infekcji HPV 16 i 18 w 91-96% w ob-

serwacji 5-letniej, szczepionka dwuwalentna w 100% w obserwacji 6-letniej [61]. Ponadto szczepionka dwuwalentna powoduje odporność krzyżową w odniesieniu do typu HPV 45 na poziomie 60-80%, co ma szczególne znaczenie w profilaktyce raka gruczołowego [61]. Należy jednak pamiętać i informować pacjentki o tym, że szczepionka nie chroni przed rakiem szyjki macicy, który związany jest z innymi typami wirusa lub nie jest związany z zakażeniem wirusem HPV, a kobiety zaszczepione nadal muszą wykonywać badanie cytologiczne. Przyjmuje się, że wprowadzenie programu szczepień populacyjnych może zredukować umieralność na raka szyjki macicy o około 70% w ciągu 15–20 lat [60].

W Polsce profilaktyka wtórna raka szyjki macicy prowadzona jest w ramach Narodowego Programu Aktywnej Profilaktyki Raka Szyjki Macicy [30]. Program badań przesiewowych obejmuje kobiety w wieku 25–59 lat, u których badanie cytologiczne powinno być wykonywane co 3 lata. Program składa się z trzech etapów. Etap pierwszy, to etap podstawowy, w ramach którego wykonywane jest badanie cytologiczne. Drugi etap, to etap diagnostyczny, w którym wykonywana jest ocena rozmazu cytologicznego. Jeżeli wynik jest prawidłowy, kolejne badanie wykonywane jest za 3 lata. Jeżeli wynik jest nieprawidłowy, kobieta kwalifikowana jest do trzeciego etapu programu, czyli do etapu pogłębionej diagnostyki, a następnie do leczenia i kontroli. Według zaleceń NCCN badania przesiewowe powinny rozpocząć kobiety w 3 lata po rozpoczęciu życia płciowego, ale nie później niż w 21. roku życia, a cytologia powinna być wykonywana co rok [22]. U kobiet powyżej 30. roku życia można zastąpić badanie cytologiczne co 1–2 lata przez łączne wykonywanie badania cytologicznego i testów DNA w kierunku HPV co 3 lata [22]. Częstość badania cytologicznego może być również mniejsza (co 2–3 lata) u kobiet powyżej 30. roku życia, u których 3 kolejne badania cytologiczne były prawidłowe [22].

W profilaktyce trzeciorzędowej raka szyjki macicy kluczowe znaczenie wydaje się mieć prawidłowe ustalenie stopnia zaawansowania przed wybraniem prawidłowego postępowania, ponieważ przeprowadzenie zabiegu operacyjnego u chorych w zaawansowanych stadiach choroby znacząco pogarsza wyniki leczenia. Istotnym krokiem w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy było uznanie w 1999 roku skojarzonej radiochemioterapii opartej na cisplatynie za standard postępowania. Wprowadzenie planowania trójwymiarowego na podstawie tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego zarówno w teleterapii, jak i w brachyterapii zmniejsza ryzyko „błędu geograficznego”, czyli niedopromienienia części guza nowotworowego, co ma szczególne znaczenie w zaawansowanym raku szyjki macicy, które nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Niestety, wyniki leczenia raka szyjki macicy w Europie, jak wynika z badań EUROCA-RE-3 i 4 nie uległy poprawie i 5-letnie przeżycia wynoszą 62–63% [31,32]. Wyniki leczenia w Polsce są gorsze o około 10% [31,32]. Ponieważ wyniki leczenia chorych na raka szyjki macicy są niezadowolające, szczególne znaczenie ma profilaktyka pierwotna i wtórna, a przede wszystkim szczepienia ochronne i badania przesiewowe. Niestety w Polsce zgłaszalność kobiet na badanie cytologiczne w ramach programu badań przesiewowych jest niska, co wskazuje na konieczność intensywnej edukacji społeczeństwa.

Profilaktyka raka pochwy i sromu

Nowotwory sromu i pochwy charakteryzują podobne czynniki ryzyka. Należą do nich infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego, wcześniej stwierdzona dysplazja lub rak szyjki ma-

cicy, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, czynniki związane z życiem płciowym i immunosupresja [63-65]. Najczęstszym typem wirusa brodawczaka u chorych na raka sromu lub pochwy jest HPV 16 [65]. Częstość infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego wynosi około 40% u chorych na raka sromu, około 70–80% u chorych na śródnabłonkową neoplazję sromu (VIN1-3) [65]. Częstość infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego wynosi około 65% u chorych na raka pochwy, około 92-98% u chorych na śródnabłonkową neoplazję pochwy (VAIN1-3) [65].

Zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka sromu i pochwy może nastąpić w wyniku działań informacyjnych na temat czynników ryzyka, a także w wyniku szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego. Szacuje się, że wprowadzenie szczepień na skalę populacyjną może zmniejszyć zachorowania na raka pochwy i sromu o $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ [64]. Brak jest programów badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka pochwy i sromu z uwagi na niską skalę występowania tych nowotworów. W profilaktyce trzeciorzędowej należy zwrócić uwagę na zapobieganie obrzękom limfatycznym kończyn dolnych u chorych po usunięciu węzłów chłonnych pachwinowych. Z badań EURO CARE-3 i 4 wynika, że 5-letnie przeżycia chorych na raka sromu i pochwy poprawiły się w Europie z 52% do 59%, a w Polsce z 34% do 44% [31,32]. Mimo poprawy, wyniki leczenia nie są zadowalające, a badania przesiewowe nieekonomiczne, dlatego należy dążyć do ograniczenia liczby zachorowań, czemu mogą służyć, podobnie jak w raku szyjki macicy, szczepienia ochronne.

Podsumowanie

Znanych jest wiele czynników zwiększających ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym na nowotwory kobiece. Narażenia na wiele z tych czynników można uniknąć. Zalecenia profilaktyczne dla pacjentów ujęte są w Europejskim Kodeksie Walki z Rakiem i są zbieżne z zaleceniami Narodowego Instytutu Raka w Stanach Zjednoczonych [1,66]. Dotyczą one zaprzestania palenia tytoniu, wystrzegania się otyłości, uprawiania ćwiczeń fizycznych i aktywności ruchowej, spożywania dużej ilości warzyw i owoców, a ograniczenia produktów bogatych w tłuszcze zwierzęce, ograniczenia spożywania alkoholu, unikania nadmiernej ekspozycji na promieniowanie słoneczne, ochrony przed czynnikami rakotwórczymi, uczestniczenia w programach szczepień ochronnych oraz w programach badań przesiewowych. Niektórych z czynników ryzyka zachorowania na nowotwory kobiece można łatwo uniknąć i wprowadzić zachowania prozdrowotne (dieta, aktywność fizyczna). Inne czynniki, jak antykoncepcja doustna czy hormonalna terapia zastępcza zwiększają ryzyko zachorowania na jedne nowotwory, a zmniejszają ryzyko zachorowania na inne. Należy również pamiętać, że niektóre działania profilaktyczne, jak chemoprewencja czy chirurgiczne zabiegi profilaktyczne, obciążone są ryzykiem skutków ubocznych. Programy badań przesiewowych prowadzone są aktualnie w raku szyjki macicy i raku piersi, a ich powodzenie zależy od dobrej organizacji i świadomości społeczeństwa. Istotne znaczenie w profilaktyce nowotworów ma edukacja dotycząca czynników zachorowania na nowotwory i możliwości profilaktyki. Wiedzę tę powinni posiadać zarówno decydenci i pracownicy służby zdrowia, jak i całe społeczeństwo.

Písmiennictwo

1. Europejski kodeks walki z rakiem, wersja trzecia (2003), red. Zatoński W., Warszawa, 2007.
2. Vogel, V.: Breast cancer prevention: a review of current evidence. *CA Cancer J Clin*, 2000, v.50, s. 156-170.
3. Lahmann, P., Hoffmann, K., Allen, N. [et al.]: Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 2004, v.111, s. 762-771.
4. Evans, J., Donnelly, L., Emslie-Smith, A. [et al.]: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*, 2005, v.330, s. 1304-1305.
5. Grimes, D., Lobo, R.: Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*, 2002, v.100, s. 1344-1353.
6. Longnecker, N.: Alcohol beverage consumption in relation to risk of breast cancer: metaanalysis and review. *Cancer Causes Control*, 1994, v.5, s. 73-82.
7. Harris, J., Lippman, M., Veronesi, U. [et al.]: Breast cancer. *N Engl J Med*, 1992, v.327, s. 319-328.
8. Harvey, E., Schaiver, C., Brinton, L. [et al.]: Alcohol consumption and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1987, v.78, s. 657-661.
9. Bathia, S., Yasui, Y., Robinson, L. [et al.]: High risk of subsequent neoplasms continues with extended follo-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late effects Study Group. *J Clin Oncol*, 2003, v.31, s. 4386-4394.
10. Prentice, R., Manson, J., Langer, R. [et al.]: Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009, v.170, s. 12-23.
11. Tinelli, A., Vergara, D., Martignano, R. [et al.]: Hormonal carcinogenesis and socio-biological development factors in endometrial cancer: a clinical review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, v.87, s. 1101-1113.
12. Gail, M., Brinton, L., Byar, D. [et al.]: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*, 1989, v.81, s. 1879-1886.
13. Spiegelman, D., Colditz, G., Hunter, D. [et al.]: Validation of the Gail model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994, v.86, s. 600-6007.
14. Constantino, J., Gail, M., Pee, M. [et al.]: Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999, v.91, s. 1541-1548.
15. Friedenreich, C., Orenstein, M. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*, 2002, v.132, s. 3456-3464.
16. Kruk, J. Jedzenie owoców i warzyw a ryzyko raka piersi. *Współczesna Onkologia*, 2006, v.10, s. 224-230.
17. Linos, E., Willett, W. Diet and Brest cancer risk. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007, v.5, s. 711-718.
18. Bertone-Johnson, E., Chen, W., Holick M. [et al.]: Plasma 25-hydroxyvitamin D, and 1,25- dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, v.14, s. 1991-1997.
19. Fisher, B., Constantino, J., Wickerham, D. [et al.]: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*, 1998, v.90, s. 1371-1388.
20. King, M., Wiend, S., Hale, K. [et al.]: Tamoxifen and breast incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA*, 2001, v.286, s. 2251-2256.
21. Cuzick, J., Forbes, J., Edwards, R. [et al.]: First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet*, 2002, v.360, s. 817-824.
22. NCCN, National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology- V. I. 2010 [online]: <http://www.nccn.org/professionals/physicians>

23. Cummings, S., Eckert, S., Krueger, K. [et al.]: The effect of raloxifene on breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*, 1999, v.281, s. 2189-2197.
24. Martino, S., Cauley, J., Barrett-Conor, E. [et al.]: Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst*, 2004, v.96, s. 1751-1761.
25. Vogel, V., Costantino, J., Vickerham, D. [et al.]: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*, 2006, v.295, s. 1782-1792.
26. Vogel, V., Costantino, J., Vickerham, D. [et al.]: Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing Breast Cancer. *Cancer Prev Res*, 2010, v.3, s. 696-706.
27. Vogel, V. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, v.9, s. 51-60.
28. Loehberg, C., Jud, S., Haeberle, L. [et al.]: Breast cancer risk assessment in mammography screening program and participation in the IBIS-II chemoprevention trial. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, v.121, s. 101-110.
29. Visvanathan, K., Chlebowski, R., Hurley, P. [et al.]: American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol*, 2009, v.27, s. 3235-3258.
30. Polska Unia Onkologii [online]: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl>
31. Sant, M., Aareleid, T., Berrino, F. [et al.]: EUROCARE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – results and commentary. *Ann Oncol*, 2003, v.14, s. 61-118.
32. Sant, M., Allemani, C., Santaquilani, M. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009, v.45, s. 909-930.
33. Błaszczyk, J., Jagas, M., Hudziec, P.: Nowotwory złośliwe w województwie dolnośląskim w roku 2008. Wrocław 2010.
34. Reeves, G., Pirie, K., Beral, V. [et al.]: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the million women study: cohort study. *BMJ*, 2007, v.335, s. 1134-1145.
35. Schouten, L., Rivera, C., Hunter, D. [et al.]: Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, v.17, s. 902-912.
36. Lehmann, P., Cust, A., Friedenreich, C. [et al.]: Anthropometric measures and epithelial ovarian cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 2010, v.126, s. 2404-2415.
37. Delort, L., Kwiatkowski, F., Chalabi, N. [et al.]: Central adiposity as a major risk factor of ovarian cancer. *Anticancer Res*, 2009, v.29, s.5229-5234.
38. Hannaford, P., Selvaraj, S., Elliott, A. [et al.]: Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*, 2007, v.335, s. 651-659.
39. Pearce, C., Chung, K., Pike, M. [et al.]: Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer*, 2009, v.115, s. 531-539.
40. Renehan, A., Soerjomataram, I., Tyson, M. [et al.]: Incident cancer burden attributable to excess. *Int J Cancer*, 2010, v.126, s. 692-702.
41. Jeong, N., Lee, J., Lee, J. [et al.]: Role of body mass index as a risk and prognostic factor of endometrioid uterine cancer in Korean women. *Gynecol Oncol*, 2010, v.118, s. 24-28.
42. Lindemann, K., Vatten, L.J., Ellström, A. [et al.]: Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer*, 2008, v.98, s. 1582-1585.

43. Renehan, A., Tyson, M., Egger, M. [et al.]: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008, v.371, s. 569-578.
44. Cust, A., Kaaks, R., Friedenreich, C. [et al.]: Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer*, 2007, v.14, s. 755-767.
45. Bjarge, T., Stocks, T., Lukanova, A. [et al.]: Metabolic syndrome and endometrial carcinoma. *Am J Epidemiol*, 2010, v.171, s. 892-902.
46. Friberg, E., Mantzoros, C., Wolk, A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, v.16, s. 276-280.
47. Linkov, F., Edwards, R., Balk, J. [et al.]: Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur J Cancer*, 2008, v.44, s. 1632-1644.
48. Rieck, G., Fiander, A. The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2006, v.20, s. 227-251.
49. Merrill, R., Fugal, S., Novilla, L. [et al.]: Cancer risk associated with early and late maternal age at first birth. *Gynecol Oncol*, 2005, v.96, s. 583-593.
50. Tinelli, A., Vergara, D., Martignago, R. [et al.]: Hormonal carcinogenesis and socio-biological development factors in endometrial cancer: a clinical review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, v.87, s. 1101-1113.
51. Karageorgi, S., Gates, M., Hankinson, S. [et al.]: Perineal use of talcum powder and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, v.19, s. 1269-1275.
52. Modugno, F., Ness, R., Chen, C. [et al.]: Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, v.14, s. 2840-2847.
53. Wallace, A., Gibson, D., Saunders, P. [et al.]: Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol*, 2010, v.206, s. 141-157.
54. Meder, J.: Radioterapia nowotworów złośliwych. W: *Onkologia kliniczna*, t.1, Warszawa, 2006, s.138-163.
55. John, E., Koo, J., Horn-Ross, P. Lifetime physical activity and risk of endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, v.19, s. 1276-1283.
56. Shimazu, T., Inoue, M., Sasazuki, S. [et al.]: Coffee consumption and risk of endometrial cancer: a prospective study in Japan. *Int J Cancer*, 2008, v.123, s. 2406-2410.
57. Kędzia, W.: Etiopatogeneza raka szyjki macicy. W: *Ginekologia Onkologiczna* t.2, Wrocław, 2006, s. 513-520.
58. Appleby, P., Beral, V., Berrington de Gonzales, A. [et al.]: Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 2007, v.370, s. 1609-1621.
59. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16563 women with cervical carcinoma and 33542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer*, 2006, v.119, s. 1108-1124.
60. Kotarski, J., Basta A., Dębski, R. [et al.]: Uzupełnione stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV). *Ginekol Pol*, 2009, v.80, s. 870-876.
61. Bidziński, M., Dębski, R., Kędzia, W. [et al.]: Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat profilaktyki raka gruczołowego szyjki macicy. *Ginekol Pol*, 2008, v.79, s. 710-714.

62. Program szczepień ochronnych na 2010 rok [online]: www.gis.gov.pl/szczepienia
63. Hjartalkar, A., Meo, M., Weiderpasse, E. Alcohol and gynecological cancers: an overview. *Eur J Cancer Prev*, 2010, v.19, s. 1-10.
64. Duong, T., Flowers, L. Vulvo-vaginal cancers: risk, evaluation, prevention and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2007, v.34, s. 783-802.
65. Smith, J., Backes, D., Hoots, B. [et al.]: Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*, 2009, v.113, s. 917-924.
66. National Cancer Institute [online]: www.cancer.gov

III. Diagnostyka i stopniowanie nowotworów

dr n. med. Agnieszka IGNATOWICZ-PACYNA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Diagnostyka

Głównym celem diagnostyki onkologicznej jest rozpoznanie choroby nowotworowej. Odpowiednio przeprowadzona powinna pozwolić na ocenę zasięgu nowotworu, czyli określenie stopnia zaawansowania klinicznego, ocenę stanu sprawności chorego, określenie czynników prognostycznych i predykcyjnych, które będą miały wpływ na decyzję o wyborze adekwatnego rodzaju terapii onkologicznej oraz na potwierdzenie lub wykluczenie istnienia drugiego nowotworu [1]. Należy pamiętać, iż znajomość wczesnych objawów i tak zwana czujność onkologiczna obowiązują każdego lekarza, niezależnie od specjalizacji którą się zajmuje. Do podstawowych zasad diagnostyki należą ustalenie dokładnego rozpoznania, lokalizacji, budowy histologicznej i zasięgu choroby nowotworowej w organizmie. Należy tak dobierać metody badań, aby postawione rozpoznanie było jak najpełniejsze oraz aby dotyczyło zarówno choroby, jak i stanu chorego w ujęciu całościowym. Za ukończoną diagnostykę uznajemy taką, która pozwala nam na poznanie punktu wyjścia nowotworu oraz na wskazanie umiejscowienia zmiany pierwotnej w danym narządzie, ustalenie wielkości ogniska pierwotnego, typu histologicznego guza, ocenę regionalnych węzłów chłonnych, ustalenie istnienia i lokalizacji przerzutów odległych. W onkologii istnieje wiele metod diagnostycznych służących właściwemu rozpoznaniu i określeniu zasięgu procesu nowotworowego. Za wiodące w tej dziedzinie uważa się metody pozwalające na analizę materiału tkankowego oraz na obrazowanie istniejących patologii. Pozostałe metody mają charakter uzupełniający, lecz fakt ten nie wpływa jednak na pomniejszenie ich roli diagnostycznej. Metody diagnostyczne w onkologii to: wywiad i badanie fizykalne, diagnostyka patomorfologiczna, diagnostyka obrazowa wraz z badaniami endoskopowymi, diagnostyka laboratoryjna, diagnostyka izotopowa [2,3].

Każde postępowanie zmierzające w kierunku postawienia odpowiedniej diagnozy powinno być poprzedzone klasycznym badaniem klinicznym składającym się z **wywiadu i badania fizykalnego**. Wynik badania oraz uzyskane od chorego w czasie wywiadu dane są podstawowe w kwestii kierowania chorego na dalsze badania diagnostyczne. Wywiad, przeprowadzany w sposób niezwykle dokładny, powinien dostarczać informacji dotyczących oceny ryzyka zachorowania na nowotwór z uwzględnieniem: wieku pacjenta, zawodu (rodzaj wykonywanej pracy, narażenie na czynniki szkodliwe, mając na myśli potencjalnie rakotwórcze oraz czas pozostawania pod ich działaniem), warunków środowiskowych, socjalnych, nawyków żywieniowych, stosowania używek (papierosy, alkohol) oraz jednocześnie zwracać uwagę na objawy wskazujące możliwość wystąpienia choroby nowotworowej z ustaleniem ich charakteru, czasu wystąpienia, długości trwania. W wywiadzie powinny być zawarte informacje o chorobach nowotworowych w rodzinie (rodziny z obserwowanymi zachorowaniami na dany typ nowotworu, zwiększone ryzyko zachorowania może mieć także charakter dziedziczny – rak jajnika, piersi, jelita grubego). Ważne mogą okazać się informacje dotyczące stanów predysponujących do wystąpienia nowotworu, na przykład: immunosupresja (stan po przeszczepie narządu, zakażenie wirusem HIV), przewlekłe stany zapalne (zakażenie wirusem HBV, HCV, zakażenie *Schistosoma haematobium*, wirusem brodawczaka – HPV), choroby autoagresywne (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, wole Hashimoto). W przypadku kobiet bardzo ważnym elementem jest wywiad ginekologiczny. W wywiadzie należy uwzględnić także dotychczasową przeszłość chorobową pacjenta (choroby współistniejące, przyjmowane leki, rodzaj stosowanego leczenia) [2,3].

Badanie fizykalne ma ogromne znaczenie w diagnostyce nowotworów, szczególnie oglądanie i badanie palpacyjne (ręczne). Dzięki nim dużo łatwiejsze może okazać się postawienie właściwej diagnozy już we wczesnym stadium choroby oraz ocenę zaawansowania procesu nowotworowego. Należy badać całego chorego, bez względu na podawane przez niego objawy i sugestie, chociaż okolica lub narząd wskazany przez pacjenta powinien zostać poddany wyjątkowo wnikliwej ocenie. Badanie należy rozpoczynać od oglądania skóry i palpacji (całego ciała) – łącznie z tkanką podskórną oraz kośćcem. Uwagę należy zwracać na owrzodzenia, zgrubienia tkanek, wydzieliny, krwawienia, bolesność, zmianę wyglądu i koloru znamion. Wymieniony typ badań jest szczególnie przydatny w przypadku diagnostyki w kierunku nowotworów skóry, piersi, narządu rodno, odbytnicy, kości, węzłów chłonnych. Węzły chłonne bada się ręcznie rozpoczynając od tych najbliższych, dostępnych (szyjne, pachowe, pachwinowe, nadobojcza) przechodząc do położonych bardziej obwodowo zwracając uwagę na ich wielkość, spoistość, ruchomość w stosunku do otaczających tkanek i ewentualne tworzenie pakietów. Nie należy zapominać o badaniu przez odbyt (łac. *per rectum*), przez pochwę (łac. *per vaginam*) oraz bezwzględnie – o badaniu piersi – u obu płci. W niektórych sytuacjach ważna może być ocena stanu neurologicznego chorego pod kątem ewentualnego rozpoznania guza ośrodkowego układu nerwowego oraz istnienia zespołów paranowotworowych. Badanie przedmiotowe jest podstawą do określenia stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej według różnych systemów np. stopniowania klinicznego (ang. *staging*) przy użyciu skali TNM (łac. *T tumor* – guz, *N nodulus* – węzły chłonne, *M metastases* – przerzuty odległe), czy też skali FIGO (fr. *Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*, Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów) użytecznej w przypadku ginekologii onkologicznej [1,3].

Badanie patomorfologiczne, a przede wszystkim badanie histopatologiczne, stanowi najbardziej wiarygodną weryfikację innych badań diagnostycznych. Daje pewne potwierdzenie obecności choroby nowotworowej, a uzyskany dzięki niemu wynik wpływa na zastosowanie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Diagnostyka patomorfologiczna opiera się na metodach makroskopowych (oglądanie), mikroskopowych (mikroskopia świetlna) oraz tzw. metodach specjalnych. W większości mają one charakter inwazyjny, co oznacza, że materiał do badania pobierany jest z naruszeniem ciągłości tkanek za pomocą igieł lub kateterów o różnej średnicy przekroju. Uzyskany tą drogą materiał tkankowy powinien być na bieżąco utrwalany i odpowiednio zabezpieczony w drodze do laboratorium. Ważne, aby na skierowaniu do badania patomorfologicznego znajdowały się następujące informacje: dane identyfikacyjne badanego, niezbędne dane kliniczne i rozpoznanie kliniczne, wyniki poprzednich badań patomorfologicznych (*intra*), wyniki procedur dodatkowych (np. cytologia, kolposkopia, histeroskopia, USG, TK, NMR itp.), dane lekarza odpowiedzialnego za pacjentkę, rodzaj zabiegu, data wykonanego zabiegu, nadesłany materiał (orientacja brzegów wycinka, materiał nieutrwalony), zlecenia dodatkowe. Z kolei w prawidłowym raporcie patologicznym powinny znaleźć się dane mówiące o: typie histologicznym tkanek lub guza, stopniu złośliwości histologicznej (ang. *grading*: G1 – nowotwór wysoko zróżnicowany, G2 – średnio zróżnicowany, G3 – nisko zróżnicowany, G4 – niezróżnicowany), wielkości guza, radykalności mikroskopowej zabiegu operacyjnego (marginesy cięcia), ocenie węzłów chłonnych (liczba usuniętych w czasie zabiegu operacyjnego węzłów chłonnych w tym zajętych przez nowotwór, przekraczanie przez nowotwór torebki węzła chłonnego, obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych), dodatkowych badaniach z użyciem technik specjalnych, występujących czynnikach predykcyjnych i prognostycznych oraz innych dodatkowych elementach zaobserwowanych przez patologa w trakcie oceny preparatu (zatory z komórek nowotworowych w naczyniach, obecność martwicy w guzie). Ocena mikroskopowa opiera się na badaniu cytologicznym, gdzie materiałem pobieranym do badania są komórki (zeskrobiny z powierzchni nabłonków, popłuczyny, wymazy z jam ciała) i histologicznym, gdzie wykorzystywane będą do oceny tkanki (wyskrobiny z jam ciała, wycinki). Zaletą diagnostyki cytologicznej jest to, że pozwala na uzyskanie wyniku w bardzo krótkim czasie – od kilku minut do 24 godzin, jednak wynik badania ma charakter ogólny, często orientacyjny (np. *cellulae carcinomatosae*). Diagnostyka histopatologiczna pozwala na uzyskanie większej liczby danych. Stwarza możliwość oceny makroskopowej i topograficznej tkanek, szerszego zastosowania technik dodatkowych oraz archiwizowania materiałów tkankowych do diagnostyki w późniejszym okresie. Wadą jedynie jest fakt długiego oczekiwania na wynik takiego badania – kilka dni do kilku tygodni. Materiał diagnostyczny uzyskuje się najczęściej drogą biopsji (biopsja może mieć charakter cytologiczny lub histologiczny). Bezwzględnym przeciwwskazaniem do jej przeprowadzenia są istotne zaburzenia krzepliwości krwi. W diagnostyce wyróżniamy biopsje: aspiracyjną cienkoigłową (BAC, ang. *fine needle aspiration biopsy*, FNAB), gruboigłową (ang. *core biopsy*, CB), stereotaktyczną, otwartą, czyli chirurgiczną, śródoperacyjną („*intra*”), mammotomiczną. Do biopsji cienkoigłowej używa się igieł o średnicy mniejszej niż 1 cm. Pozwala ona na diagnostykę cytologiczną. **Wskazaniami do BAC w ginekologii onkologicznej są najczęściej:** diagnostyka gruczołu piersiowego, wątroby, trzustki, nerek, nadnerczy, płuc (przerzuty). Do biopsji gruboigłowej służą specjalnie skonstruowane

igły o średnicy większej niż 1 cm. Tutaj możliwe jest pobranie materiału tkankowego do oceny histologicznej. **Wskazaniami do CB są w tym miejscu:** diagnostyka gruczołu piersiowego, ocena szpiku kostnego – np. rak szyjki macicy przed leczeniem skojarzonym. Biopsja otwarta to chirurgiczne wycięcie guza lub obszaru tkankowego podejrzanego o proces nowotworowy. Lokalizacja zmian może być wspomagana metodami obrazowymi takimi jak mammografia lub ultrasonografia. Biopsja śródoperacyjna („*intra*”) służy do szybkiej histopatologicznej oceny charakteru zmiany, pomaga podjąć decyzję co do sposobu przeprowadzenia zabiegu (oszczędzający – radykalny). **Wskazaniami do biopsji śródoperacyjnej są:** ocena charakteru guza, ocena czystości marginesów chirurgicznych, potwierdzenia charakteru wcześniej uzyskanego materiału, indentyfikacja mikroorganizmów, decyzja o zastosowaniu dodatkowych badań. W przypadku cienko- lub gruboigłowej biopsji sterotaktycznej **wskazaniami są:** diagnostyka gruczołu piersiowego, wykonywana pod kontrolą mammografii (ang. *Vacuum Asisted Biopsy*, VAB). Kolejnym, znanym przykładem pobierania materiału do badania jest biopsja gruboigłowa prostaty: sekstansowa lub TRU – CUT lub pod kontrolą przezodbytniczego USG. Ważną metodą diagnostyki cytologicznej jest także pobranie płynu z jam ciała, np. nakłucie diagnostyczne jamy otrzewnej lub jamy opłucnej w celu pobrania płynu do badania. Odmianą jest tzw. nakłucie lędźwiowe wykonywane w przypadku podejrzenia rozsiewu nowotworu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego. Przeciwwskazaniem są cechy wzmożenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego stwierdzone w badaniu okulistycznym (tarcza zastoinowa na dnie oka) i neurologicznym, guzy tylnej jamy czaszki, stan zapalny skóry w miejscu nakłucia, zaburzenia krzepnięcia. W diagnostyce schorzeń hematologicznych oraz w przypadku guzów litych, w celu oceny stopnia zaawansowania choroby wykonuje się trepanobiopsję szpiku (biopsja gruboigłowa, najczęściej z talerza kości biodrowej). Specjalnymi metodami stosowanymi w diagnostyce patomorfologicznej są: mikroskopia elektronowa, histochemia, immunocytochemia, immunohistochemia, cytometria przepływowa oraz techniki biologii molekularnej, czyli badania FISH i PCR. Diagnostyka tego typu opiera się na prawidłowo pobranym materiale tkankowym zabezpieczonym w bloczkach parafinowych. Jej głównym celem jest wykrycie charakterystycznych cech biologicznych badanych komórek lub tkanek, pozwalające na ustalenie prawidłowego ostatecznego rozpoznania choroby nowotworowej. Diagnostyka histochemiczna opiera się na określeniu liczby błonowych (powierzchniowych) onkoprotein komórek nowotworowych przy użyciu różnych metod barwienia tkanek lub odpowiednio znakowanych przeciwciał. Techniki biologii molekularnej – metoda FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) opiera się z kolei na ocenie liczby kopii onkogenów w jądrze komórki nowotworowej. Zwiększona liczba białek powierzchniowych lub zmutowanych genów określana mianem nadekspresji świadczy o złośliwym charakterze diagnozowanej zmiany. Badania tego typu okazują się być niezwykle przydatne w diagnostyce raka gruczołu piersiowego [4].

W onkologii w dalszym ciągu znajduje zastosowanie **klasyczne obrazowanie rentgenowskie**. Obrazowanie tego typu wykorzystuje się do diagnostyki patologii przede wszystkim w płucach, przewodzie pokarmowym, układzie kostnym i moczowym. Czulość badania szacuje się na ok. 65%, swoistość na ok. 60%. Dawka przyjętego promieniowania zależy proporcjonalnie od czasu trwania badania (od 0,05 do 1 m Gy). Zdjęcia rentgenowskie mogą mieć charakter przeglądowy i wówczas rutynowo wykonywane są w projekcji przednio-tylnej (łac.

antero-posterior, AP). Wartościowym uzupełnieniem zdjęć przeglądowych są zdjęcia wykonywane w dodatkowych projekcjach: bocznej, skośnej (tzw. celowane na wybrane struktury anatomiczne). Zdjęcia klatki piersiowej należy wykonywać bezwzględnie w dwóch projekcjach: przednio-tylnej i bocznej co ma służyć przede wszystkim diagnostyce zmian patologicznych w obrębie mięszu płuc (cień krągły guza nowotworowego z towarzyszącymi stanami patologicznymi: niedodmą, stanem zapalnym, wysiękiem), a także do oceny nieprawidłowości w obrębie śródpiersia i opłucnej (nieprawidłowe zarysy cienia śródpiersia i wnęk płucnych). Do oceny struktur kostnych wykorzystuje się zdjęcia w dwóch prostopadłych do siebie płaszczyznach, co pozwala na uwidocznienie patologicznych ognisk osteolizy i osteosklerozy, zwapnień, odczynów okostnowych. W rentgenodiagnostyce do oceny nieprawidłowości budowy anatomicznej elementów układu pokarmowego, czy moczowego wykorzystywane są także środki cieniujące, najczęściej odpowiednio siarczan baru lub uropolina [6,7,8]. Oprócz typowego wykorzystania diagnostycznego rentgenodiagnostyka może być wybitnie ukierunkowana na wykrycie nowotworu w konkretnej lokalizacji. Przykładem szeroko dzisiaj znanym jest mammografia gruczołu piersiowego.

Mammografia jest obecnie uznawana za podstawową metodę obrazowania gruczołu piersiowego. Do wykonania badania wystarcza niewielka dawka promieniowania rentgenowskiego (1–3 m Gy). Uzyskiwane w mammografii promieniowanie X przy napięciu 20–40 kV pozwala na zobrazowanie tkanek miękkich. Podczas każdego badania wykonywane są zdjęcia w dwóch podstawowych projekcjach, które zapewniają uwidocznienie wszystkich struktur gruczołu piersiowego i dolnego piętra dołu pachowego. Projekcja skośna (tzn. boczno-przyśrodkowa, MLO, z lampą aparatu ustawioną pod kątem 40–60°, z wiązką promieniowania o przebiegu od kwadrantu górno-przyśrodkowego do dolno-bocznego) pozwala na uwidocznienie całego gruczołu, obszaru położonego tuż przy klatce piersiowej, wypustkę pachową mięszu (tzw. ogona Spencera), także dolną część dołu pachowego. Projekcja pionowa (tzw. kraniokaudalna, CC, górno-dolna, z lampą w ustawieniu 0–180°, z wiązką wzdłuż pionowej osi sutka) obrazuje część centralną gruczołu. We wskazanych przypadkach wykonuje się tzw. projekcje specjalne. Podczas oceny badania mammograficznego zwraca się uwagę na tzw. utkanie gruczołu piersiowego, czyli symetrię gruczołów, zarys skóry i wygląd tkanki podskórnej, zmiany ogniskowe, zwapnienia. Za objawy nowotworu (tu: najczęściej raka) uznaje się: obraz guza, mikrozwapnienia, asymetrię gruczołu, pogrubienie skóry, obrzęk tkanki podskórnej, wciąganie brodawki sutkowej. W przypadku oceny guza ważne są jego wielkość, kształt i wysycenie na zdjęciu MMG. Najczęstszą postacią raka w obrazie radiologicznym jest guz spikularny (rak inwazyjny przewodowy). Charakterystyczny jest również obraz raka włóknistego (rak inwazyjny zrazikowy). Nierówne obrysy świadczą o charakterze złośliwym guza, chociaż istnieją typy histologiczne raka dające obraz regularny, o gładkim obrysie (rak rdzeniasty, śluzowy). W miejscu patologicznej zmiany występuje większe wysycenie obrazu w porównaniu do tkanek otaczających. Mikrozwapnienia analizuje się pod kątem: wielkości (zwykle około 1 mm, mniejsze niż 0,5 mm mają najczęściej charakter złośliwy), ilości (większa ilość, zwłaszcza 20–30 oraz występowanie w skupisku świadczy o złośliwym charakterze zmiany, podejrzenie powinno budzić > niż 5 mikrozwapnień na obszarze 1 cm²), kształtu (linijne, rozgałęzione, „główki od szpilki”), wysycenia i rozmieszczenia. Czasami mikrozwapnienia mogą być jedynym objawem raka. Istnieją także nowotwory, w przypadku których jedynymi

objawami w MMG mogą być: pogrubienie skóry, obrzęk tkanki podskórnej, podwyższenie gęstości gruczołu piersiowego (rak zapalny piersi). Czułość badania wynosi 90%. Wyższą czułość mammografii uzyskuje się u kobiet po 50 roku życia. Opis badania mammograficznego zwykle przybiera dość lakoniczną formę a uwzględnione zostają tylko pewne niezbędne cechy uwidocznionego obrazu opisane powyżej. Coraz częściej jednak wyniki badania radiologicznego są opisywane przy użyciu kategorii BIRADS (ang. *Breast Imaging Reporting and Data System*) opracowanej przez American College of Radiology. Wyróżnia się 6 kategorii. Kategoria 0: diagnostyka nieskończona – konieczne dalsze badania obrazowe, kategoria 1: obraz radiologicznie prawidłowy – bez zmian, kategoria 2: zmiany radiologicznie łagodne, kategoria 3: zmiany prawdopodobnie łagodne, kategoria 4: zmiany podejrzane – prawdopodobnie złośliwe, kategoria 5: zmiany radiologicznie złośliwe. Zmiany zaliczone do kategorii 3, 4 i 5 wymagają przeprowadzenia dalszej diagnostyki patomorfologicznej, przy czym 4 i 5 to obrazy podejrzane o proces złośliwy. Obserwację i wczesne badania kontrolne dopuszcza się w kategorii 3. W przypadku zaistnienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy zawsze odwołać się poprzednio wykonywanych badań obrazowych, wykonać dodatkowo badanie USG, a przede wszystkim przeprowadzić dokładne badanie palpacyjne. Mammografia jest badaniem niezwykle przydatnym w skryningowej ocenie onkologicznej. Eksperti Unii Europejskiej zalecają wykonywanie mammografii jako badania przesiewowego co 2–3 lata u kobiet w wieku 50–69 lat. W przypadku obciążających danych z wywiadu lub przy istnieniu zmian łagodnych badanie należy wykonywać co rok [8,9,10].

Tomografia komputerowa jest jednym z najważniejszych badań obrazowych we współczesnej onkologii. W badaniach tomografii komputerowej wykorzystuje się promieniowanie rentgenowskie. Obszary patologiczne rejestrowane są jako obszary o obniżonej (hypodensyjne) lub podwyższonej (hyperdensyjne) gęstości tkankowej. Wykorzystuje się tu podawane dożylnie lub doustnie środki cieniujące (jonowe i niejonowe związki jodowe) w celu uwidocznienia naczyń i zwiększenia kontrastu pomiędzy tkankami (tzw. wzmocnienie kontrastowe). Współczesna diagnostyka tomograficzna to spiralna tomografia komputerowa polegająca na połączeniu ciągłego ruchu obrotowego układu lampa – detektor i przesuwu stołu wzdłuż obszaru badanego oraz jednocześnie tomografia wielorzędowa (ang. *Multidetector Computed Tomography*, MDCT), w której detektory promieniowania stanowią 8, 16, 32 a nawet 64 rzędy w lampie. Takie udoskonalenia pozwoliły na rejestrację precyzyjnego obrazu w bardzo krótkim czasie (kilkadziesiąt sekund do kilku minut). W badaniu można uzyskać kilkadziesiąt zdjęć – przekrojów ciała o grubości od 2 do 10 mm. Grubość warstw zależy od wskazań wynikających z rozmiarów poszukiwanej patologii. Dzięki badaniu TK można zlokalizować ognisko o wielkości kilku milimetrów. Złośliwe guzy nowotworowe cechują się częściej podwyższoną gęstością tkankową, a nierzadko towarzyszący im obrzęk ze strony sąsiadujących tkanek odpowiednio obniżoną. Zdarzają się przypadki guzów izodensyjnych, które nastrożają wiele trudności diagnostycznych. Czułość badania szacuje się na ok. 90%, swoistość na ok. 80%. Wskazania do badania CT w ginekologii onkologicznej obejmują badania: głowy (wykrycie guza przerzutowego guza OUN z oceną jego morfologii oraz zmian towarzyszących – obrzęku w sąsiedztwie guza – mięsaki macicy, rak trzonu macicy, rak piersi; zawsze z podaniem dożylnie środka cieniującego), klatki piersiowej, jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej (przerzuty), miednicy małej (poszukiwanie guza pierwotnego) [1,2,9,11].

Badanie ultrasonograficzne pozwala w sposób szybki i nieinwazyjny na stwierdzenie patologii o średnicy ok. 1 cm w obrębie badanych struktur oraz ich sąsiedztwie. Czułość badania wynosi ok. 60–70%. W przypadku oceny patologicznego unaczynienia guza nowotworowego do badania może zostać wprowadzony kolor (szybkość przepływającej krwi oraz kierunek jej przepływu). Cechą charakterystyczną dla guzów nowotworowych diagnozowanych przy użyciu USG jest obecność tzw. cienia akustycznego. Zjawisko wzmocnienia akustycznego jest charakterystyczne dla torbieli – tkanki położone za strukturami płynowymi cechują się zwiększoną echogenicznością. Uzyskiwany w badaniu obraz może mieć charakter statyczny, trójwymiarowy, trójwymiarowy w czasie rzeczywistym (2D, 3D, 4D). Badanie USG pozwala na ocenę guza nowotworowego pod kątem: umiejscowienia, wielkości, obecności zbiorników płynowych i cech rozpadu, ciągłość torebki, stosunku do tkanek otaczających, unaczynienia (funkcja Doppler, Power Doppler) – użyteczne dla raka szyjki macicy; pozwala na dobrą ocenę węzłów chłonnych. Zmiany złośliwe cechują się przeważnie niższą echogenicznością niż otaczające je tkanki, mają na ogół nieregularne i postrzępione obrysy, tylna granica jest nieostro zaznaczona a cień akustyczny posiada niejednorodny, bezechowy charakter. USG może pełnić funkcję badania endoskopowego m.in. dzięki zastosowaniu różnych typów głowic: USG przezodbytnicze (tzw. transrektalne, TRUS) prostaty, USG przezpochwowe (tzw. transwaginalne, TTV – diagnostyka patologii trzonu macicy) narządu rodnic kobiet. Bardzo użyteczną cechą tego badania jest wykorzystanie podczas wykonywania biopsji (tzw. biopsja pod kontrolą USG). Wskazania do badania: narządy mięsiste jamy brzusznej (wątroba – przerzuty), przestrzeń zaotrzewnowa (węzły chłonne zaotrzewnowe – rak szyjki macicy, rak jajnika), miednica mniejsza (narząd rodny – trzon macicy, jajniki, ewentualnie przymacicza), gruczoł piersiowy (pierwotne patologie i przerzuty), doły pachowe, pachwiny (węzły chłonne). Ultrasonografia piersi jest badaniem z wyboru w różnicowaniu zmian litych i torbielowatych. Uzupełnia badanie mammograficzne w przypadku diagnostyki zmian o niejasnym charakterze, chociaż jest od niej mniej czuła i mniej swoista, zwłaszcza w przypadku zmian o niewielkich rozmiarach. Ultrasonografia okazuje się pomocna także przy podejrzeniu lub ocenie przerzutów do węzłów chłonnych dołu pachowego – dlatego zawsze obowiązuje jednocześnie badanie gruczołu piersiowego i dołów pachowych. Wartość badania jest ograniczona w przypadku gruczołów piersiowych o utkaniu tłuszczowym, dużo większa – dla gruczołów o gęstym utkaniu oraz o nasilonym odczynie podścieliska. Dlatego jest metodą z wyboru u kobiet młodych przed 35. rokiem życia (z nieobciążonym wywiadem rodzinnym). Objawem raka w badaniu USG jest hypoechogenne ognisko o nierównych zarysach z charakterystycznym cieniem akustycznym [8].

Badanie rezonansu magnetycznego może być samodzielnym badaniem diagnostycznym lub stanowić cenne uzupełnienie innych badań obrazowych, np. tomografii komputerowej, jak w przypadku ginekologii onkologicznej. Wyższość uzyskanego obrazu w tym badaniu polega na: możliwości generowania obrazu w dowolnej płaszczyźnie, dobre zobrazowanie tkanek miękkich oraz ich wyraźne rozróżnienie, możliwość uwidocznienia przepływu naczyniowego bez stosowania środków kontrastowych. Dodatkowo, istnieją możliwości wykonania wielu odmian klasycznego badania NMR jak: spektroskopii MR pozwalającej na ocenę procesów biochemicznych zachodzących w tkankach (w onkologii m.in.: ocena stężenia cytotatyków w tkance nowotworowej), angiografii MR (obecność patologicznego unaczynienia), perfuzji

MR pozwalającej na ocenę aktywności biologicznej badanej struktury (patologiczny przepływ krwi przez obszar zmian nowotworowych, obszary niedokrwienia) [1,9,11]. Wskazania obejmują tutaj: śródpiersie (przerzuty), gruczoł piersiowy (uzupełnienie mammografii), jamę brzuszną (wątroba), przestrzeń zaotrzewnową (węzły chłonne zaotrzewnowe), miednicę (narząd płciowy). Badanie powyższe jest szczególnie zalecane w diagnostyce ginekologicznej dając możliwość odpowiedzi na wiele pytań ze względu na bardzo dobry stopień zobrazowania struktur miękkich – ocenić można przymacicza, określić wielkość guza, obecność i wielkość podejrzanych węzłów chłonnych, relacje między narządowe w miednicy mniejszej (naciekanie pęcherza i odbytnicy). Z kolei rezonans magnetyczny piersi uważany jest za najczulszą metodę uzupełniającą mammografię. Cechuje się najwyższą czułością w wykrywaniu zmian złośliwych – 95%. Powinien być wykonywany łącznie z MMG, koniecznie z tzw. wzmocnieniem kontrastowym. Wskazaniem do badania rezonansu piersi: niejasne obrazy w mammografii, przerzuty do węzłów pachowych przy niejasnym obrazie MMG i USG, podejrzenie procesu nowotworowego obustronnego lub wieloogniskowego (rak zrazikowy piersi!), *staging* inwazyjnego raka zrazikowego, ocena po operacjach oszczędzających (ang. *Breast Conserving Therapy*, BCT), ocena wznów w obrębie gruczołu, młody wiek (przy przeszłości onkologicznej w rodzinie, mutacje genów BRCA 1, BRCA 2). Badanie NMR jest z wyboru metodą obrazowania piersi z implantami silikonowymi oraz protezowaniu onkologicznym. Pozwala na uwidocznienie niewielkich zmian o wielkości kilku milimetrów.

Pozytronowa Emisyjna Tomografia jest badaniem polegającym na trójwymiarowym obrazowaniu całego ciała lub wybranego narządu w oparciu o ocenę metabolizmu tkankowego na poziomie molekularnym. W tym celu wykorzystuje się dożylnie podawane znaczniki nazywane radiofarmaceutykami znakowane izotopem pierwiastków będących emiterami pozytronów. Obecnie najczęściej stosowanym radiofarmaceutykiem jest glukoza znakowana krótkotrwałym izotopem fluoru (fluorodeoksyglukoza, FDG¹⁸). Badanie PET cechuje się dużą czułością i rozdzielczością przestrzenną. Pozwala na zobrazowanie struktur o średnicy mniejszej niż 5 mm. Oprócz wnioskowania jakościowego, pozwala na ilościową ocenę wychwytu znacznika w poszczególnych ogniskach (ang. *Standardized Uptake Value*, SUV) [13,14]. Wskazania – diagnostyka: różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych, wczesne wykrywanie zmian złośliwych, ocena stopnia złośliwości, ocena rozległości choroby nowotworowej, ocena chorych z cechami biochemicznymi wznowy bez cech klinicznych i uchwytanych zmian radiologicznych, różnicowanie wznowy i zmian wywołanych leczeniem, poszukiwanie ogniska pierwotnego u chorych z przerzutami o niejasnym pochodzeniu (*focus primarius ignotus*), gradin; ocena skuteczności terapii: ocena odpowiedzi na chemioterapię i radioterapię, ocena doszczętności zabiegu; inne zastosowanie: określenie najbardziej agresywnej części guza do celów biopsji, planowanie radioterapii. W ginekologii onkologicznej natomiast jest badaniem użytecznym w diagnostyce raka piersi, jajnika, zarówno w diagnozowaniu zmian pierwotnych, jak i przerzutowych. Służy dobrze do oceny leczenia na różnych jego etapach oraz jest pomocnym narzędziem w planowaniu radioterapii nowotworów ginekologicznych.

Scyntygrafia jest metodą służącą do oceny anatomicznej oraz czynnościowej narządów. W tego typu diagnostyce wykorzystywane są izotopy promieniotwórcze, m.in.: technet – ^{99m}Tc, jod – ¹³¹I, tal – ²⁰¹Tl, które mają zdolność szczególnego gromadzenia się w ogniskach wzmożonego obrotu kostnego, ogniskach zapalnych, tkankach zmienionych nowotworowo.

W onkologii przykładem scyntygrafii jest badanie planarne całego ciała wykonywane przy podejrzeniu przerzutów nowotworowych do kości z użyciem technetu ^{99m}Tc wbudowywanym w miejsca przebudowy kości [9,15]. Wskazania: nowotwory głównie przerzutowe, także pierwotne, w szczególności podejrzenie uogólnienia rozsiewu przerzutów, nacieki w szpiku kostnym oraz limfoscyntygrafia (spływ chłonki do węzła chłonnego „wartownika” w miejscu najbliższego podskórnego podania znacznika – rak piersi, rak sromu). Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu – scyntygrafia tomograficzna SPECT pozwala na trójwymiarową rekonstrukcję obrazu na podstawie dostarczonych pod różnym kątem danych zgodnie z zasadami technik tomograficznych. Jest wykonywana dla poszczególnych fragmentów ciała, także miednicy z udziałem technetu ^{99m}Tc [15].

W onkologii **badania endoskopowe** mają przede wszystkim charakter diagnostyczny – możliwe jest badanie układu oddechowego, przewodu pokarmowego, układu moczowego, naturalnych jam ciała – jamy macicy. W trakcie badania z miejsc budzących niepokój diagnostyczny, pod kontrolą wzroku, dzięki odpowiedniemu oprzyrządowaniu, pobierany jest materiał do badania cytologicznego lub histopatologicznego. Badaniem endoskopowym nieinwazyjnym w ginekologii onkologicznej jest histeroskopia – wzierniki wprowadzane są do naturalnych otworów ciała. Badania mogą też mieć charakter inwazyjny, gdy wzierniki wprowadzane są drogą wkłucia – laparoskopowa ocena narządów miednicy. W przypadku pobierania wycinków do oceny patomorfologicznej obowiązuje oznaczenie układu krzepnięcia. Do współczesnej, bezinwazyjnej diagnostyki endoskopowej należy radiologiczna wirtualna endoskopia. Badanie to umożliwia obrazowanie wnętrza narządu bez potrzeby wprowadzania do niego endoskopu. Uzyskany obraz powstaje wskutek przetworzenia danych obrazowych pochodzących z badania TK lub NMR. Służą do tego odpowiednie programy komputerowe. Obraz przedstawiony jest w kolorze zbliżonym do koloru naturalnego narządu. Wirtualna endoskopia nie znajduje zastosowania w ginekologii [16,17].

Badania laboratoryjne w sposób pośredni wpływają na postawienie właściwej diagnozy oraz mają znaczenie w planowaniu leczenia. Wykorzystywanymi materiałami są płyny ustrojowe (krew, moczu, płyn mózgowo-rdzeniowy, niektóre tkanki). Rutynowym badaniem laboratoryjnym jest badanie morfologii krwi z klasycznym ręcznym rozmazem układu białokrwinkowego, co szczególnie ważne w diagnostyce nowotworów hematologicznych. Wartość OB (odczyn Biernackiego) jest badaniem czułym w przypadku wykrywania stanów chorobowych natomiast jednocześnie wysoce nieswoistym. Jego trójcyfrowa wartość, np. 109, z dużym prawdopodobieństwem świadczy o toczącym się procesie nowotworowym. Podobnie podwyższona wartość CRP – białka ostrej fazy (przeważnie >5 mg/dl) w sposób pośredni może świadczyć o istniejącej patologii. Inne badania dość specyficzne dla niektórych typów, bądź lokalizacji nowotworowych to badania enzymów krwi, np. w pierwotnych guzach kostnych lub przerzutach nowotworowych – fosfataza zasadowa. Uważa się, iż zwiększony poziom niektórych pierwiastków we krwi może również świadczyć o procesie nowotworowym, np. podwyższony poziom wapnia i fosforu w przypadku przerzutów do szkieletu oraz miedzi i cynku w przypadku chłoniaków złośliwych. Pewne znaczenie przypisuje się markerom nowotworowym. Są one najczęściej wielkocząsteczkowymi, białkowymi produktami komórek nowotworowych lub tkanek prawidłowych w odpowiedzi na zachodzący w pobliżu proces patologiczny (indukcja nowotworowa). Uwalniane są do krążenia i innych płynów ustrojowych na drodze wydzielania komórkowego lub wskutek rozpadu martwiczo zmienionych

tkanek. Użyteczność ich została uznana i potwierdzona przede wszystkim w przypadku: monitorowania przebiegu choroby, ocenie skuteczności leczenia i jego skutków ubocznych oraz kontroli po zakończonym leczeniu w celu wczesnego wykrycia wznowy nowotworowej. Do markerów należą: antygeny onkopłodowe, nowotworowozwiązane, hormony, enzymy, białka surowicy. W ginekologii monitoruje się przede wszystkim poziom markera CA 125 w raku jajnika (przebieg terapii), CA 15-3 w raku piersi, bywa że CEA, HCG, czy AFP (markery nowotworów germinalnych i gonadalnych jajnika). Pomocnym testem może być badanie krwi utajonej w kale (metoda skryningowa w rozpoznawaniu raka jelita grubego). Dodatni wynik testu zawsze powinien być weryfikowany [18].

Diagnostyka raka trzonu macicy opiera się na: pełnym badaniu lekarskim, badaniu ginekologicznym pełnym (*per vaginam, per rectum*, wzierniki pochwowe, też cytologia), pobraniu wyskrobin z kanału szyjki oraz jamy macicy. Dla diagnostyki raka szyjki macicy należy przeprowadzić pełne badanie lekarskie, pełne badanie ginekologiczne, kolposkopię, pobrać wycinek z okolicy podejrzanej części pochwowej. W przypadku raka jajnika wykonuje się: pełne badanie lekarskie ze szczególnym uwzględnieniem badania dostępnych węzłów chłonnych, badanie ginekologiczne pełne, USG jamy brzusznej, USG przezpochwowe, ocenę stężenia antygenu CA125 w surowicy krwi, podstawowe badania krwi i moczu, gastrokopię lub kolonoskopię, badanie piersi i mammografię w różnicowaniu guzów pierwotnych i przerzutowych. W raku sromu należy przeprowadzić: pełne badanie lekarskie, pełne badanie ginekologiczne, pobrać wycinek ze zmiany na sromie, pobrać wycinek z części pochwowej szyjki macicy w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w szyjce macicy, diagnostycznie wyłóżczkować jamę macicy w celu wykluczenia pierwotnego ogniska choroby w macicy (chore z rozpoznaniem raka gruczołowego), wykonać badanie rtg klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, USG przezpochwowe, wykonać podstawowe badania krwi i moczu. W raku pochwy należy przeprowadzić: pełne badanie lekarskie, pełne badanie ginekologiczne, pobrać wycinek ze zmiany oraz w przypadkach lokalizacji w 1/3 górnej pochwy – z części pochwowej szyjki macicy (wykluczenie pierwotnego ogniska choroby w szyjce macicy), diagnostycznie wyłóżczkować jamę macicy (rak gruczołowy, wykluczenie pierwotnego ogniska choroby w endometrium), ponadto badanie rtg klatki piersiowej, USG przezpochwowe, podstawowe badania krwi i moczu. Dla ciężowej choroby trofoblastycznej obowiązuje pełne badanie lekarskie, badanie ginekologiczne, USG miednicy przez powłoki i pochwę, oznaczenie stężenia betaHCG w surowicy, badanie rtg klatki piersiowej, badania morfologii i biochemii krwi, badanie ogólne moczu, badanie tomografii komputerowej wątroby i mózgu w razie podejrzenia obecności przerzutów. W nowotworach jajnika u dzieci i młodzieży należy wykonać: pełne badanie lekarskie, badanie ginekologiczne pełne (specjalne wziernikowanie), przeprowadzić badania hormonalne (estradiol E2, testosteron T), ocenić kariotyp, markery nowotworowe (Ca 125, LDH, AFP, betaHCG), wykonać podstawowe badania laboratoryjne oceniające czynność wątroby i nerek, wykonać badanie rtg klatki piersiowej, wlew doodbytniczy [18].

Stopniowanie nowotworów

Podstawą koncepcji utworzenia odpowiedniej klasyfikacji chorób nowotworowych była potrzeba ujednolicenia języka, którym posługują się na co dzień lekarze klinicyści zajmujący się leczeniem nowotworów. Uznano, iż klinicznie użyteczny schemat klasyfikacji musi obejmować cechy nowotworu określające jego przebieg.

W latach 40. XX wieku zaproponowano system klasyfikacyjny, który odzwierciedlał naturalną historię w przebiegu nowotworów (podstawy systemu stworzył Pierre Denoix). W systemie zostały określone trzy zdarzenia występujące naturalnie w przebiegu nowotworu – wzrost miejscowy guza (T – *tumour*), występowanie w jego przebiegu przerzutów do węzłów chłonnych (N – *lymph node involvement*) oraz przerzutów do narządów odległych (M – *distant metastasis*). Otrzymał on nazwę TNM. Od tego czasu system wielokrotnie ulepszano. Aktualnie obowiązującą jest siódma edycja ustalona na rok 2010.

System TNM pozwala na porównywanie stopni zaawansowania i wyników leczenia w różnych ośrodkach medycznych i krajach. Daje możliwość oceny przypuszczalnego przebiegu choroby sugerując odpowiedni wybór metody leczenia, prawidłowego prowadzenia rejestrów nowotworowych, planowania i organizacji działań walki z rakiem, prowadzenie wielośrodkowych badań klinicznych. Celem klasyfikacji TNM jest przejrzysty schemat, który można połączyć w postaci stopni zaawansowania [21].

Przed wdrożeniem jakiegokolwiek leczenia onkologicznego, przeprowadzając badanie fizykalne, można dokonać anatomicznej oceny stopnia zaawansowania nowotworu, co funkcjonuje wówczas jako tzw. ocena kliniczna. Ocena ta może zawierać informacje dotyczące choroby mieszczące się w 4-miesięcznym przedziale czasowym od postawienia diagnozy z założeniem braku progresji w tym czasie (w ocenie klinicznej stopnia choroby pod uwagę bierze się ten czas, który jest krótszy). Ponownej oceny można dokonać również po przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego.

Patologiczna ocena zaawansowania obejmuje wszelkie informacje uzyskane na temat zakresu nowotworu poprzez realizację zabiegu jw. w ramach pierwszego cyklu leczenia lub zidentyfikowanych w ciągu 4 miesięcy od daty postawienia diagnozy. W tym przypadku oceny patologicznej pod uwagę bierze się czas ten, który jest dłuższy, o ile nie ma leczenia systemowego lub radioterapii.

Należy pamiętać, że obie klasyfikacje obowiązują równolegle (jedna nie zastępuje drugiej). Kliniczna ocena służy doborowi pierwotnej opcji terapeutycznej, druga wskazuje konieczność zastosowania leczenia uzupełniającego i pozwala na ocenę rokowania. System TNM umożliwia opis każdej sytuacji klinicznej przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie zabiegu operacyjnego, zaawansowania patologicznego, oceny zaawansowania na podstawie autopsji, ponownej oceny wznowy, oceny zaawansowania w trakcie lub po leczeniu radioterapią i chemioterapią.

Zastosowanie odpowiednich numerycznych podgrup składowych wskazuje na stopień zaawansowania choroby nowotworowej. Definicje TNM dotyczące guza nowotworowego: Tx – guz pierwotny nie może być oceniony, T0 – brak cech guza pierwotnego, Tis – rak przedinwazyjny, T1, T2, T3, T4 – zwiększająca się wielkość i/lub zaawansowanie miejscowe pierwotnego guza nowotworowego. Z kolei dla regionalnych węzłów chłonnych: NX – węzły chłonne nie mogą być ocenione, N0 – regionalne węzły chłonne bez przerzutów, N1, N2, N3 – zwiększające się zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, a dla przerzutów odległych: MX – przerzuty odległe nie mogą być ocenione, M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych, M1 – obecne przerzuty odległe. Należy pamiętać, że bezpośredni naciek węzłów chłonnych przez guz pierwotny jest kwalifikowany jako przerzut do nich. Natomiast przerzuty do węzłów chłonnych innych niż regionalne są klasyfikowane jako przerzuty do narządów odle-

głych. Kategoria M1 może być szczegółowo określana w zależności od lokalizacji narządów: PUL (*pulmonary*) – płuca, OSS (*oseous*) – kości, HEP (*hepatic*) – wątroba, BRA (*brain*) – mózg, LYM (*lymph nodes*) – węzły chłonne, MAR (*bone marrow*) – szpik kostny, PLE (*pleura*) – opłucna, PER (*peritoneum*) – otrzewna, ADR (*adrenals*) – nadnercza, SKI (*skin*) – skóra, OTH (*others*) – inne. W niektórych sytuacjach dokonuje się podziałów głównych kategorii dla sytuacji, które wymagają większej specyficzności, np. T1a, N2b. Badania cytologiczne nie wystarczają do określenia cechy pT, natomiast komórki w jamie otrzewnej w takim badaniu pozwalają na określenie cechy M jako M1. Dla guzów synchronicznych podajemy cechę T najbardziej zaawansowanego guza ze wskazaniem liczby lub wielośrodkowości. W stosunku do wszystkich lokalizacji nowotworowych znajdują zastosowanie tzw. ogólne zasady, których należy przestrzegać stopniując chorobę. Dotyczą one ram czasowych, o których wspomniano powyżej, a także faktu, iż wszystkie przypadki powinny być potwierdzone mikroskopowo.

Dla każdej lokalizacji można opisać kilka klasyfikacji – kliniczna określana jako cTNM (c – *clinical*), patologiczna pTNM (p – *pathologic*), określana przy ponownym leczeniu rTNM (r – *recurrent*), po leczeniu yTNM (y – *posttherapy*), posekcyjna aTNM (a – *autopsy*), dla wielu nowotworów występujących jednocześnie w jednym narządzie mTNM (m – *multiple*). Przynależność do stopnia zaawansowania wynika z rokowania choroby w określonym stopniu. Raz określony stopień pozostaje niezmienny do końca leczenia dla danego przypadku. W przypadku wątpliwości oceny przyjmujemy niższą, mniej zaawansowaną ocenę. Klasyfikacja kliniczna definiowana jest na podstawie danych uzyskanych przed wdrożeniem leczenia pierwotnego.

Stopień zaawansowania klinicznego określa się przed leczeniem onkologicznym i nie ulega on zmianie na podstawie kolejnych dostarczanych o chorobie informacji. Opiera się o badanie przedmiotowe, obrazowe oraz chirurgiczną ocenę przedoperacyjną. Jest podstawą doboru i oceny metody leczenia wdrożonej w pierwszej kolejności. Klasyfikacja patologiczna opiera się na danych uzyskanych w wyniku wcześniejszej oceny klinicznej, aczkolwiek wzbogaconych i zmodyfikowanych w oparciu o dodatkowe informacje uzyskane w trakcie i po leczeniu, głównie na podstawie badania histopatologicznego. Może dostarczać danych niezbędnych dla oceny rokowania i szacowania wyników leczenia (informacja o czynnikach prognostycznych i predykcyjnych. W oparciu o nią ustala się dalszą sekwencję leczenia. Ocena patologiczna wymaga resekcji guza nowotworowego w stopniu wystarczającym dla oceny najwyższej kategorii cechy T oraz usunięcia regionalnych węzłów chłonnych w ilości wystarczającej dla oceny najwyższej kategorii cechy N. Klasyfikacja po leczeniu dokumentuje zasięg choroby u osób, które otrzymały leczenie określone jako neoadjuwantowe – najczęściej chemioterapię lub radioterapię przed zastosowaniem chirurgii lub u których przeprowadzono powyższe rodzaje leczenia bez zastosowania chirurgii. Jest to klasyfikacja dokonywana po pierwszej części leczenia skojarzonego. Może ona odpowiadać klinicznej lub patologicznej skali oceny – odpowiednio cTNM lub pTNM w zależności od źródła informacji dotyczących choroby.

Powyższe dwie kategorie ycTNM, ypTNM określają rzeczywiste zaawansowanie nowotworu w czasie badania. Klasyfikacji autopsyjnej dokonuje się po śmierci chorego w sytuacji, gdy nie stwierdzono choroby nowotworowej przed zgonem. Obejmuje ona wszelkie informacje patologiczne uzyskane w czasie zgonu chorego. Deskryptory: y, r, a, m nie wpływają na podział stopni zaawansowania, wskazują natomiast na przypadki wymagające szczególnej uwagi. Istnieją dodatkowe deskryptory, które zwracają uwagę na jeszcze inne cechy nowotworu mogące stanowić istotny czynnik prognostyczny. Są to między innymi cecha L (*lymphatic*) dotycząca naciekania naczyń

chłonnych: LX – nie można ocenić naciekania naczyń chłonnych, L0 – nie stwierdza się naciekania naczyń chłonnych, L1 – naciekanie naczyń chłonnych oraz cecha V (*venous*) dotycząca naciekania naczyń żylnych: Vx – nie można ocenić naciekania naczyń żylnych, V0 – nie stwierdza się naciekania naczyń żylnych, V1 – naciekanie naczyń żylnych w ocenie mikroskopowej, V2 – naciekanie naczyń żylnych w ocenie makroskopowej. Występowanie resztkowego guza nowotworowego po leczeniu jest określone jako cecha R (*residual*). Klasyfikacje powszechnie stosowane mogą być uzupełniane poprzez dodanie informacji o istnieniu choroby resztkowej, co wskazuje na stan po leczeniu nowotworowym. Stanowi czynnik predykcyjny rokowania. Kategorie R dotyczą sytuacji, gdy: RX – nie można ocenić obecności resztkowych zmian nowotworowych, R0 – nie stwierdza się resztkowych zmian nowotworowych, R1 – resztkowe zmiany nowotworowe w ocenie mikroskopowej, R2 – resztkowe zmiany nowotworowe w ocenie makroskopowej. Określenie m oznacza istnienie guza pierwotnego wieloogniskowego, i – ocenę guza za pomocą badań dodatkowych, immunohistochemicznych, m0 – technik molekularnych, mi – oznacza stwierdzenie przerzutów mikroskopowych a sn – oznaczenie węzła chłonnego wartowniczego.

Uwzględniając cechy systemu TNM można dokonać podziału zaawansowania klinicznego choroby na cztery stopnie. Wyróżnia się również stopień 0, który oznacza raka *in situ*. I stopień określa wczesne i ograniczone miejscowo naciekanie, II – ograniczone szerzenie się miejscowe i/lub małą ilość zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych, III – znaczne zaawansowanie miejscowe i/lub większą ilość przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych, IV – bardzo znaczne zaawansowanie miejscowe z lub bez obecności przerzutów odległych [21,22].

W ginekologii onkologicznej obowiązuje klasyfikacja FIGO [22,23]. Głównymi czynnikami, które złożyły się na powstanie klasyfikacji były chęć porównania wyników leczenia w różnych ośrodkach oraz podział nowotworów i chorujących z uwzględnieniem rokowania. Dokonano podziału na cztery stopnie zaawansowania choroby. Stosowana od 1958 roku podlega stałym uaktualnieniom. Oparta jest na ocenie chirurgiczno-patologicznej. I stopień zaawansowania oznacza obecność zmiany nowotworowej ograniczonej do narządu, II – dotyczy rozprzestrzeniania się choroby w najbliższym jej sąsiedztwie (wczesny zasięg regionalny, typowe dla danego nowotworu drogi szerzenia się), III – mówi o rozprzestrzenianiu się choroby poza teren pierwotnej lokalizacji i obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (późny zasięg regionalny), a IV – informuje o naciekanii narządów sąsiednich innych od typowych dróg szerzenia się nowotworu i obecności przerzutów odległych – narządowych i węzłowych.

Ostatnia aktualizacja nastąpiła w 2009 roku i dotyczyła zmian w klasyfikacji raka szyjki i trzonu macicy oraz raka sromu i była wynikiem trzyletniej dyskusji przedstawicieli FIGO, IGCS (*International Gynecologic Cancer Society*), GCIg (*Gynecologic Intergroup*), SGO (*Society of Gynecologic Oncologists*) oraz ISGyP (*International Society of Gynecologic Pathologists*) i AJCC (*American Joint Commission on Cancer*). W klasyfikacji raka sromu czynnikami uznanymi za rokownicze, a które uwzględniono w klasyfikacji są średnica zmiany, liczba i rozmiar przerzutów w węzłach chłonnych. W klasyfikacji raka szyjki macicy zaakceptowano następujące zmiany: stopień 0 został pominięty, w stopniu IIA wydzielono podgrupy biorąc pod uwagę rozmiar guza, zajęcie naczyń limfatycznych nie zostało uwzględnione w klasyfikacji (sugeruje się raportowanie i ocenę powyższego parametru). Dla raka trzonu macicy I stopień zaawansowania klinicznego podzielono na A i B, w stopniu II nie uwzględniono podgrup IIA i IIB (zajęcie gruczołów szyjkowych jest klasyfikowane jako stopień I). Do stopnia IIIB zaliczono zajęcie przymacic. Cytologia została zatem usunięta z kryteriów, jako

badanie nie idące w parze z rokowaniem, zalecono jednak jej raportowanie). Rozdzielono stopień IIIC na dwie podgrupy ze względu na fakt istnienia różnic w przeżyciach pacjentek zależnych od zajęcia węzłów chłonnych miednicy lub okołoaortalnych. Mięśaki macicy obejmowała klasyfikacja stworzona dla raka błony śluzowej trzonu macicy. Opierając się o kryteria klasyfikacji dla innych mięsaków tkanek miękkich, wprowadzono odrębne kryteria dla *leiomyosarcoma*, *sarcoma sromale* i *adenosarcoma*). Stopniowanie w klasyfikacji FIGO można odnieść do klasyfikacji TNM [24,25].

Piśmiennictwo

1. Krzemieniecki K.: Diagnostyka nowotworów. W: Onkologia Kliniczna. Tom 1. Krzakowski M. (red.), Borgis, Warszawa, 2006.
2. Krzakowski M. (red.): Ginekologia Onkologiczna W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Polska Unia Onkologii, Warszawa 2009.
3. Kordek R. (red.): Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2006.
4. Olszewski W.: Podstawy patologii nowotworów – patomorfologiczne czynniki prognostyczne. W: Onkologia Kliniczna. Tom 1. Krzakowski M. (red.), Borgis, Warszawa, 2006.
5. Karwowski A.: Metody obrazowe w ginekologii onkologicznej. W: Ginekologia Onkologiczna. Tom 1. Markowska J. (red.), Urban & Partner, Wrocław 2006.
6. Steckel R.: Imaging of cancer. W: Cancer Medicine. Holland J. (red.), Dekker, New York, 2003.
7. Zakrzewska A.: Tomografia – obrazowanie warstwami. Żyjmy dłużej, 2000, Vol. 2.
8. Sibilska E.: Badania obrazowe w raku piersi. W: Ginekologia Onkologiczna. Tom 2. Markowska J. (red.), Urban & Partner, Wrocław, 2006.
9. Krzakowski M. (red.): Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych, Polska Unia Onkologii, Warszawa, 2006.
10. Jassem J.: Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy, Springer PWN, Warszawa, 1998.
11. Haacke E. M. et al.: Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design, Wiley, New York 1999.
12. Johnston C. et al.: Whole body MR imaging: applications in oncology. Eur J of Surg Oncology 2006, Vol. 32, s. 239–246.
13. Błachnio-Kobus K. et al.: Pozytonowa Tomografia Emisyjna w diagnostyce onkologicznej. Diagnostyka i Terapia Izotopowa w onkologii. W: Współczesna Onkologia 2007, Vol. 11, Supl. 1.
14. Klabbers B. M. et al.: Matching PET and CT scans of the head and neck area: development of method and validation. Med Phys 2002, Vol. 29, s. 2230–2238.
15. Gorczewski K. et al.: Fuzja obrazów uzyskanych w scyntygrafii SPECT i tomografii komputerowej – pierwsze doświadczenia własne. Współczesna onkologia 2004, Vol. 8, No 4, s. 223–226.
16. Orellana C.: New study supports use of virtual colonoscopy. Lancet Oncol 2004, Vol. 5, 6.
17. Pignone M.: Patient preferences for colon cancer screening. J Gen Intern Med 1999, Vol. 14, s. 432–437.
18. Smith A. et al.: Wytyczne American Cancer Society dotyczące wczesnego rozpoznawania nowotworów złośliwych 2005. Onkologia po dyplomie 2005, Vol. 2, No 2, s. 6–19.
19. Markowska J (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydanie kieszonkowe, MedPharm, Wrocław 2008.
20. Nowacki M. (red.): Atlas stopni zaawansowania nowotworów złośliwych według AJCC, Medipage, Warszawa, 2009.
21. Edge S. (red.): AJCC Cancer Staging Handbook, Seventh Edition, Springer, New York, 2010.
22. Pecorelli S. et al.: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2009, 105, s. 107–108.
23. FIGO committee on Gynecologic Oncology: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2009, 105, s. 103–104.
24. Muth G. T.: The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. Gynecologic Oncology, 2009, 115, s. 325–328.

IV. Zasady chirurgii w ginekologii onkologicznej

dr n. med. Marcin JĘDRYKA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Zasady chirurgii obowiązujące w leczeniu nowotworów kobiecych narządów płciowych nie odbiegają generalnie od znanych reguł chirurgii onkologicznej – są jednak sytuacje, gdy wiedza i umiejętności specjalisty w dziedzinie ginekologii onkologicznej wyróżnia go od chirurga-onkologa czy ginekologa ogólnego. Ginekologia onkologiczna, tak jak i chirurgia onkologiczna, ulega ewolucji. Od klasycznych i radykalnych resekcji blokowych będących kanonem chirurgii onkologicznej [1] odróżniają się operacje oszczędzające – o ograniczonym zasięgu, lecz nie kosztem radykalności onkologicznej. Na przestrzeni lat doszły bowiem nowe cele dla ginekologa-onkologa: poprawa komfortu życia pacjentki po leczeniu oraz, w wybranych przypadkach dotyczących młodych kobiet, możliwość zachowania zdolności prokreacyjnych.

Cała sztuka polega na respektowaniu i stosowaniu wypracowanych przez pokolenia chirurgów i ginekologów onkologicznych reguł chirurgii onkologicznej, oraz byciu zarazem otwartym na nowe, poparte dowodami naukowymi, trendy w chirurgii nowotworów ginekologicznych – operacje zindywidualizowane, „skrojone na miarę danego pacjenta”, stosowanie nowych technik małoinwazyjnych tam, gdzie jest to racjonalne, wprowadzanie ultraradykalnej chirurgii w sytuacjach, gdy pacjentka odniesie z tego korzyść (np. zaawansowane postacie raka jajnika) lub ograniczenie resekcji po wykazaniu braku takiej konieczności (np. biopsja węzła wartownika, często ograniczająca konieczność pełnej lymfadenektomii).

Kolejna istota dobrej chirurgii nowotworów ginekologicznych, to pamiętanie o tym, że nie jesteśmy sami. Dobrze jest zatem posiadać praktyczne umiejętności operacji na przewodzie pokarmowym czy moczowym ale również musimy, dla dobra naszych pacjentek, ściśle współpracować ze specjalistami chirurgii i urologii onkologicznej. Pamiętać trzeba, że w ginekologii onkologicznej operacja dla samej siebie nie ma znaczenia, a przeprowadzona w nieodpowiednim momencie lub w nieodpowiedni sposób może być nawet szkodliwa. Operujemy

zatem w sekwencji zdarzeń terapeutycznych, dobrze uprzednio zaplanowanych przez zespół specjalistów obejmujących ginekologię onkologiczną, chirurgię onkologiczną, radioterapię, onkologię kliniczną, diagnostykę obrazową, patomorfologię, anestezjologię. Walka z rakiem jest wojną, którą na ogół wygrywa ten, kto jest do niej dobrze przygotowany i ma odpowiedni arsenał metod terapeutycznych.

Idealny zatem specjalista ginekologii onkologicznej, to człowiek potrafiący pracować w zespole, posiadający dużą wiedzę w zakresie standardów leczenia nowotworów kobiecych narządów płciowych, ale także mający świadomość aktualnych trendów; to sprawny chirurg, pewnie poruszający się w zakresie narządów jamy brzusznej oraz przestrzeni zaotrzewnowej, umiejący współpracować z chirurgami i urologami oraz znający ograniczenia chirurgii onkologicznej – musi bowiem wiedzieć, kiedy od danej procedury trzeba odstąpić.

Omawiając poniżej zasady chirurgii ginekologicznej, zamiast opisywać podstawowe jej kanony w ginekologii onkologicznej (jak sądzę, znane czytelnikom – jeśli nie, odsyłamy ich do licznych podręczników z tej dziedziny) skoncentrowano się na kilku aspektach prezentujących paletę możliwości współczesnej operatywy w zakresie nowotworów ginekologicznych. Omówiono zatem poniżej: ultraradykalną chirurgię cytoredukcyjną w zaawansowanym raku jajnika, lymfadenektomię w nowotworach ginekologicznych, zabiegi zachowujące płodność u kobiet chorujących na nowotwór ginekologiczny oraz znaczenie technik endoskopowych w ginekologii onkologicznej.

Ultraradykalna chirurgia cytoredukcyjna w zaawansowanym raku jajnika

Wielkie znaczenie pierwotnej chirurgii cytoredukcyjnej w rakach jajnika jest powszechnie akceptowane mimo braku porównawczych, randomizowanych badań III fazy (chirurgia vs. jej brak) [2]. Dzieje się tak dzięki: usunięciu słabo unaczynionego guza, do którego zastosowane cytostatyki mogłyby nie dotrzeć, zmianie frakcji komórek nowotworowych (z niedotlenowanych w dużym guzie na dobrze zaopatrywane w krew w drobnych pozostawionych guzkach), usunięciu klonów komórkowych opornych na cytostatyki – co polepsza efekt leczenia systemowego i, wreszcie, wskutek wzmocnienia odpowiedzi immunologicznej chorej poprzez cytoredukcję mas guzowatych [3]. Koncepcję korzystnego wpływu pierwotnej cytoredukcji na przeżycie pacjentek przedstawił w latach 70-tych Griffiths [4], co zostało współcześnie potwierdzone przez wielu innych autorów i dwie duże metaanalizy [5,6]. Szczególnie korzystny jest wpływ pierwotnej cytoredukcji wtedy, gdy jest ona zupełna (nie pozostawiono mas resztkowych) – wykazała ostatnio w metaanalizie niemiecka grupa badaczy AGO na grupie ponad 3000 pacjentek [7]. Zasadniczy jednakże problem, to możliwość osiągnięcia znaczącej cytoredukcji. O ile cytoredukcja w zakresie miednicy, obejmująca także odcinkowe resekcje jelita grubego, jest w większości ośrodków onkologicznych osiągalna, o tyle gorzej rzecz się ma, jeśli masy resztkowe dotyczą narządów nadbrzusza. Tradycyjnie były one pozostawiane, obecnie pełna cytoredukcja w zaawansowanym raku jajnika oznacza także ekstensywną chirurgię nadbrzusza: wycięcie otrzewnej ściennej tej okolicy (zwłaszcza przepony), splenektomię, częściową resekcję wątroby czy pankreatektomię [8].

W dużym badaniu ostatnich lat dotyczącym 262 pacjentek w stopniu IIIC/IV Eisenhauer i wsp. zdefiniowali cytoredukcję optymalną jako mniej niż 1 cm pozostawionej choroby reszt-

kowej, dzieląc badaną grupę w zależności od obecności zmian w nadbrzuszu i optymalnej lub suboptymalnej cytoredukcji [8]. Średnie przeżycia tych podgrup kształtowały się następująco: grupa po radykalnej, tradycyjnej cytoredukcji w zakresie miednicy, bez zmian w nadbrzuszu – 84 miesiące; grupa po takiej chirurgii poszerzona dodatkowo o resekcję zmian w nadbrzuszu – 68 miesięcy; grupa chirurgii suboptymalnej – 38 miesięcy. Widać zatem wyraźnie korzyść dla pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, jaka wynika z optymalnej cytoredukcji – także zmian w nadbrzuszu. Z drugiej strony operacje takie, to prawdziwe wyzwanie dla onko-ginekologa, wymagające najwyższych kwalifikacji zawodowych.

Poniżej przytoczono sekwencję procedur podczas ultraradykalnej cytoredukcji zaawansowanego raka jajnika wg uznanych autorytetów w tej dziedzinie [9]:

- Cięcie proste na całej długości jamy brzusznej umożliwiające dobrą ekspozycję;
- Po wykonaniu zupełnej omentektomii rozpoczęcie eksploracji od górnego, lewego kwadrantu, co zapewnia odpowiedni wgląd w narządy nadbrzusza i pomaga wykluczyć pierwotną lokalizację w żołądku lub trzustce;
- W przypadku rozległego nacieku sieciowego (*omental cake*) – resekcja sieci większej *en bloc* z poprzeczną i/lub ze śledzioną, i/lub z ogonem trzustki;
- Po mobilizacji jelita grubego i śledziony i uzyskaniu dobrego dostępu pozaotrzewnowego usunięcie nadbrzuszných węzłów chłonnych;
- Eksploracja prawego kwadrantu nadbrzusza – w przypadku nielicznych zmian na otrzewnej przepony – ich koagulacja, przy dużych zmianach – resekcja otrzewnej kopuły przepony;
- Przed resekcją przepony konieczna jest mobilizacja wątroby, w przypadku płynu w opłucnej jednocześnie wykonuje się torakoskopię celem argonowej koagulacji zmian na opłucnej, konieczność odpowiedniego zaopatrzenia miejsca po usuniętym fragmencie przepony w przypadku zupełnego naruszenia jej ciągłości i wejściu do jamy opłucnej;
- Następnie przejście do centralnego kompartamentu nadbrzusza, co oznacza resekcje zmian w miąższu wątroby oraz jej wnęce;
- Kolejny etap – resekcja zasadniczych zmian nowotworowych w miednicy mniejszej wg uznanych standardów (TAH/BSO, stripping otrzewnej miednicy, w razie potrzeby resekcje odcinka esiczo-odbytniczego jelita grubego);
- Lymfadenektomia miednicza i okołoaortalna kończąca ten ultra-rozległy zabieg operacyjny.

Ultraradykalna chirurgia zaawansowanego raka jajnika, także zmian w nadbrzuszu, daje znaczącą poprawę w długości przeżycia, jednak obarczona jest możliwością naprawdę poważnych powikłań. Z tego powodu dotychczas jej stosowanie ograniczone jest do wyspecjalizowanych ośrodków onkologicznych. Stały postęp techniczny modyfikujący narzędzia chirurgiczne (nóż harmoniczny, termostaplery bipolarne, argonowa koagulacja, endostaplery) oraz coraz lepsze wyszkolenie chirurgiczne onko-ginekologów mogą sprawić, że tego rodzaju ekstensywna chirurgia stanie się z czasem standardem postępowania w codziennej praktyce klinicznej.

Lymfadenektomia w nowotworach ginekologicznych

Układ chłonny stanowi istotną drogę propagacji nowotworów kobiecych narządów płciowych. Status węzłów chłonnych, za wyjątkiem raka szyjki macicy, stanowi element klasyfikacji zaawansowania choroby nowotworowej. Znajomość stanu regionalnych i bardziej odległych

grup węzłów chłonnych jest zatem istotnym czynnikiem rokowniczym, który wpływa również na rodzaj zastosowanego pooperacyjnie leczenia uzupełniającego. Określając czynniki ryzyka przerzutów do zaotrzewnowych węzłów chłonnych w nowotworach ginekologicznych wymienia się stopień zaawansowania klinicznego, typ histologiczny nowotworu, jego *grading*, głębokość nacieku mięśnia macicy (rak endometrium), naciek przymaciczy (rak szyjki macicy), dodatnią cytologię otrzewnową (rak jajnika) oraz pozamaciczne rozprzestrzenianie się choroby (rak endometrium), zatory w przestrzeniach naczyniowo-chłonnych (rak szyjki macicy, rak endometrium) i obecność wodobrzusza (rak jajnika) [10]. Ewaluacja statusu węzłów chłonnych, dokonana w sposób możliwie najmniej inwazyjny (najlepiej drogą laparoskopową), pomaga zakwalifikować młodą pacjentkę z wczesnym rakiem szyjki macicy do zabiegów zachowujących możliwość posiadania potomstwa, a w przypadkach zaawansowanego raka szyjki macicy taka wiedza pomaga w odpowiednim zaplanowaniu leczenia chemioradioterapią. Wreszcie, doceniając rolę układu immunologicznego, rozwijane są techniki odszukiwania pierwszej stacji przerzutowania do węzłów chłonnych (procedura biopsji węzła wartownika), co przy negatywnym ich statusie pozwala w określonych nowotworach (rak sromu, rak szyjki macicy) i wybranych sytuacjach odstąpić od pełnej limfadenektomii, zmniejszając w ten sposób odsetek powikłań około- i pooperacyjnych, lecz nie kosztem gorszych wyników leczenia.

Aby bezpiecznie wykonywać systemowe limfadenektomie onko-ginekolog powinien posiadać dokładną wiedzę w zakresie anatomii przestrzeni zaotrzewnowej, jak również być przeszkolony w dziedzinie chirurgii naczyniowej, aby potrafić zaopatrzyć ewentualne uszkodzenie dużych naczyń krwionośnych [10].

W raku szyjki macicy limfadenektomia miednicza ma uznane miejsce, wykazując korzyść w przeżyciu dla pacjentek, zarówno z usuniętymi powiększonymi węzłami, jak i zmianami mikroskopowymi [10]. Wydaje się, że zarówno w nisko, jak i lokalnie zaawansowanym raku szyjki macicy dla usunięcia potencjalnych przerzutów powinna być wykonana systemowa limfadenektomia wokół szyjki macicy oraz naczyń miedniczych, podczas gdy limfadenektomię okołoaortalną należy wykonać tylko przy zajęciu węzłów chłonnych miedniczych [11]. Przy braku zajęcia węzłów okolicy naczyń biodrowych wspólnych i okołoaortalnych nie ma konieczności poszerzania pól naświetlań, przy obecności mikroprzerzutów w tym regionie pacjentki mogą odnieść korzyść z wdrożenia adjuwantowej chemioterapii i poszerzenia pól teleterapii. Usunięcie dużych, guzowatych węzłów może również mieć korzystny wpływ na przeżycie pacjentek z uwagi na ograniczony efekt radioterapii w tym zakresie [10].

W raku endometrium stwierdzenie przerzutów do węzłów chłonnych jest złym czynnikiem rokowniczym (przeżycie 5-letnie waha się w zakresie 44–52%) [12]. Rola systemowej limfadenektomii, zwłaszcza w aspekcie terapeutycznym, pozostaje dyskusyjna. W prospektywnym, randomizowanym badaniu włoskim przeanalizowano 514 pacjentek w przedoperacyjnym założeniu I stopnia zaawansowania choroby w aspekcie wpływu systemowej miedniczej limfadenektomii na przeżycie i czas wolny od choroby. Nie wykazano znamiennych różnic względem tych parametrów w badanych grupach (limfadenektomia vs. jej brak), jednak dzięki limfadenektomii istotnie zwiększył się odsetek pacjentek z przerzutami do węzłów chłonnych, a więc kwalifikowanych do stopnia zaawansowania IIIC wg klasyfikacji FIGO zamiast pierwotnie przyjmowanego stopnia I [13]. Zwolennicy limfadenektomii w tym nowotworze podkreślają zatem korzyść z dokładnego stagingu, mającego wpływ na dalsze decyzje terapeutyczne, a przez to może wpłynąć na całkowity

czas przeżycia chorych [14]. Przeciwnicy systemowego usuwania węzłów chłonnych podkreślają dłuższy czas operacji i większy odsetek powikłań około- i pooperacyjnych, co nie jest obojętne dla typowej grupy dotkniętej tą chorobą – otyłych kobiet z cukrzycą i chorobami sercowo-naczyniowymi [15]. Dlatego sugeruje się wykonanie takiej procedury tylko u kobiet z wysokim ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych, co wiąże się z wdrożeniem odpowiedniego leczenia uzupełniającego. Terapeutyczną korzyść limfadenektomii (w zależności od liczby usuniętych węzłów chłonnych) w takiej grupie chorych sugerowała retrospektywna analiza programu SEER amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka [16] z 5-letnim przeżyciem, odpowiednio: 75,3% (1 węzeł), 81,5% (2–5), 84,1% (6–10), 85,3% (11–20) i 86,8% (>20). Natomiast duże randomizowane badanie ASTEC dotyczące I stopnia raka endometrium nie wykazało różnic w przeżyciu 5-letnim między dwoma grupami (TAH/BSO vs. TAH/BSO + limfadenektomia), przy większym odsetku powikłań w grupie leczonych systemową limfadenektomią [17]. Przeciwnicy limfadenektomii podkreślają, że mimo argumentów zwolenników usuwania węzłów chłonnych dotyczących rozszerzenia terapii uzupełniającej przy pozytywnych węzłach, trzeba wdrożyć efektywne leczenie systemowe, niezależnie od lokalizacji przerzutów węzłowych [15]. Rozwiązanie zatem tego dylematu leży w małoinwazyjnej procedurze węzła wartownika. Pierwsze doniesienia w tym temacie są zachęcające i wskazują na skuteczność tej procedury w raku endometrium przy niskim odsetku wyników fałszywie negatywnych [18].

W raku jajnika terapeutyczna rola systemowej limfadenektomii pozostaje kontrowersyjna, szczególnie we wczesnych postaciach, gdzie pełni rolę głównie w ocenie zaawansowania przy małym ryzyku przerzutów do węzłów chłonnych (6% do węzłów miedniczych, 9% do okołoaortalnych) [10]. W 2005 r. przeprowadzono prospektywne, randomizowane badania dotyczące systemowej limfadenektomii w zaawansowanym raku jajnika [19]. Procedura ta znacząco poprawiała czas wolny od choroby, jednak bez wpływu na ogólne przeżycie. Odsetek powikłań był natomiast większy w grupie z limfadenektomią. Zatem systemowe usunięcie węzłów chłonnych w zaawansowanym raku jajnika daje efekty porównywalne do usunięcia dużych zmian węzłowych, których usunięcie jest elementem istotnym w optymalnej cytoredukcji.

Rozwój limfadenektomii w ginekologii onkologicznej zmierza z jednej strony do jej systematyzacji i powtarzalności, zwłaszcza przy użyciu technik endoskopowych, z drugiej strony do jej ograniczenia – lecz nie kosztem ostatecznego wyniku leczenia onkologicznego. Już ponad 10 lat temu poddawano w wątpliwość konieczność resekcji *en bloc* regionalnych węzłów chłonnych, podając przykłady wprowadzenia w nowotworach piersi chirurgii oszczędzającej, odstępującej od typowych zasad chirurgii onkologicznej czasów Halsteada. W przypadkach braku klinicznych wykładników przerzutów do węzłów chłonnych pozostaje to zagadnieniem kontrowersyjnym [20]. Shingleton [21], rozważając konieczność limfadenektomii w leczeniu chirurgicznym raka szyjki macicy, doszedł do wniosku, że skoro ograniczenie rozległości operacji dotyczy raka piersi, czerniaka i sromu, dlaczego w raku szyjki macicy miałyby być inaczej? Zadał też pytanie, że skoro liczba usuwanych węzłów chłonnych waha się od 6 do 73, co zatem arbitralnie uważać należy za „radykalność”? Niewątpliwie zauważalny jest wzrost powikłań po rozległych zabiegach wycinania układu chłonnego przy braku różnic w przeżyciach w zależności od liczby usuniętych niezmienionych węzłów chłonnych.

Węzły chłonne pełnią ważną rolę w systemie immunologicznym, nie jest więc bez znaczenia wycinanie węzłów bez przerzutów. W celu ograniczenia niepotrzebnych limfadenektomii badacze, za-

inspirowani pomysłem biopsji węzła wartownika i regionalnym mapowaniem układu limfatycznego wprowadzonego szeroko w latach 90-tych przez chirurgów-onkologów w raku piersi i czerniaku, rozpoczęli wdrażanie takiej procedury w ginekologii onkologicznej. Szczególnie obiecujące wydaje się to być w przypadku raka pochwy, sromu, szyjki macicy i trzonu macicy [22]. Technika mapowania (przy użyciu błękitnego barwnika i radiokoloidu emitującego promieniowanie gamma (zwykle Technet-99) i biopsji zaznaczonej w ten sposób okolicy chłonnej pozwala na selekcyjne wypreparowanie węzłów pierwszej stacji spływu chłonnego z danego narządu i – po wykonaniu doraźnych badań immunohistochemicznych – na stwierdzenie obecności mikroprzerzutów lub ich braku.

W najlepiej udokumentowanych procedurach węzła wartownika w przypadku raka sromu badacze po wykonaniu tej biopsji wykonywali pełną pachwino-udową limfadenektomię w celu określenia czułości oraz pozytywnej i negatywnej wartości predykcyjnej. Po zebraniu tych danych średnia czułość biopsji węzła wartownika okazała się wysoka i wyniosła 97,7% przy negatywnej wartości predykcyjnej rzędu 99% i niskim odsetku wyników fałszywie negatywnych [22]. Odsetek ten – 2,3% – dobrze koreluje z odsetkiem wznowy w badaniu GRO-INSS-V, gdzie w grupie 403 kobiet z płaskonabłonkowym rakiem sromu <4 cm wykonano tylko procedurę biopsji węzła wartownika zamiast typowej limfadenektomii. Po 35 miesiącach obserwacji wznowę choroby stwierdzono właśnie u 2,3% pacjentek [23].

Podobnie w raku szyjki macicy stwierdzono wysoką, aczkolwiek niższą niż w rakach sromu, czułość procedury biopsji węzła wartownika (SN) – 91,3%, przy negatywnej wartości predykcyjnej rzędu 96,9% [22]. W największym badaniu prospektywnym niemieckiej grupy badaczy AGO przeanalizowano 504 pacjentki, które przeszły biopsję węzła wartownika z następową systemową limfadenektomią [24]. Czułość metody w tym badaniu wyniosła 77,4%, przy negatywnej wartości predykcyjnej (NPV) – 94,3%. Wyniki te nieco ostudziły zapal zwolenników tej procedury w raku szyjki macicy, po przestudiowaniu tylko chorych z guzem szyjki < 2 cm (n = 249) okazało się, że czułość metody wynosi 90,9%, a NPV – 99,1%. Zbliżone parametry wykazało również duże badanie Persson i wsp. [25], gdzie przy całkowitej czułości wykrywczej SN 94% NPV wyniosło 100% dla guzów <2 cm. W konkluzji autorzy rekomendują stosowanie procedury SN przy rakach <2 cm, a w przypadkach stwierdzenia SN – tylko jednostronne wykonanie pełnej lymphadenektomii po stronie negatywnej w aspekcie izolacji SN. Jednocześnie należy usunąć wszystkie powiększone węzły chłonne, nawet jeśli nie zawierają radioizotopu. Również kohortowe badanie porównawcze biopsji SN vs. limfadenektomia miednicza w raku szyjki macicy IA/B1 wykazało skuteczność i wiarygodność biopsji SN [26]. Zalety procedury SN potwierdzają również japońscy badacze, ale tylko we wczesnych postaciach raka szyjki macicy (do IB1), przy średnicy guza <2 cm, gdzie czułość detekcji sięga 94% – w przypadkach bardziej zaawansowanych odsetek czułości diagnostycznej SN spada do 62,5%, co czyni tę procedurę mało przydatną [27].

Zabiegi zachowujące płodność u kobiet chorujących na nowotwór ginekologiczny

Co prawda zdecydowana większość nowotworów ginekologicznych dotyczy kobiet w okresie pomenopauzalnym, jednak zauważalny jest wzrost zachorowalności w młodszej populacji kobiet, także tych, które dotąd nie zrealizowały swoich planów prokreacyjnych,

a silnie tego pragną. Występowanie nowotworów, zwłaszcza raka szyjki macicy, wśród coraz młodszych kobiet i jednocześnie widoczna w ostatnich latach tendencja do późniejszego macierzyństwa sprawiają, że problem kobiet, które pragną zachować płodność (lecz, oczywiście, nie kosztem wyniku leczenia onkologicznego) będzie narastał.

Chirurgia ginekologiczna zachowująca możliwości prokreacyjne najczęściej dotyczy kobiet z wczesną postacią raka szyjki macicy. Rozwój technik małoinwazyjnych pozwolił na powrót idei radykalnego leczenia chirurgicznego raka szyjki macicy, ale z zaoszczędzeniem trzonu macicy. Pionierem tych działań był D. Dargent, który zaproponował radykalną pochwową trachelektomię (RVT) w asyście laparoskopu [28]. Zabieg rozpoczyna się od laparoskopowej lymadenektomii miedniczej, po której – przy negatywnych węzłach chłonnych – następuje etap pochwy: usunięcie szyjki macicy wraz z mankietem pochwy i otaczającymi tkankami *paracervix*, jako rodzaj modyfikacji dobrze znanej radykalnej operacji przezpochwowej histerektomii sposobem Schauty-Stoeckla. Opcjonalnie w niektórych ośrodkach zakłada się na cieść macicy szew okrężny jako profilaktykę porodu przedwczesnego.

Po kilkunastu latach doświadczeń określono kryteria kwalifikacyjne do takiego zabiegu: silne pragnienie posiadania potomstwa przy braku zdiagnozowanej niepłodności, wiek <40. roku życia, potwierdzona diagnoza inwazyjnego raka szyjki macicy, stopnie – IA1 + pozytywne LVSI, IA2 i IB1 przy negatywnym LVSI, rozmiar guza <2 cm, ograniczone zajęcie *endocervix* – przynajmniej 8 mm zdrowego odcinka do ujścia wewnętrznego (weryfikacja kolposkopowa i MRI, brak wykładników przerzutów do węzłów chłonnych czy innych narządów, wyłączenie niekorzystnych rokowniczo postaci histologicznych guza (np. neuroendokrynnego nowotwór), zespół doświadczony w radykalnej chirurgii przezpochwowej i zabiegach laparoskopowych [29]. Jest szczególnie istotne przy gruczolowych postaciach raka, aby zachować wystarczający zdrowy margines tkanek.

Opisano także inne warianty RT: z dostępu brzuszego (RAT) [30] i całkowicie laparoskopowego [31]. Jednak najczęściej wykonywanym zabiegiem w opisanej wyżej sytuacji pozostaje RVT. Odsetek ciąż po RAT waha się między 6,7 a 33,3%, podczas gdy RVT wynosi 16,7 – 100%). Odsetek wznowy wynosi średnio 4% (waha się od 0 do 7,3% – zależnie od ośrodka), a zgonów, odpowiednio 2,6% (0–4,2%) [29]. Nadzór po RVT jest intensywny i polega na kontroli cytologicznej i kolposkopowej co 3-4 miesiące przez pierwsze 2 lata i co 6 miesięcy później. Co roku wykonuje się badanie MRI. Położniczy wynik RVT jest zachęcający – 70% pacjentek udaje się zająć w ciążę, z czego 46% donosi ciążę powyżej 36. tygodnia aby zakończyć ją cięciem cesarskim [32]. Głównym problemem jest większy odsetek przedwczesnego zakończenia ciąży w drugim jej trymestrze, podawany jako 8–20% [32].

Jakkolwiek RVT pozostaje uznanym standardem konserwatywnego, chirurgicznego leczenia raka szyjki macicy u kobiet pragnących zachować płodność, a wyniki prokreacyjne, wymienione, wyżej są zadawałające istnieje potrzeba ich poprawienia. Mniej agresywnym leczeniem może być połączenie laparoskopowej lymfadenektomii z obszerną konizacją chirurgiczną z negatywnymi marginesami. Jest to szczególne atrakcyjne dla tych kobiet gdzie pierwotna zmiana inwazyjna jest bardzo mała i nie stwierdza się dodatnich węzłów chłonnych miedniczych. Status węzłów chłonnych miedniczych jest dobrym predykatorem braku lub obecności infiltracji przymaciczy [33]. W przypadkach wznowy po RVT stwierdzono, że najczęstszą jej lokalizacją są przymacicza, prawdopodobnie wskutek ich niewystarczającej resekcji [33].

Inną skuteczną metodą zachowującą płodność pacjentki bez zwiększonego ryzyka wznowy wydaje się być procedura neoadjuwantowej chemioterapii z następową obszerną, chirurgiczną konizacją – określaną mianem chemokonizacji. Maneo i wsp. opisali grupę 20 pacjentek leczonych w ten sposób [34]. Zakwalifikowane pacjentki w stopniu IB1, z guzem <3 cm, w wieku poniżej 40 lat i bez zajęcia węzłów chłonnych, przeszło neoadjuwantową chemoterapię (3 cykle cis platyny + paklitakselu + ifosfamid), a następnie szeroką chirurgiczną konizację z miedniczą limfadenektomią. Zupełną odpowiedź (CR) miało 5 pacjentek, potwierdzoną histopatologicznie, a pozostałych 15 – częściową odpowiedź (PR), gdy mikroinwazyjny nacieki wahał się od *in situ* (2 przypadki), przez <3 mm (9 przypadków) i >3 mm (4 przypadki). W przypadkach większego nacieku wykonywano następnie radykalną histerektomię. W żadnym z tych 20 przypadków nie stwierdzono wznowy podczas 69 miesięcy obserwacji. Na 9 kobiet, które starały się zajść w ciążę, u 6 koncepcja była skuteczna, z efektem urodzin 9 zdrowych dzieci (odsetek ciąż 66%). Podobne dane wykazujące bezpieczeństwo chemokonizacji we wczesnych rakach szyjki macicy (IA1, IA2 i IB1 <3 cm) i jej niezłą skuteczność w aspekcie położniczym publikowali Landoni i wsp. [33] – 2/3 przypadków z CR, 1/3 z PR, przy odsetku ciąż 27% oraz Rob i wsp. [35] – 1 przypadek na 40 wznowy po 14 miesiącach przy odsetku ciąż 71%.

Uzyskanie CR lub PR (mikroskopowa pozostałość nacieku <3 mm w badaniu histopatologicznym) wydaje się być istotnym czynnikiem rokowniczym wpływającym na przeżycie pacjentek z rakiem szyjki macicy [36]. Dlatego konizacja i miednicza limfadenektomia w przypadkach wczesnych stopni raka szyjki macicy i bardzo małej masie nowotworu (IA1, IA2, IB1 <2 cm, LVSI neg.) oraz chemokonizacja w tych wczesnych przypadkach obarczonych nieco większym ryzykiem wznowy (IA1 i IA2 przy LVSI pos., IB1 >2 cm przy LVSI neg.) to działania, które mogą być rozważane jako zarówno bezpieczne i odpowiednie z punktu widzenia onkologicznego jak i zadawalające z punktu widzenia wyniku prokreacyjnego takiej oszczędzającej chirurgii [33].

Zarówno konizacja z limfadenektomią, chemokonizacja, jak i radykalna trachelektomia jako formy zachowania płodności kobiet z wczesną postacią inwazyjnego raka szyjki macicy wymagają dłuższej obserwacji, prospektywnych, randomizowanych badań, a najlepiej wprowadzenia międzynarodowego rejestru tak, aby dostarczyć jak najwięcej faktów, które będą podstawą rekomendacji w przyszłości.

Konserwatywna terapia raka trzonu macicy zachowująca płodność zdarza się bardzo rzadko z uwagi na rzadkie występowanie u młodszych kobiet – 7,9% wszystkich przypadków tego nowotworu dotyczy kobiet poniżej 45. roku życia [32]. W takich przypadkach idealna kandydatka, to chora na raka w stopniu IA bez nacieku *myometrium* w badaniu MRI oraz jakichkolwiek zmian dotyczących przydatków i zaotrzewnowych węzłów chłonnych. Jednocześnie pacjentka musi mieć silne pragnienie starania się o potomstwo oraz zrozumieć, że takie zachowawcze leczenie jest procedurą niestandardową, a rokowanie jest niepewne. Na ogół stosuje się resekcję zmiany w histeroskopii, a następnie hormonoterapię przy użyciu progestagenów, analogów GNRH, inhibitorów aromatazy. Po takim postępowaniu zalecana jest bardzo ścisła kontrola z okresową biopsją endometrium [32]. Szacuje się, że pełną odpowiedź na hormonoterapię I linii wykazuje ok. 50% pacjentek, 25% odpowiada na leczenie progestagenami czasowo i wymaga wdrożenia hormonoterapii II linii, wreszcie pozostałe 25% w ogóle

nie odpowiada na leczenie. Zaleca się próby koncepcji tak szybko, jak jest możliwe po udokumentowaniu remisji, najlepiej przy użyciu procedur rozrodu wspomaganego ART [32].

Rak jajnika również dotyczy głównie kobiet po menopauzie, natomiast 7-8% z nabłonkowych nowotworów jajnika dotyczy populacji poniżej 35. roku życia. U nastolatek natomiast (<20. rok życia) dominują nowotwory zarodkowe i inne nienabłonkowe jajnika, z zapadalnością 0,7–1,4/100.000 [32]. Zachowawcze postępowanie dające szansę na posiadanie potomstwa w przyszłości możliwe jest w stopniu IA wszystkich nowotworów nienabłonkowych oraz wybranych nabłonkowych (dobrze zróżnicowanych histologicznie), pod warunkiem jednak bardzo dokładnego *stagingu* chirurgiczno-patomorfologicznego. Poza usunięciem chorych przydatków i sieci większej należy pobrać liczne biopsje z dolnej i górnej części jamy brzusznej oraz wykonać systemową lymfadenektomię miedniczą i okołoaortalną. Musimy mieć pewność, że założony przedoperacyjnie IA jest na pewno tym stopniem. Wówczas rokowanie jest bardzo dobre a odsetek wznowy waha się między 3 a 5% [32].

Znaczenie chirurgii małoinwazyjnej w ginekologii onkologicznej

Ostatnie dwadzieścia lat, to okres ogromnego postępu w małoinwazyjnej – endoskopowej – chirurgii nowotworów narządów płciowych kobiety. Niezwykła jakość powiększonego obrazu, zwłaszcza w wersji *high definition*, precyzja preparacji, mała inwazyjność korelująca z niskim odsetkiem powikłań pooperacyjnych, krótkim czasem pobytu w szpitalu i dużą satysfakcją pacjentek sprawiają, że rozwój technik endoskopowych w ginekologii onkologicznej jest faktem mimo krytyki tradycjonalistów dotyczącej głównie radykalności i aseptyki onkologicznej.

Ryzyko onkologiczne rozsiewu choroby poprzez techniki laparoskopowe, jak wspomniano, jest podnoszone głównie przez onko-ginekologów przyzwyczajonych do tradycyjnego dostępu. Publikacje w kwestii wzrostu guza i rozsiewu nowotworu w jamie brzusznej są niejednoznaczne [37,38]. Odma otrzewnowa, a nie dwutlenek węgla *per se*, może stworzyć sprzyjające temu warunki. Jednak użycie niskociśnieniowej odmy, unikanie gwałtownej desuflacji poprzez troakary, płukanie poliwidonem jodu, używanie worków do wydobywania preparatów oraz staranne zamykanie miejsc po wkłuciach powinno zapobiec ryzyku przerzutów do ścian jamy brzusznej [37]. Przerzuty do miejsc po insercji troakarów zdarzają się rzadko – rzadziej niż w 1% wykonanych procedur w przypadkach raka endometrium – częściej natomiast w przypadkach *a priori* obecności drobnoguzkowego rozsiewu otrzewnowego w zaawansowanym raku jajnika, do 15%. [37,39]. Wszczepy nowotworowe w miejscach po wkłuciach nie są natomiast same w sobie przyczyną progresji choroby i związanej z nią śmiertelności [37,39].

Właściwie wszystkie operacje wykrywane w ginekologii onkologicznej zostały odtworzone przy użyciu technik małoinwazyjnych. Jednak obecnie preferuje się wykorzystanie operacji endoskopowych celem wykonania różnych rodzajów histerektomii, usunięcie węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych – zarówno z dostępu przezotrzewnowego jak i pozaotrzewnowego oraz w diagnostyce nowotworów jajnika: *staging* w niskozaawansowanych postaciach oraz uzyskanie materiału histologicznego i ocena operacyjności zaawansowanego raka jajnika przed chemioterapią neoadjuwantową i właściwą cytoredukcją.

Wśród operacji małoinwazyjnych usunięcia macicy z powodu raka szyjki macicy lub trzonu macicy można wymienić prostą histerektomię przezpochwową w asyście laparoskopu

(LAVH), całkowitą histerektomię laparoskopową (TLH), radykalną laparoskopową histerektomię (TRLH), radykalną przezpochwową histerektomię w asyście laparoskopu (LARVH) oraz radykalną histerektomię w asyście robota (RAH). Te same techniki można wykorzystać w leczeniu oszczędzającym płodność – trachelektomii. O ile zabiegi laparoskopowego usunięcia macicy w stopniu I raka trzonu macicy stały się równorzędnym standardem w porównaniu do operacji brzusznych, o tyle powoli zaczynają także być coraz częstsze w standardach chirurgii onkologicznej raka szyjki macicy. Nie wykonano prospektywnych badań randomizowanych porównujących bezpośrednio TLRH z tradycyjną, radykalną histerektomią przezbrzuszną (TARH), natomiast w badaniach retrospektywnych stwierdzono przy podobnym odsetku wznów oraz czasie trwania operacji znamienne mniejszą utratę krwi, czas hospitalizacji i odsetek pooperacyjnych infekcji w przypadkach TLRH [40,41].

Bardzo zachęcające są wstępne doniesienia dotyczące RAH. Technika ta przy użyciu robota chirurgicznego Da Vinci (*Intuitive Surgical, CA, USA*) pozwala na uzyskanie, w porównaniu do laparoskopii, obrazu trójwymiarowego, lepszej ergonomii i większego zakresu ruchów narzędzi (7 stopni swobody zamiast 4, jak w laparoskopii) oraz precyzję ruchów poprzez redukcję drżeń narzędzi – wada, to koszty. W niewielkim badaniu porównawczym (RAH vs. TLRH we wczesnym raku szyjki macicy) Sert i wsp. stwierdzili mniejszą utratę krwi i krótszą hospitalizację po operacjach z użyciem robota i nieznamienne różnicę na korzyść TLRH w czasie operacji i w zakresie uzyskanego preparatu (marginesy przymacicz, rozmiar mankietu pochwy, ilość węzłów chłonnych) [42]. Z kolei Geisler i wsp. porównując retrospektywnie większy już materiał (RAH vs. TARH) stwierdzili znamienne mniejszą utratę krwi i krótszy okres hospitalizacji przy RAH, podczas gdy czas operacji oraz zakres uzyskanego preparatu nie różniły się w tych dwóch grupach [43]. Podobnie Boggess potwierdził przewagę RAH nad tradycyjną, otwartą radykalną histerektomią, wykazując dodatkowo krótszy czas operacji oraz większą liczbę uzyskanych węzłów chłonnych w przypadku RAH [44].

Kolejną techniką, która przeżywa obecnie renesans dzięki wprowadzeniu chirurgii endoskopowej, jest LARVH. Ograniczeniem tradycyjnej radykalnej histerektomii przezpochwowej w wykonaniu Schauty i w późniejszych modyfikacjach Stoeckla i Amreicha był brak możliwości wykonania limfadenektomii. W 1987 r. Dargent wykonał LARVH, technika ta jednak nie upowszechniła się, ograniczając swoją obecność do kilku ośrodków na świecie. Przyczyną jest prawdopodobnie mniejsze wyszkolenie onko-ginekologów w chirurgii pochwowej niż brzusznej oraz postępy wymienionych wyżej technik endoskopowych. LARVH pozostaje jednak w arsenale chirurgicznym ginekologii onkologicznej. W dużej pracy przeglądowej dotyczącej LARVH Roy i wsp. stwierdzili porównywalne wyniki LARVH do TARH w aspekcie czasu operacji i powikłań okołoperacyjnych [45]. Na bardzo dużej grupie (n = 200) niemiecka grupa badaczy stwierdziła bezpieczeństwo i skuteczność LARVH [46]. Odsetek powikłań okołoperacyjnych nie przekraczał 8%, przy czym pięcioletnie przeżycie po takim zabiegu dotyczyło 83% operowanych. W ponad 18% przypadków zdiagnozowano wznowę, na którą wpływały takie czynniki jak *staging*, status węzłów chłonnych i pozytywne LVSI.

Laparoskopowe usunięcie węzłów chłonnych ma obecnie silną pozycję w arsenale chirurgicznych środków onkologii ginekologicznej, przy czym preferuje się dostęp przezotrzewnowy w przypadku limfadenektomii miedniczej oraz pozaotrzewnowy w przypadku limfaden-

nektomii okołoaortalnej [37]. W randomizowanych badaniach wykazano, że liczba węzłów chłonnych uzyskanych podczas laparoskopii nie różni się od tradycyjnej metody, za to daje mniejszy odsetek powikłań i krótszy czas hospitalizacji [47].

Limfadenektomia miednicza w rękach doświadczonego chirurga jest zabiegiem bardzo bezpiecznym, niemal bez powikłań i praktycznie bez konieczności konwersji do laparotomii [37]. Trudniejsza jest laparoskopowa limfadenektomia okołoaortalna, gdzie odsetek konwersji sięga 1,58%, a odsetek powikłań 12,4% – dotyczy to zwłaszcza sytuacji z nacieczonymi i nieruchomymi węzłami chłonnymi [37,38]. Otyłość nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do laparoskopowej limfadenektomii, choć przy BMI >35 tylko u 44% pacjentek udało się wykonać limfadenektomię satysfakcjonującą w sensie liczby usuniętych węzłów chłonnych [48]. Z drugiej strony, krótki czas hospitalizacji i niski odsetek powikłań, także u pacjentek otyłych, wart jest wprowadzania limfadenektomii laparoskopowej także w tych przypadkach [49].

Świetna wizualizacja oraz małoinwazyjny dostęp są powodem wykorzystywania technik laparoskopowych we wczesnym raku jajnika, zwłaszcza gdy w założeniu ma zostać zachowana płodność. Technika ta pozwala wykonać dokładny *staging* w sytuacji przypadkowego stwierdzenia raka jajnika w usuniętym guzie przydatków u młodej kobiety, w założeniu przedoperacyjnym w stopniu IA i/lub B. Na drodze laparoskopowej poza wykonaniem usunięcia chorych przydatków (o ile nie było to wcześniej dokonane) usuwa się dzięki termostaplerom sieć większą, również wyrostek robaczkowy oraz wykonuje się liczne i z różnych lokalizacji biopsje otrzewnowe, a także usuwa węzły chłonne zaotrzewnowe [37]. Ok. 18% pacjentek ocenianych w ten sposób wymaga podniesienia stopnia zaawansowania klinicznego i wdrożenia uzupełniającej chemioterapii. Pozostałe pacjentki (w stopniu IA i B) mają doskonałe rokowanie [50]. Porównawcze badania jednoznacznie wykazały przewagę drogi laparoskopowej nad laparotomią w takim wskazaniu [51,52].

Z kolei na przeciwnym biegunie są pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika (stopień IIIC/IV), gdzie nie ma możliwości technicznych wykonania pierwotnie optymalnej cytoredukcji, a przed wdrożeniem chemioterapii neoadjuwantowej potrzeba szybkiej i małoinwazyjnej metody dokładnie diagnozującej zaawansowanie choroby i pozwalającej dostarczyć materiał do badania histologicznego, aby potwierdzić nowotwór złośliwy jajnika [53]. Dzięki takiej procedurze czas rekonwalescencji jest krótki w porównaniu do laparotomii i szybko można wdrożyć chemioterapię. Dokładność natomiast takiej diagnostycznej laparoskopii w porównaniu do eksploratywnej laparotomii przekracza 90% [54]. Również laparoscopia może mieć znaczenie decyzyjne przed interwałową chirurgią zaawansowanego raka jajnika, pozwalając jednoznacznie ocenić operacyjność danego przypadku.

Podsumowanie

Jak zaprezentowano powyżej, chirurgia w ginekologii onkologicznej to bardzo rozbudowana dziedzina wymagająca od ginekologa-onkologa ogromnej wiedzy, współpracy wielospecjalistycznej w ośrodku onkologicznym oraz doskonałej znajomości anatomii i techniki chirurgii wewnątrz- i pozaotrzewnowej, zarówno tradycyjnej jak i małoinwazyjnej. Kano-ny chirurgii onkologicznej są niezmiennie, ale sposoby ich zastosowania ulegają nieustannie zmianom, które musimy stale poznawać, kształcąc się.

Piśmiennictwo

1. Koszarowski T. Zasady chirurgii nowotworów. W.: Chirurgia onkologiczna. red. Koszarowski T, Kułakowski A, Lewiński T. Warszawa 1972;60-78.
2. Pfisterer J, Harter P, du Bois A. Debulking surgery in advanced ovarian cancer: pro primary surgery. In: Textbook of gynecological oncology. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:484-485.
3. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:269-274.
4. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101-104.
5. Allen DG, Heintz APM, Touw FWMM. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995;16:349-356.
6. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-1259.
7. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. The role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. A combinedexploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials by the Arbeitsgemeinschaft Gynaecologische Onkologie Studien-gruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-1244.
8. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stage IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090.
9. Spirtos NM, Eisenkop SM. Upper abdominal cytoreduction for advanced ovarian cancer. In: Textbook of gynecological oncology. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:325-328.
10. Benedetti Panici P, di Donato V, Plotti F et al. Role of lymphadenectomy in gynaecologic cancers. In: Textbook of gynecological oncology. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:252-256.
11. Benedetti Panici P, Maneschi F, D'Andrea G et al. Early cervical carcinoma. The natural history of lymph node involvement on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer* 2000;10:88-95.
12. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynaecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;15:2035-2041.
13. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. Systemic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1077-1716.
14. Barakat RR. Lymph node resection in endometrial cancer: pro. In: Textbook of gynecological oncology. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:507-509.
15. Crosbie EJ, Kitchener HC. Lymph node resection in endometrial cancer: con. In: Textbook of gynecological oncology. Endorsed by European Society of Gynecological Oncology. Ankara, 2009:510-512.
16. SEER program- National Cancer Institute, USA: <http://www.seer.cancer.gov>
17. The ASTEC Writing Committee. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomized study. *Lancet* 2009;373:125-136.
18. Abu-Rustum N, Khoury-Collado F, Pandit-Tasker N et al. Sentinel mapping for grade I endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma. *Gynecol Oncol* 2009;113:163-169.
19. Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560-566.

20. Santin AD, Parham GP. Routine lymph node dissection in the treatment of early stage cancer: are we doing the right thing? *Gynecol Oncol* 1998;68:1-3.
21. Shingleton HM. Surgery for cervical cancer. A time for reassessment. *Gynecol Oncol* 1998;69:8-13.
22. Frumowitz M. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynaecologic cancers. In: Textbook of gynaecological oncology. Endorsed by European Society of Gynaecological Oncology. Ankara, 2009:257-259.
23. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H et al. *Lancet Oncol*. 2010;11:646-652.
24. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group. *J Clin Oncol* 2008;26:2943-2951.
25. Persson DL, Bossmar T, Lindahl B et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol* 2010;117:266-269.
26. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 2010;116:28-32.
27. Yamashita T, Katayama H, Kato Y et al. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1113-1118.
28. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A et al. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;15:1877-1882.
29. Dursun P, LeBlanc E, Noguiera MC. Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a critical overview of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:933-941.
30. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1196-2000.
31. Lee CL, Huang KG, Wang CJ. Laparoscopic radical trachelectomy for stage Ib1 cervical cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:111-115.
32. Rodolakis A. Fertility saving surgeries in gynaecologic oncology. In: Textbook of gynaecological oncology. Endorsed by European Society of Gynaecological Oncology. Ankara, 2009:239-242.
33. Landoni F, Parma G, Peiretti M et al. Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:125-126.
34. Maneo A, Landoni F, Caspari G et al. Chemotherapy and conization for preserving fertility in stage IB1 cervical cancer. 2004 Proceedings IGCS. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:694.
35. Rob L, Pluta M, Strnad P et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:116-120.
36. Colombo N, Gabriele A, Lissoni A et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) in locally advanced uterine cervical cancer (LAUCC): correlation between pathological response and survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:352.
37. Leblanc E, Querleu D, Narducci F et al. Laparoscopic surgeries in gynaecological oncology. In: Textbook of gynaecological oncology. Endorsed by European Society of Gynaecological Oncology. Ankara, 2009:270-277.
38. Querleu D, Leblanc E, Cartron G et al. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1287-1292.
39. Vergote I, Marquette S, Amant F et al. Port-site metastasis after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced stage ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:776-779.
40. Li G, Yan X, Shang H et al. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:176-180.

41. Frumowitz M, dos Reis R, Sun CC et al. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2007;110:96-102.
42. Sert BM, Abeler VM. Robotic-assisted laparoscopic radical hysterectomy (Piver type III) with pelvic node dissection – case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:531-533.
43. Geisler JP, Curtis JO, Naumann K et al. Robotically assisted laparoscopic radical hysterectomy compared with open radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:438-442.
44. Boggess JF, Gehring PA, Cantrell L et al. A case-control study of robot-assisted type III radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection compared with open radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:357 e1-9.
45. Roy M, Plante M, Renaud MC. Laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:377-386.
46. Hertel H, Köhler C, Michels W et al. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:505-511.
47. Benedetti Panici P, Plotti F, Zullo MA et al. Pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: Laparotomy extraperitoneal, transperitoneal or laparoscopic approach? A randomized study. *Gynecol Oncol* 2006;103:859-864.
48. Scribner DR Jr, Walker JL, Johnson GA et al. Laparoscopic pelvic and paraortic lymph node dissection in the obese. *Gynecol Oncol* 2002;84:426-430.
49. Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y et al. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for obese women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:319-324.
50. Leblanc E, Sonoda Y, Narducci F et al. Laparoscopic staging of early ovarian carcinoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:407-412.
51. Ghezzi F, Cromi A, Uccella S et al. Laparoscopy versus laparotomy for the surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;105:409-413.
52. Park JY, Kim DY, Suh DS et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of Early-stage ovaria and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2012-2019.
53. Vergote I, van Gorp T, Amant F et al. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:11-19.
54. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2005;96:729-735.

V. Zasady chirurgii nowotworów piersi

dr hab. n. med. Rafał MATKOWSKI, prof. nadzw.

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Diagnostyka raka piersi

Typowym objawem raka sutka jest guz wyraźnie różniący się od otaczających go tkanek lub nieostro odgraniczone zgrubienie nieobecne w drugiej piersi. Niektóre pacjentki zgłaszają się z powodu zmiany kształtu lub powiększenia się sutka. Zaawansowanym zmianom nowotworowym towarzyszą: zaciągnięcie skóry lub brodawki sutkowej, objaw skórki pomarańczowej, rumień, obrzęk, guzki satelitarne, poszerzone żyły o nieregularnym przebiegu, owrzodzenie skóry, mięśni piersiowych i ściany klatki piersiowej. Sporadycznie rak sutka występuje pod postacią wycieku z brodawki sutkowej, owrzodzenia lub egzematycznych zmian brodawki sutkowej, rozlanego i rumieniowatego stwardnienia skóry powiększonej i obrzękniętej piersi. Najczęstszym umiejscowieniem przerzutów są pachowe węzły chłonne po zajętej stronie. Rozsiew krwio pochodny raka sutka może występować niezależnie od obecności przerzutów w układzie chłonnym. Przerzuty odległe najczęściej lokalizują się w kościach, płucach i opłucnej, wątrobie, mózgu, skórze, tkankach miękkich oraz wielonarządowo. Obecność któregoś z objawów nasuwających podejrzenie raka piersi jest wskazaniem do wykonania badania mammograficznego. W części przypadków konieczna jest uzupełniająca ultrasonografia piersi lub badanie nukleomagnetyczne (NMR).

W przypadku zmian kwalifikujących się do pierwotnego leczenia chirurgicznego ostateczne rozpoznanie raka piersi stawia się przed zabiegiem operacyjnym w oparciu o badanie mikroskopowe materiału tkankowego uzyskanego za pomocą biopsji gruboigłowej (np. TRU-CUT) lub mammotomicznej. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) opiera się na analizie materiału cytologicznego, pozwala na określenie obecności komórek raka lub atypowych, w ograniczonym stopniu pozwala ocenić obecność ekspresji receptorów steroidowych i w jeszcze mniejszym stopniu nadekspresji HER2. Nie umożliwia jednak jednoznacznej oceny obecności nacieku nowotworowego. Zmiany, w których histopatologiczne układy architektoniczne mają znaczenie różnicujące nie mogą być za pomocą BAC rozpoznane [1]. Cięża lub laktacja nie stanowią przeciwwskazania do biopsji guza piersi.

Association of Breast Surgery przy *British Association of Surgical Oncology* (BASO) rekomenduje, aby rozpoznanie raka naciekającego ustalić za pomocą technik nieoperacyjnych w $\geq 90\%$ przypadków (docelowo $\geq 95\%$), a raka *in situ* w $\geq 85\%$ (docelowo $\geq 90\%$) [2]. Podobnie przedstawiają się zalecenia Polskiej Unii Onkologii (PUO – <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl>) [3].

Jeżeli zmiany nie są wyczuwalne palpacyjnie, biopsje igłowe wykonuje się pod kontrolą mammografii lub ultrasonografii, natomiast chirurgiczne – po lokalizacji i oznakowaniu podejrzanych zmian („kotwiczka”, barwnik). Weryfikację skupisk mikrozwapnień należy wykonać pod kontrolą mammografii stereotaktycznej. Jeśli mamy do czynienia z rozległym obszarem mikrozwapnień, które budzą podejrzenie raka, zalecane jest chirurgiczne usunięcie całego podejrzanego obszaru po uprzednim oznaczeniu jego marginesów kotwiczkami (*bracketing*) [4] pod kontrolą mammografii stereotaktycznej.

Wynik biopsji stojący w sprzeczności z klinicznym podejrzeniem raka, mała ilość, zła jakość lub brak materiału tkankowego jest wskazaniem do jej powtórnego wykonania. W razie dalszych wątpliwości lub braku możliwości wykonania biopsji igłowej guz usuwa się i wykonuje histopatologiczne badanie skrawków parafinowych. Wskazania do badania śródoperacyjnego skrawków mrożonych są obecnie bardzo ograniczone, gdyż nie zapewnia ono uzyskania pełnej informacji o czynnikach prognostycznych, predykcyjnych (ER, PR, HER2, CK) ani pełnej charakterystyki morfologicznej guza. Ponadto w trakcie wykonywania badania mrożeniowego zniszczeniu może ulec część preparatu, co przy małych guzach może spowodować nieodwracalną utratę materiału tkankowego.

Leczenie chirurgiczne raka piersi

Zmiany, które nastąpiły w leczeniu operacyjnym raka piersi są doskonałym przykładem rozwoju chirurgii onkologicznej – coraz bardziej skutecznej, a równocześnie coraz mniej okaleczającej. Pierwsze udokumentowane próby chirurgicznego leczenia raka piersi sięgają starożytności. W 2650 r. p.n.e. Imhotep, egipski lekarz, architekt (m.in. piramida w Saqqara) i astrolog stosował w leczeniu raka piersi kauteryzację tkanki nowotworowej. Z czasów rzymskich zachowały się zapiski i schematy amputacji sutka wraz z mięśniami piersiowymi. Jednak dopiero XIX wiek przynosi dynamiczny rozwój chirurgii.

W pierwszej połowie XX wieku obowiązującym zabiegiem była radykalna amputacja piersi sposobem Halsteda. Jego koncepcja szerokiej resekcji blokowej wynikała z założenia etapowego rozwoju raka piersi. W 1894 r. opisał pierwszą serię mastektomii przeprowadzonych w *Johns Hopkins Hospital* [5]. Podczas zabiegu usuwano pierś wraz z guzem, mięśniami piersiowymi większym i mniejszym oraz węzły chłonne pachy – po stronie zajętej przez guz. Operacja powodowała rozległe deformacje ściany klatki piersiowej, zaburzenia funkcji ruchowej oraz statyki tułowia i kończyny górnej. Halsted proponował również szerokie okrzężne wycięcie skóry w otoczeniu guza i rutynowe pokrycie ubytków przeszczepami skóry niepełnej grubości (sposobem Olliera-Thierscha) oraz usunięcie pochewki mięśnia prostego brzucha. Przejściowo Halsted zalecał rutynowe wycięcie węzłów chłonnych szyjnych po tej samej stronie, po której zajęte są węzły pachowe, jednak sam następnie zarzucił to postępowanie. Rozwinięciem tej koncepcji była radykalna rozszerzona o wycięcie węzłów przymostkowych

amputacja piersi sposobem Urbana (1952 r.) – polegała na usunięciu w bloku węzłów przy-mostkowych wraz z chrząstkami żeber od II do IV, mięśniami międzyżebrowymi, naczyniami piersiowymi wewnętrznymi i opłucną [6], co jak się okazało w żaden sposób nie poprawiało rokowania, przyczyniając się do powikłań [7]. Zmodyfikowana radykalna amputacja sutka sposobem Patey’a i Dysina opisana została w 1948 r. [8]. Zabieg polega na całkowitym wycięciu mięśnia piersiowego mniejszego i zachowaniu mięśnia piersiowego większego i zapewnia wyleczalność porównywalną do obserwowanej w grupie operowanej według obowiązującego uprzednio hiper-radykalnego standardu. Wycięcie mięśnia piersiowego mniejszego skutkowało niestety przecięciem nerwów piersiowych przyśrodkowych i pomimo zachowania nerwu piersiowego bocznego było źródłem dotkliwych powikłań operacyjnych: porażenia wiotkiego bocznej części mięśnia piersiowego większego z późniejszą deformacją oraz ograniczeniem ruchomości w stawie barkowym po stronie operowanej. Aby zapobiec temu powikłaniu Madden i Scanlon zaproponowali modyfikację operacji Patey’a polegającą na zaoszczędzeniu nerwów piersiowych poprzez przecięcie mięśnia piersiowego mniejszego obwodowo od poziomu wnikięcia nerwów piersiowych [9,10]. Kolejna modyfikacja opisana przez Auchincloss umożliwiła zachowanie nieuszkodzonego mięśnia piersiowego mniejszego oraz obu nerwów piersiowych [11,12].

W 1960 r. badania zespołu naukowców: Bernarda i Eda Fisherów z Pittsburga, Devitt’a z Ottawy i Crile’a z *Cleveland Clinic* obaliły teorię Halsteda i Virchowa o przewidywalnym, odśrodkowym rozwoju raka piersi drogą naczyń limfatycznych. Dzięki temu przełomowemu odkryciu w latach 60. i 70. utrwalała się koncepcja rozwoju raka piersi zakładająca, że nowotwór ten od samego początku w większości przypadków jest chorobą uogólnioną. Wymaga zatem leczenia skojarzonego: chirurgicznego, radioterapii i systemowego. Zadaniem chirurga jest ustalić rozpoznanie, stopień zaawansowania nowotworu i możliwie doszczętnie wyciąć nowotwór jak najmniej okaleczając chorą. Koncepcja ta była impulsem do licznych randomizowanych badań (*Milam I* 1973–1980, *NSABP-B06* 1976–1984, *Danish Breast Cancer Cooperative Group* 1983–1987, *Institute Gustave-Roussy Breast Cancer Group* 1972–1979, *NCI* 1980–1986, *EORTC 10801* 1980–1986, *Guy’s Hospital* 1981–1986) porównujących wyniki leczenia operacyjnego zmodyfikowaną mastektomią i operacji oszczędzających piersi (*breast-conserving therapy* – BCT) polegającej na wycięciu guza w granicach tkanek zdrowych, usunięciu pachowych węzłów chłonnych oraz napromienianiu sutka z dodatkową dawką (*boost*) na łóżę guza. Powyższe badania udowodniły, że przy odpowiednim doborze chorych leczonych oszczędzająco i przestrzeganiu standardów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, czas przeżycia nie różni się od wyników uzyskiwanych po radykalnej lub zmodyfikowanej amputacji sutka.

Należy nadmienić, że leczenie oszczędzające z zastosowaniem wyłącznie radioterapii lub miejscowego wycięcia guza połączonego z napromienianiem stosowano z pewnym powodzeniem od lat 30. (Geoffrey Keynes w 1924 r. wykonywał operacje oszczędzające piersi w *St Bartholomew Hospital* w Londynie). Wprowadzenie aparatury megawoltowej w latach 50. umożliwiło skuteczniejsze leczenie uzupełniające energią jonizującą, a w dwóch kolejnych dziesięcioleciach uzyskano znaczne praktyczne doświadczenie w tej dziedzinie [13].

Obecnie w praktyce klinicznej u chorych na wczesnego inwazyjnego raka piersi stosuje się dwie metody leczenia operacyjnego: [14,15]

- klasyczną, polegającą na amputacji gruczołu piersiowego wraz z układem chłonnym pachy (zmodyfikowana radykalna mastektomia sposobem Maddena w modyfikacji Auchinclossa),
- leczenie oszczędzające (*breast-conserving therapy* – BCT), polegające na wycięciu guza z marginesem zdrowych tkanek, wycięciu układu chłonnego pachy (limfadenektomia pachowa) oraz napromienianiu sutka z dodatkową dawką (*boost*) na łożę guza (co zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego o 70%).

Obie metody nie różnią się istotnie pod względem wyników leczenia onkologicznego (całkowite przeżycia odległe) i poziomu lęku przed nawrotem nowotworu. Jednak BCT zapewnia lepszy efekt kosmetyczny i – co jest z tym związane – większy komfort pacjentek w aspektach psychologicznym i społecznym. U chorych po amputacji sutka częściej występują trwałe powikłania odległe: [16]

- obrzęk chłonny kończyny górnej obserwuje się u 20% chorych po amputacji vs. 8% po BCT ($p = 0,02$),
- ograniczenie ruchomości ramienia u 24% vs. 7% ($p < 0,01$),
- bóle barku u 32% vs. 12% ($p = 0,001$).

Odsetek nawrotów miejscowych po leczeniu obiema metodami nie przekracza: 5% (docelowo $< 3\%$) w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia oraz $< 10\%$ w ciągu 10 lat (w specjalistycznych ośrodkach nawet 5%) [2].

Nie ma obecnie jednoznacznych danych na temat właściwej szerokości marginesów operacyjnych, gdyż ich minimalny rozmiar zależy od wielu czynników charakteryzujących agresywność biologiczną guza oraz od zastosowanego leczenia uzupełniającego i każdy przypadek powinien być analizowany pod tym kątem indywidualnie [17,18,19]. Sugeruje się uznanie za właściwy margines w sytuacji gdy w zabarwionych tuszem tkankach z granic cięcia nie stwierdza się nacieku raka inwazyjnego i gdy margines cięcia wynosi minimum 2 mm od komponenty przedinwazyjnej guza (DCIS w 40% charakteryzuje się wzrostem nieciąglym, lecz w 85% odległości pomiędzy ogniskami są mniejsze niż 5 mm) [17].

W obu metodach uznano za wystarczające wycięcie I i II piętra węzłów pachowych wg Berga (ALND – *axillary lymph node dissection*). Usunięcie węzłów pachowych trzeciego piętra jest uzasadnione w przypadku stwierdzenia klinicznych cech zajęcia przez przerzuty węzłów pierwszych dwóch pięter. W trakcie limfadenektomii pachowej konieczne jest usunięcie i następnie zbadanie histopatologiczne przynajmniej 10 węzłów chłonnych.

Limfadenektomia pachowa pozwala ustalić zaawansowanie choroby nowotworowej w zakresie pachowych węzłów chłonnych, ale jest związana z trwałym obrzękiem ramienia u 1/5 i bólem u 1/3 operowanych (przedłużającym się do ponad roku u 15% operowanych). Powikłaniem wczesnym limfadenektomii i innych operacji w obrębie dołu pachowego jest chłonnokot i powstająca w jego wyniku rzekoma torbiel chłonna. O ile chłonnokot jest problemem wczesnym i przejściowym, obrzęk chłonny kończyny górnej może pojawić się nawet wiele lat po zabiegu a jego leczenie jest mało skuteczne. Obrzęk może wystąpić nagle, bez objawów wstępnych, zwykle do 3 lat od operacji. W pierwszej kolejności należy wykluczyć zmiany zapalne ramienia, zakrzepowe zapalenie żył, wznowę nowotworu w okolicy pachowej i nadobojczykowej.

U części chorych mogą wystąpić dodatkowo powikłania (przejściowe lub trwałe) związane z uszkodzeniem struktur nerwowych zlokalizowanych w dole pachowym:

- uszkodzenie nerwu piersiowego długiego prowadzi do porażenia mięśnia zębatego przedniego oraz powstania charakterystycznego objawu odstawania łopatki od ścian klatki piersiowej (próba z oparciem się obiema dłońmi o ścianę). Dochodzi m.in. do utrudnienia uniesienia ramienia ponad poziom barku,
- uszkodzenie n. piersiowo-grzbietowego powoduje porażenie mięśnia najszerzego grzbietu, odpowiedzialnego za zgięcie grzbietowe, wewnętrzną rotację oraz przywodzenie ramienia. Zanik tego mięśnia przykrywającego łopatkę prowadzi także do wyraźniejszego odstawania kąta łopatki. Nerw ten zaopatruje również część mięśnia podłopatkowego i niekiedy obły większy. Chora nie może sięgnąć miejsca położonego wysoko na tylnej powierzchni pleców (ograniczenie przywodzenie ramienia za tułowiem),
- uszkodzenie n. międzyżebrowo-ramiennego prowadzi do zaburzeń czuciowych po wewnętrznej stronie ramienia w postaci drętwienia, uczucia obrzęku i bólu,
- uszkodzenie n. piersiowego przyśrodkowego lub bocznego powoduje zaburzenia funkcji bocznej części m. piersiowego większego z późniejszą deformacją oraz ograniczeniem ruchomości w stawie barkowym po stronie operowanej.

Operacyjna ocena stanu pachowych węzłów chłonnych

W związku z uciążliwymi powikłaniami po limfadenektomii pachowej coraz częściej w praktyce klinicznej stosuje się biopsję węzła wartowniczego (SLNB – *sentinel lymph node biopsy*) – najbardziej prawdopodobnego miejsca przerzutu raka piersi w obrębie regionalnego spływu chłonki. Koncepcja biopsji oparta jest na hipotezie zakładającej, że poszczególne rejonu ciała cechują się drenażem chłonki do ściśle określonego (pojedynczego, dwóch lub więcej) węzła chłonnego najbliższego spływu – zwanego węzłem wartowniczym. Procedura polega na identyfikacji węzła wartowniczego przy jednoczesnym użyciu dwóch znaczników: barwnika i radioaktywnego koloidu, wstrzykniętych w sąsiedztwie guza pierwotnego. Biopsja węzła wartowniczego jest uzasadniona u chorych bez klinicznych cech przerzutów w pachowych węzłach chłonnych. W przypadku przedoperacyjnego rozpoznania przerzutów w pachowych węzłach chłonnych należy odstąpić od SLNB i usunąć układ chłonny dołu pachowego. Po wykonaniu biopsji węzła wartowniczego od wycięcia układu chłonnego pachy można odstąpić u chorych bez przerzutów w węzle wartowniczym (SLN-) stwierdzonych w badaniu histopatologicznym. Nie ulega wątpliwości, że biopsja węzłów wartowniczych mniej obciąża chore (mniejszy odsetek dolegliwości, obrzęku, ubytków czucia, zakażeń, niższy poziom lęku i lepsza jakość życia) w porównaniu z limfadenektomią pachową [20,21]. Jest też procedurą bezpieczną i w praktyce przeciwwskazania do jej wykonania są bardzo rzadkie [22]. Pomimo dowodów na obecność węzła wartowniczego wśród węzłów zlokalizowanych wzdłuż tętnicy piersiowej wewnętrznej nie zaleca się ich usuwania ani wykonywania biopsji. Nie wykazano bowiem korzyści wynikających z oceny węzłów chłonnych zlokalizowanych poza dołem pachowym [7]. U chorych na raka przewodowego *in situ* (DCIS) nie ma potrzeby podejmowania rutynowej operacyjnej oceny stanu węzłów chłonnych pachowych. SLNB można rozważyć u chorych z DCIS odznaczających się dużym prawdopodobieństwem obecności ukrytego komponentu naciekającego (np.: podejrzenie inwazji w badaniu histopatologicznym preparatu pooperacyjnego, rozległy obszar mikrozwapnień, wyczuwalny guz, niskozróżnicowany rak przewodowy *in situ*). DCIS o wymiarze powyżej 5 cm

skłania do rozważenia wykonania biopsji węzła wartowniczego. Chore, u których rozpoznano nowotwór zrazikowy *in situ* (LNIS – *lobular neoplasia in situ*), również nie wymagają oceny stanu węzłów chłonnych. Należy je objąć programem badań kontrolnych, ponieważ odznaczają się one większym ryzykiem (około 1% rocznie) wystąpienia inwazyjnego raka piersi (zrazikowego lub przewodowego, który może z podobnym prawdopodobieństwem wystąpić w piersi leczonej z powodu LNIS jak i w piersi przeciwległej). Z tego też powodu LNIS nie jest wskazaniem do poszerzania wycięcia, napromieniania czy stosowania uzupełniającego leczenia systemowego.

Kolejnym krokiem w kierunku zmniejszenia liczby powikłań po procedurach chirurgicznych (SLNB i ALND) w obrębie układu chłonnego pachy jest znakowanie odpływu wstecznego z pachy (ARM – *axillary reverse mapping*). Procedura ta umożliwia identyfikację i zaoszczędzenie naczyń i węzłów chłonnych, którymi spływa chłonka z ramienia od tych z dorzecza drenującego gruczoł piersiowy, zmniejszając znacząco ryzyko wystąpienia obrzęku chłonnego kończyny górnej.

Obrzęk limfatyczny

Występowanie obrzęku chłonnego kończyny górnej szacuje się na 8-83% wszystkich operowanych, w zależności od przyjętej definicji, stopnia jego nasilenia i stosowanych metod diagnostycznych. Napromienianie okolicy pachowej zwiększa częstość i nasilenie obrzęku chłonnego u chorych po resekcji pachowych węzłów chłonnych. Wystąpienie obrzęku limfatycznego jest trwałym kalectwem:

- wpływa na miejscowe osłabienie immunologiczne,
- może być przyczyną nawracających stanów zapalnych oraz groźnych dla zdrowia i życia powikłań,
- stanowi podłoże dla rozwoju gronkowców i paciorkowców,
- osłabia funkcję kończyny,
- ogranicza zasięg ruchów kończyny,
- stanowi defekt kosmetyczny,
- daje poczucie ogólnego dyskomfortu,
- utrwalony, wieloletni obrzęk może być podłożem dla rozwoju mięsaka limfatycznego.

Nieleczony obrzęk limfatyczny powoduje rozwój włóknienia, rogowacenia skóry nad włóknieniem, trwałej słoniowacizny (*elephantiasis*) i tkanki tłuszczowej. Od fazy włóknienia – proces staje się nieodwracalny i postępujący. Podkreśla się małą skuteczność zarówno metod fizykoterapeutycznych (kompleksowa fizjoterapia, ręczny drenaż limfatyczny, kompresja pneumatyczna, kompresjoterapia), jak i chirurgicznych (operacja redukcyjna, metody drenujące czy liposukcja) [23]. W tej sytuacji istotnego znaczenia nabiera profilaktyka polegająca na unikaniu limfadenektomii we wczesnych postaciach raka inwazyjnego lub ograniczeniu jej zasięgu do dolnych pięter pachy, a także racjonalizacji wskazań do radioterapii pachy. Najskuteczniejszą metodą leczenia (ale i profilaktyki) [24] obrzęku chłonnego jest skojarzona terapia odbarczająca kończynę (CDT – *complete decongestive therapy*), na którą składają się 4 elementy [25,26,27]:

- ręczny drenaż limfatyczny wg Voddera aktywujący naczynia limfatyczne, przemieszczający zastoinową chłonkę, polegający na delikatnym masażu wzdłuż powierzchownych naczyń limfatycznych,

- ochrona skóry przed urazami i zakażeniami,
- kompresjoterapia kompensująca utratę elastyczności skóry i zapobiegająca re-akumulacji zastoinowej chłonki,
- systematyczne ćwiczenia aktywujące pompę mięśniową usuwającą nadmiar chłonki z kończyny.

Opracowano szereg metod postępowania operacyjnego, jednak leczenie chirurgiczne obrzęku chłonnego jest mało skuteczne:

- wszczepienie nici lub cienkich dreników do obrzękniętej tkanki podskórnej celem wytworzenie kanałów umożliwiających przepływ chłonki,
- wpuklenie odnaskórkowanych fałdów skóry w przestrzenie mięśniowe w celu połączenia głębokiej i powierzchownej sieci naczyń limfatycznych,
- przemieszczenie uszypułowanych płatów skórno-mięśniowych z okolicy klatki piersiowej na okolicę ramienia,
- rozległe wycięcie obrzękniętej tkanki podskórnej i skóry, pokrycie ubytków skórnych przeszczepami niepełnej grubości (na mięśnie i powięzie),
- mikrochirurgiczne zespolenia naczyń chłonnych z naczyniami żyłnymi,
- przeszczepy mikrochirurgiczne węzłów chłonnych w okolicę dołu pachowego (po usunięciu pachowych węzłów chłonnych) [28],
- liposukcja.

Rola leczenia farmakologicznego jest niewielka lub niepewna, najczęściej stosowane są flawonoidy, diuretyki, kumaryna a doraźnie antybiotyki i leki przeciwzapalne. Wśród innych metod leczenia obrzęku limfatycznego należy wymienić hyperbaryczną terapię tlenową, naswietlanie laserem o niskiej energii i uciskowy masaż pneumatyczny.

Chirurgia odtwórcza piersi

Część pacjentek decyduje się na chirurgiczną rekonstrukcję utraconej piersi. Przedmiotem kontrowersji jest optymalny czas wykonania rekonstrukcji. Większość autorów sugeruje rekonstrukcję odroczoną u pacjentek, u których planowane jest intensywne pooperacyjne onkologiczne leczenie uzupełniające. Rutynową metodą w wielu ośrodkach onkologicznych jest zastosowanie rozprężenia tkanek wszczepionym i sukcesywnie dopełnianym ekspanderem. Po zakończeniu rozprężania wyniosłość odtwarzanej piersi uzyskuje się poprzez pozostawienie w rozciągniętych tkankach ekspandero-protezy.

Alternatywną metodą jest rekonstrukcja z użyciem tkanek własnych pacjentki (obszernych wysp zbudowanych z mięśni, tkanki podskórnej i skóry lub zawierające tylko wybrane tkanki) przenoszonych w bliźnę po mastektomii z odległych miejsc dawczych. Najczęściej używane są płaty zawierające mięsień najszerzy grzbietu, mięsień prosty brzucha i mięsień pośladkowy.

Mastektomia oszczędzająca skórę jest metodą stosowaną w przypadku: operacji profilaktycznego usunięcia gruczołu piersiowego (np. w przypadku nosicielstwa mutacji BRCA1 i BRCA2), raka przewodowego *in situ*, wczesnego raka inwazyjnego piersi. Gruczoł piersiowy odtwarza się zastępując usuniętą tkankę gruczołową implantami lub/i tkankami własnymi pacjentki.

Wycięcie guza sutka z szerokim marginesem zdrowych tkanek często prowadzi do znacznego jego zniekształcenia. Próby ograniczenia zasięgu resekcji w celu poprawy efektu kosmetycznego BCT często kończą się koniecznością re-resekcji lub mastektomii z powodu nieodpowiednich

marginesów. Połączenie technik chirurgii onkologicznej z technikami chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej pozwala na remodelowanie sutka i uzyskania prawidłowego kształtu, optymalnego marginesu wycięcia oraz wysokiego odsetka wyleczeń. Zabiegi onkoplastyczne (OPS – *oncoplastic surgery*) polegają na wycięciu „pełnej grubości” (od tkanki podskórnej do powięzi) tkanek gruczołu piersiowego i następnie na przesunięciu uszypułowanych płatów z pozostałych części mięszu. Procedury te często uzupełniane są o plastykę przeciwległej piersi w celu zachowania symetrii. Należy pamiętać o powikłaniach technik onkoplastycznych. Przedłużone gojenie rany obserwowano nawet u 9% pacjentek [29]. Wyżej wymienieni autorzy donoszą jednak, że wraz ze wzrostem doświadczenia zespołu chirurgicznego i ostrożniejszego kwalifikowania używających tytoniu pacjentek z dominującym tłuszczowym utkaniem gruczołu piersiowego, odsetek komplikacji znacząco ulega redukcji.

Wskazania i przeciwwskazania do leczenia operacyjnego [3]

Przeciwwskazania do pierwotnego radykalnego leczenia chirurgicznego [30]

- M 1 – rozsiew,
- T4
 - T4a zajęcie ściany klatki piersiowej,
 - T4b obrzęk, skóra pomarańczy lub owrzodzenie skóry piersi, guzki satelitarne skóry ograniczone do tej samej piersi,
 - T4d rak zapalny,
- większość pacjentek z guzem większym niż 5 cm (T3),
- N2-3 – przerzuty inne niż w ruchomych pachowych węzłach chłonnych po stronie guza,
- szybka dynamika wzrostu guza.

Pacjentki spełniające powyższe kryteria kwalifikują się do pierwotnego leczenia systemowego. Wymagają one, oczywiście, pobrania materiału do badania histopatologicznego i szczegółowej patologicznej oceny rodzaju guza (utkanie, Grading, receptory, HER2).

Wskazania do leczenia oszczędzającego (BCT)

- T 1-2 (odpowiedni stosunek wielkości guza do wielkości piersi),
- N 0-1,
- M 0,
- przewidywane uzyskanie doszczętności wycięcia,
- przewidywane uzyskanie dobrego efektu kosmetycznego.

W przypadku braku bezpiecznego marginesu chirurgicznego w usuniętych tkankach konieczne jest poszerzenie zabiegu lub wykonanie amputacji piersi. W przypadku guza o wyjściowym wymiarze ponad 3 cm warunkiem zastosowania leczenia oszczędzającego jest uzyskanie remisji guza pod wpływem wstępnej chemioterapii lub hormonoterapii.

Pacjentki z rodzin wysokiego ryzyka i nosicielki mutacji związanych z rakiem piersi mogą być poddane leczeniu oszczędzającemu raka piersi [31,32]. Profilaktyczna adnektomia pomiędzy 35. a 40. rokiem życia u pacjentek z mutacją genu BRCA1 zmniejsza o ponad 60% ryzyka zachorowania na raka piersi (i najczęściej zapobiega rozwojowi raka jajnika).

Ciąża nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego. Radioterapię pooperacyjną należy zastosować po zakończeniu ciąży.

Przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego

Bezwzględne przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego:

- rak wieloogniskowy (ogniska raka w różnych kwadrantach i największy wymiar obszaru piersi zajętego przez te ogniska przekracza 5 cm, w odróżnieniu od raka wieloogniskowego, w którym największy wymiar zajęty przez ogniska nowotworu nie przekracza 5 cm),
- wcześniej stosowana radioterapia na obszar piersi (np. z powodu ziarnicy złośliwej),
- przewidywany brak możliwości uzyskania „ujemnego” marginesu chirurgicznego,
- rozległe mikrozwapnienia.

Są to zarazem wskazania do pierwotnej radykalnej zmodyfikowanej mastektomii u chorych z rakiem w I, IIA i IIB stopniu zaawansowania.

Względne przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego:

- zabrodawkowe umiejscowienie guza pierwotnego (można wykonać cone excision – stożkowate wycięcie kompleksu otoczka-brodawka lub zastosować techniki onkoplastyczne resekcji części centralnej piersi z lub bez zaoszczędzenia NAC),
- kolagenoza,
- przewidywany zły efekt estetyczny.

Wskazania do amputacji prostej:

- nawrót miejscowy po leczeniu oszczędzającym,
- jako zabieg paliatywny w zaawansowanym procesie nowotworowym: bolesny, rozpadający się, krwawiący guz nowotworowy,
- mięsaki piersi (amputacja prosta lub szerokie wycięcie guza),
- rozległy DCIS lub VNPS 11-12.

Naukowcy z Instytutu Onkologii w Budapeszcie opisali szczegółowo parametry i rokowanie związane z wystąpieniem miejscowego nawrotu raka piersi po leczeniu radykalnym bazując na analizie grupy 1309 chorych w I i II stopniu zaawansowania klinicznego [33]:

- nawrót wiąże się z ryzykiem powstania odległych przerzutów prowadzących do zgonu, a także może być ich markerem,
- niektóre pacjentki po radykalnym wycięciu z powodu miejscowego nawrotu nadal zachowują szansę na wyleczenie (52% 10-letnich przeżyć po wycięciu nawrotu),
- niekorzystnymi czynnikami istotnie pogarszającymi rokowanie są: niemożność radykalnego wycięcia wznowy, wiek poniżej 40 lat oraz krótszy niż 2 lata okres od pierwotnej operacji sutka do wykrycia nawrotu,
- u chorych po BCT niekorzystnymi rokowniczo czynnikami były: wielkość nawrotowego guza ponad 2 cm i tak zwany prawdziwy nawrót w odróżnieniu od powstania nowego ogniska pierwotnego raka w leczonym sutku,
- w grupie kobiet po mastektomii dodatkowo niekorzystnymi czynnikami były zmienione nowotworowo węzły chłonne podczas pierwotnej operacji oraz wieloogniskowy nawrót.

Postępowanie chirurgiczne w przedinwazyjnym raku piersi

Rak zrazikowy *in situ* (LCIS, lobular neoplasia)

- prawdopodobieństwo rozwoju raka inwazyjnego u kobiet z rozpoznaniem LCIS jest niskie. Ryzyko to wynosi około 20% w ciągu 15 lat, a w przypadkach rozwoju raka inwazyjnego występują korzystne rokowniczo typy histologiczne.

- zalecana jest wyłącznie obserwacja (badanie kliniczne co 6–12 miesięcy oraz mammografia co 12 miesięcy).

Rak przewodowy *in situ* (DCIS)

Rak przewodowy *in situ*, który przed erą przesiewowych badań mammograficznych stanowił mniej niż 5% rozpoznań, obecnie stwierdzany jest w około 10–30% wszystkich przypadków raka piersi. Leczenie chirurgiczne DCIS polega na wycięciu guza z marginesem zdrowych tkanek. Bardzo przydatnym narzędziem w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w przypadku DCIS jest indeks Van Nuys (tab. 5.1) [34,35].

Tabela 5.1. Indeks Van Nuys (VNPI)

Liczba punktów	1	2	3
Średnica (mm)	≤15 mm	16-40 mm	>40 mm
Szerokość marginesu chirurgicznego (mm)	>10 mm	1 do 10 mm	<1 mm
Typ histologiczny	Inny niż wysoki stopień złośliwości bez martwicy typu comedo	Inny niż wysoki stopień złośliwości z martwicą typu comedo	Wysoki stopień złośliwości bez względu na obecność martwicy typu comedo
Wiek chorej	Powyżej 60 lat	Od 40 do 60 lat	Poniżej 40 lat

W zależności od sumy punktów (VNPS) proponowane jest następujące leczenie:

- 4–10 – miejscowe wycięcie zmiany + radioterapia,
- 11–12 – mastektomia prosta + SLNB.

W przypadku leczenia oszczędzającego za doszczętne wycięcie guza uznaje się zazwyczaj uzyskanie 2 mm mikroskopowego marginesu wolnego od nacieku raka [17]. Zalecenie wykonywania biopsji węzła wartowniczego wynika z faktu, że 0,68%–2,4% raków piersi to DCIS z mikroinwazją (DCISM). Mikroinwazję stwierdza się w około 14% DCIS, najczęściej w dużych guzach typu *comedo* zawierających martwicę, wyczuwalnych palpacyjnie. Rutynowe wykonywanie limfadenektomii pachowych nie jest zalecane. Radioterapia (50 Gy na całą pierś w 25 frakcjach lub schematy równoważne) po miejscowym wycięciu zmiany zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego raka przedinwazyjnego o 48% a ryzyko rozwoju raka inwazyjnego zmniejsza o 42% w ciągu 10-letniej obserwacji [36]. Opinie dotyczące dodatkowego *boostu* na łożę po guzie nie są jędnofnznaczne i postępowanie takie nie jest jednoznacznie rekomendowane [37]. Korzystny wpływ radioterapii zaobserwowano także pacjentów z grupy najniższego ryzyka nawrotu (VNPS <4) i również u tych chorych można zastosować uzupełniającą radioterapię. U pacjentek (zwłaszcza młodych) z DCIS wykazującym ekspresję receptorów steroidowych należy również rozważyć zastosowanie leczenia systemowego tamoksyfenem biorąc jednak pod uwagę ryzyko powikłań zakrzepowo zatorowych i wyindukowania raka trzony macicy [38]. Uzupełniające leczenie hormonalne u tych chorych zmniejsza ryzyko nawrotu w pierwotnie zajętej przez DCIS piersi (po leczeniu oszczędzającym) oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia raka w przeciwległej piersi (po mastektomii i po leczeniu oszczędzającym) [39]. W przypadku wznowy miejscowej po uprzednim leczeniu oszczędzającym DCIS najczęściej wykonuje się mastektomię, zwłaszcza u chorych, u których stosowano radioterapię.

Elementy leczenia skojarzonego raka piersi

Postępowanie chirurgiczne u nieomal wszystkich chorych na raka piersi uzupełnione lub poprzedzone jest leczeniem systemowym: chemioterapią, hormonoterapią, bioterapią i terapią bisfosfonianami. Trzecią integralną częścią skojarzonego leczenia raka piersi jest radioterapia. Leczenie chirurgiczne pozostaje najważniejszym i niezbędnym elementem składowym leczenia skojarzonego.

Skróty użyte w opracowaniu i występujące powszechnie w piśmiennictwie

ALND – axillary lymph node dissection
LNIS – lobular neoplasia in situ
DCIS – ductal carcinoma in situ
SLN – sentinel lymph node
NSLN – non-sentinel lymph node
ER – estrogen receptor
PR – progesterone receptor
H&E – hematoxylin and eosin
IHC – immunohistochemistry
ITC – isolated tumor cells (przerzut $\leq 0,2$ mm)
MIC (lub MM) – micrometastases (przerzut 0,2–2 mm)
ARM – axillary reverse mapping
VNPI – Van Nuys Prognostic Index
OPS – oncoplastic surgery

Piśmiennictwo

1. Olszewski WP. Zasady diagnostyki morfologicznej u chorych na raka piersi. Przegląd procedur diagnostycznych. Pol J Pathol 2009; 3 (Suplement 1): 10-12.
2. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Eur J Surg Oncol. 2009;35 Suppl 1:1-22.
3. Jassem J, Bobek-Billewicz B, Krzakowski M, Olszewski WP, Senkus-Konefka E, Steffen J, Tchórzewska H, Towpik E, Wesołowska E. Rak piersi. w: Krzakowski M. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. VIA MEDICA, Gdańsk 2009, 2010. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
4. Liberman L, Kaplan J, Van Zee KJ, Morris EA, LaTrenta LR, Abramson AF, Dershaw DD. Bracketing wires for preoperative breast needle localization. AJR Am J Roentgenol. 2001 Sep;177(3):565-72.
5. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. Johns Hopkins Hosp Bull 1894;4:297-323.
6. Urban JA, Baker HW. Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph-node chain; a new procedure for primary operable cancer of the breast. Cancer. 1952;5(5):992-1008.
7. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. Eur J Cancer 1999;35:1320-5.
8. Patey DH, Dysin WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to type of operation performed. Br J Cancer 1948;2,71.
9. Madden JL. Modified radical mastectomy. Surg Gynecol Obstet 1965;121,1221.

10. Scanlon EF, Caprini JA: Modified radical mastectomy. *Cancer* 1975;35,710.
11. Auchincloss H: Modified mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1970;119,506.
12. Auchincloss H. Modified radical mastectomy: why not? *Am J Surg.* 1970 May;119(5):506-9.
13. Keynes G. The place of radium in the treatment of cancer of the breast. *Ann Surg.* 1937;106(4):619-30.
14. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232.
15. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558-1564.
16. Nesvold IL, Dahl AA, Løkkevik E, Marit Mengshoel A, Fosså SD. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol.* 2008;47(5):835-42.
17. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast.* 2009;18 Suppl 3:S84-6.
18. Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jaggi R, Morrow M. What is an Adequate Margin for Breast-Conserving Surgery? Surgeon Attitudes and Correlates. *Annals of Surgical Oncology.* 2010; 17(2), 558-563.
19. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 2002;184:383-93.
20. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2005; 15: 1-15.
21. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599-609.
22. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol.* 2007 Jan 29;5:10.
23. Kołodziejski L, Niedbała E. Problemy postępowania fizjoterapeutycznego po operacyjnym leczeniu chorych na raka sutka. *Rehab Med*, 2008; 12: 24-30.
24. Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, Prieto Merino D, Mayoral del Moral O, Cerezo Téllez E, Minayo Mogollón E. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ.* 2010 Jan 12;340:b5396.
25. Mondry TF, Riffengurgh RH, Johnstone PA. Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity lymphedema after breast cancer therapy. *Cancer J* 2004; 10:42-8.
26. Foldi M. On the pathophysiology of arm lymphedema after treatment of breast cancer. *Lymphology* 1995; 28:151-8.
27. Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology* 1985; 36:71-80.
28. Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G: Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg* 2006 Mar; 243(3): 313-5.
29. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* 2003 Jan;237(1):26-34.
30. Kaufman M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (pre-operative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol.* 2003;21:2600-2608.

31. Chabner E, Nixon A, Gelman R, et al.: Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 16(6): 2045-51, 1998.
32. Robson M, Gilewski T, Haas B. BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol* 16(5): 1642-9, 1998.
33. Fodor J, Major T, Polgár C, Orosz Z, Sulyok Z, Kásler M: Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast*, 2008; 17: 302-308.
34. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, Davies M, Dunn J. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J. Surg. Oncol.*, 2008; 6: 61.
35. Schouten van der Velden AP, Peeters PH, Koot VC, Hennipman A. Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Ann Surg Oncol*. 2006 Jul; 13(7):990-8.
36. EORTC Breast Cancer Cooperatiye Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ. Breast-conserving treatment with or without radlotherapy in ductal carcinoma-in-situ; ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase 1)1 trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperatiye Group and EORTC Radiotherapy Group. EORTC Breast Cancer Cooperatiye Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M. Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):3381 -7.
37. Yerushalmi R, Sulkes A, Mishaeli M, Neumann A. Dinerman M, Sulkes J, Rizel S, Yarom N, Gutman H, Fenig E. Radiation treatment for ductal carcinoma in situ (DCIS): is a boost to the tumor bed necessary? *Neoplasma*. 2006;53(6):507-10.
38. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol*. 2001 Aug; 28(4):400-18.
39. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes, *J Natl Cancer Inst*. 2010 Feb 3;102(3):170-8.

VI. Zasady leczenia systemowego nowotworów kobiecych

dr n. med. Agnieszka IGNATOWICZ-PACYNA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Na leczenie systemowe w ginekologii onkologicznej składają się chemioterapia oraz hormonoterapia. Chemioterapia znajduje głównie zastosowanie w leczeniu nowotworów charakteryzujących się tendencją do szybkiego rozsiewu (rak jajnika, kosmówczak) oraz w węższym zakresie w leczeniu innych nowotworów ginekologicznych – zaawansowanych z przerzutami odległymi. Rak jajnika jest nowotworem chemiowrażliwym jednakże w znacznej części przypadków pozostaje poza zasięgiem wyleczenia. W związku z tym faktem podejmuje się nawet próby leczenia hormonalnego. Stosując chemioterapię można natomiast wyleczyć ciężową chorobę trofoblastyczną. Chemioterapia jest również ważnym elementem leczenia skojarzonego raka szyjki macicy – niestety jej skuteczność w przypadku rozsiewu choroby jest ograniczona. W leczeniu radykalnym raka trzonu macicy rola chemioterapii i chemioradioterapii pozostaje kontrowersyjna. Należy pamiętać, iż chemioterapia i hormonoterapia mają ograniczoną aktywność w leczeniu choroby rozsianej. W przypadku raka pochwy i raka sromu leczenie systemowe pełni rolę wybitnie marginalną i jest stosowana głównie w zaawansowanych przypadkach.

Leczenie systemowe może mieć charakter: wstępny (indukcyjny, neoadjuwantowy) jako przedoperacyjna chemioterapia lub chemioterapia poprzedzająca radioterapię; uzupełniający (adjuwantowy) jako pooperacyjna chemioterapia lub po radioterapii. Leczenie indukcyjne często stosowane jest w leczeniu nowotworów zaawansowanych, poprzedza radykalne leczenie miejscowe. Uważa się, iż rozpoczęcie terapii od leczenia systemowego poprawia wyniki leczenia. Zaletą chemioterapii indukcyjnej jest zmniejszenie nowotworowego guza pierwotnego, co prowadzi do poprawy utlenowania i co za tym idzie do zwiększenia wrażliwości na napromienianie. Możliwe staje się zmniejszenie obszaru do napromieniania oraz niszczenie mikroprzerzutów. Dzięki niej udaje się uniknąć następowej chemiooporności. Jak każdy ro-

dzaj leczenia posiada również wady. Jest nią przede wszystkim odsunięcie w czasie leczenia kolejnego, czyli radioterapii lub chirurgii. Chemioterapia indukcyjna umożliwia również w niektórych sytuacjach przeprowadzenie następowego leczenia o charakterze oszczędzającym (np. rak piersi). Nowotwory ginekologiczne, w których leczenie neoadjuwantowe znajduje zastosowanie to rak szyjki macicy i rak jajnika. Leczenie uzupełniające z kolei traktuje się jako takie, które redukuje ryzyko wznowy miejscowej lub odległej poprzez eradykację mikroprzerzutów w powyższych lokalizacjach, wydłuża czas wolny od choroby i czas przeżycia. Wadą tego leczenia jest możliwość rozwinięcia chemiooporności i zwiększenie ryzyka powstania przerzutów odległych. Przykładem leczenia adjuwantowego jest terapia raka jajnika. Leczenie systemowe może być kojarzone z innymi metodami leczenia onkologicznego stosowanego w tym samym czasie (leczenie równoczesne, ang. *concomitant* – najczęściej z radioterapią, wówczas funkcjonuje jako radiochemioterapia albo z zabiegiem operacyjnym jako chemioterapia okołoperacyjna – przeprowadzana tuż po zabiegu) lub naprzemiennie (ang. *alternating*) często w skojarzeniu z radioterapią (kilkudniowe okresy napromieniania przeplatane kolejnymi cyklami chemioterapii). Chemioterapia równoczesowa wykorzystuje zjawisko promienioczułego działania chemioterapeutyków. Chemioterapia naprzemienna pozwala na stosunkowo szybkie rozpoczęcie leczenia. Poza tym chemioterapia może mieć charakter radykalny (stosowana jako samodzielna metoda prowadząca do wyleczenia, także w skojarzeniu) lub paliatywny. Charakter takiego leczenia może mieć wyjątkowo charakter miejscowy. Miejscowe podanie cytostatyku umożliwia uzyskanie wysokiego jego stężenia, zmniejszenie ekspozycji na cytostatyki całego organizmu lub dotarcie do miejsc o zmniejszonej penetracji. W ginekologii leki można podawać też dootrzewnowo [1,2,3,4].

Cytostatyki najczęściej stosowane w leczeniu nowotworów narządu płciowego

Cytostatykami stosowanymi w chemioterapii nowotworów ginekologicznych są najczęściej leki alkilujące: pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna), pochodne iperytu azotowego (cyklofosfamid), antymetabolity: analogi pirymidyn (fluorouracyl, gemcytabina), analogi kwasu foliowego (metotreksat), pochodne mocznika (hydroksymocznik), antybiotyki cytotoksyczne: antracykliny (doksorubicyna), bleomycyna, leki pochodzenia roślinnego: pochodne podofilotoksynowe (etopozyd) oraz leki działające na wrzeciono mitotyczne: alkaloidy barwinka (winkrystyna), taksany (paklitaksel, docetaksel).

Leki alkilujące

Cisplatyna to nieorganiczny związek chemiczny, pochodna platyny. Jest to lek fazowo-niespecyficzny, swoisty dla cyklu komórkowego. Działanie cisplatyny polega na tworzeniu krzyżowych wiązań między sąsiadującymi niciami DNA oraz w obrębie tej samej nici. Wiązania uniemożliwiają w konsekwencji replikację DNA i podział komórki. Cisplatyna może wywierać wpływ na funkcje metaboliczne, uruchamiając procesy apoptotyczne w komórce. W praktyce ginekologicznej lek ten jest podstawowym składnikiem schematów chemioterapii raka szyjki macicy oraz raka jajnika. Aplikacja chemioterapeutyku następuje poprzez wlew kroplowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są nefrotoksyczność i ototoksyczność. Uszkodzenie nerek polega głównie na martwicy cewek nerkowych. Podczas podawania leku

istotne jest zatem, aby prowadzony był bilans płynów, a chore były odpowiednio nawodnione. Monitorować należy parametry nerkowe po każdym podaniu cytostatyku (mocznik, kreatynina). Z kolei uszkodzenie słuchu dotyczy zwykle wysokich częstotliwości, rzadko dochodzi do głuchoty. Zaleca się, aby każda chora, u której planowane jest podanie leku miała wykonany audiogram (postępowanie niestandardowe). Szum w uszach jest zwykle sygnałem dla przerwania terapii. Cisplatyna powoduje również silne nudności i wymioty i stosowanie jej na ogół wymaga podawania leków przeciwwymiotnych. Istnieje także ryzyko neuropatii – podwyższone – pojawia się przy kumulacji dawki. Lek wywołuje także nierzadko leukopenię oraz trombocytopenię. Cisplatyna jest lekiem radiouczulającym.

Karboplatyna jest koordynacyjnym związkiem platyny. Sposób działania na DNA jest taki sam jak cisplatyny i innych leków alkilujących. Karboplatyna wykorzystywana jest w leczeniu raka jajnika, raka szyjki macicy oraz raku trzonu macicy. Podawana jest zwykle w 30-minutowym wlewie kroplowym. Cechuje się nieco lepszą tolerancją w porównaniu z cisplatyną. Podobieństwo do cisplatyny dotyczy także działań niepożądanych. Karboplatyna jednak cechuje się większą toksycznością w stosunku do szpiku kostnego.

Cyklofosfamid jest organicznym związkiem chemicznym, pochodną iperytu azotowego, cytostatykiem fazowo-niespecyficznym, swoistym dla cyklu komórkowego. Działanie leku opiera się na interakcjach alkilujących metabolitów powstałych w wyniku przemian metabolicznych (lek staje się aktywny dopiero po przekształceniu przez enzymy wątrobowe) z DNA. W konsekwencji dochodzi do defragmentacji DNA i następowej śmierci komórki. W ginekologii onkologicznej cyklofosfamid najczęściej stosowany jest w schematach leczenia raka jajnika, raka trzonu macicy i kosmówczaka. Lek można podawać doustnie lub dożylnie w postaci wlewu kroplowego. Cyklofosfamid cechuje bardzo duża liczba działań niepożądanych. Lek może doprowadzić do trwałego uszkodzenia szpiku kostnego (klinicznie istotna i trwała supresja w zakresie układu białokrwinkowego i płytkowego), krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, zwłóknień w obrębie klatki piersiowej, uszkodzenia mięśnia sercowego. Jest także silnie emetogenny.

Antymetabolyty

Fluorouracyl jest organicznym związkiem chemicznym z grupy zasad pirymidynowych. Jest lekiem fazowo-specyficznym działającym w fazie S. Działanie leku jest kilkukierunkowe, głównie występuje jako inhibitor syntazy tymidylanowej – enzymu odpowiedzialnego za syntezę składników wbudowywanych do nici kwasów nukleinowych. Lek podaje się dożylnie w 15-minutowym wlewie kroplowym lub w postaci jednorazowego wstrzyknięcia (bolus), czasem dotętniczo lub miejscowo. Praktyczne zastosowanie polega na aplikacjach w przypadku niepowodzeń w terapii raka jajnika, czy raka szyjki macicy. Działania toksyczne polegają na mielosupresji szpiku, występowaniu nudności i wymiotów, biegunek, zapalenia błon śluzowych, mielotoksyczności.

Gemcytabina jest również lekiem fazowo-specyficznym (faza S) stosowanym w niepowodzeniu leczenia raka jajnika oraz raka szyjki. Typowe działanie niepożądane to mielotoksyczność, śródmiąższowe zapalenie płuc, nudności i wymioty, okresowa duszność.

Metotreksat jest organicznym cytostatykiem fazowo-specyficznym, antyvitaminą kwasu foliowego i wiąże się silnie z dehydrogenazą tetrahydrofolianową blokując powstanie aktywnej

formy kwasu foliowego. W konsekwencji dochodzi do zablokowania syntezy kwasów nukleinowych i białek. Metotreksat stosowany jest w terapii nabłonniaka kosmówkowego, raka jajnika i rozsianej postaci raka szyjki macicy. Jest lekiem wybitnie toksycznym, dlatego należy monitorować jego stężenie we krwi. Jest długo obecny w płynach surowiczych jam ciała. Może powodować niewydolność nerek, wątroby, zapalenie skóry i błon śluzowych, zwłóknienia w obrębie jam ciała. Działa silnie mielotoksycznie. Profilaktyka działań niepożądanych polega na obfitym nawadnianiu, alkalizacji moczu chorej oraz kontrolowanie poziomu potasu. Powszechnie znany antidotum jest folinian wapnia – często zresztą obecny w schematach leczenia.

Antybiotyki cytotoksyczne (przeciwnowotworowe)

Działanie **doksorubicyny** polega na tworzeniu z helisą DNA trwałego kompleksu uniemożliwiającego podział komórkowy oraz zdolności naprawcze uszkodzeń ww. kwasu nukleinowego. Ponadto cytostatyk reaguje bezpośrednio z błoną komórkową zaburzając jej strukturę oraz funkcję. Lek można podać dożylnie bądź dotętniczo we wlewie kroplowym, czasem miejscowo. Charakterystyczna dla wyznacznika leku jest martwica okolicznych tkanek. W leczeniu nowotworów ginekologicznych znajduje miejsce w terapii raka trzonu macicy i raka jajnika. Do działań niepożądanych należą nudności i wymioty, mielotoksyczność, wyłysienie, uszkodzenie mięśnia sercowego, zapalenie błon śluzowych, przebarwienie skóry.

Bleomycyna jest antybiotykiem przeciwnowotworowym fazowo-specyficznym (faza G2). Jest mieszaniną polipeptydowych związków o działaniu cytotoksycznym. Jej działanie polega na przecinaniu nici DNA, co w krótkim czasie doprowadza do śmierci komórki. Stosowana jest w guzach zarodkowych jajnika, chorobie trofoblastycznej oraz raku szyjki macicy. Charakterystycznym objawem ubocznym jest zwłóknienie płuc.

Leki pochodzenia roślinnego

Etopozyd jest pochodną podofilotoksynową. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu enzymu topoizomazy II, co w konsekwencji powoduje zahamowanie syntezy DNA i zatrzymanie cyklu komórkowego. Etopozyd znajduje zastosowanie w terapii guzów zarodkowych jajnika i chorobie trofoblastycznej. Charakterystyczne są mielotoksyczność i wyłysienie.

Alkaloidy barwinka różowego (lat. *Vinca Rosea*) działając na wrzeciono mitotyczne zatrzymują podział komórkowy. Do grupy tych leków należą winkrystyna, winorelbina, winblastyna. Objawami ubocznymi są neuropatia obwodowa, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia perystaltyki, a także supresja szpiku i wyłysienie. Leki powyższe stosuje się w schematach dotyczących guzów zarodkowych jajnika, raku szyjki macicy i chorobach trofoblastu.

Taksany są lekami wyizolowanymi z cisu amerykańskiego (paklitaksel) i europejskiego (docetaksel). Aktualnie otrzymywane są syntetycznie. Cechuje je działanie antymitotyczne polegające na depolimeryzacji mikrotubul, co umożliwia zatrzymanie cyklu komórkowego na etapie mitozy. Oba leki mają działanie radiouczulające. Są stosowane w leczeniu raka jajnika. Paklitaksel i docetaksel podawane są w kilkugodzinnym lub dobowym wlewie dożylnym. Najczęstsze działania niepożądane to supresja szpiku (głównie neutropenia), nudności, wymioty i biegunki, bóle stawów i mięśni, neuropatia obwodowa czuciowa i ruchowa. Charakterystyczne są odczyny anafilaktyczne, zatem sugeruje się stosowanie premedykacji złożonej ze sterydów i leków przeciwhistaminowych.

W leczeniu nowotworów ginekologicznych, jak wspomniano powyżej, znajduje zastosowanie hormonoterapia. Korzyści z takiego leczenia obserwowane są w leczeniu nowotworów hormonozależnych (co oczywiste). Poznana została dobra tolerancja takiego leczenia, znane są czynniki predykcyjne odpowiedzi (obecność receptorów dla hormonów sterydowych). Obserwowane długotrwałe odpowiedzi oraz brak oporności krzyżowej na leki o innym mechanizmie działania. Wadami hormonoterapii są jednak dłuższy czas do uzyskania odpowiedzi oraz brak skuteczności w przypadku guzów hormononiezależnych. Działanie hormonoterapii ma dwojaki charakter. Ablacja polega na eliminacji lub osłabieniu działania danego hormonu w przebiegu choroby, a addycja na zwiększeniu stężenia hormonu, co przekłada się na odpowiedni efekt w tkankach. Hormonoterapia może mieć charakter uzupełniający, paliatywny czy też indukcyjny. Wśród nowotworów ginekologicznych znajduje zastosowanie głównie w leczeniu raka trzonu macicy. Lekami stosowanymi tutaj są najczęściej selektywne modulatory receptora estrogenowego (tamoksyfen), progestageny (medroksyprogesteron), zdecydowane rzadziej analogi gonadoliberyny [5,6].

Tamoksyfen jest organicznym związkiem należącym do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego. Lek wiąże się z receptorami estrogenowymi w jądrach komórek nowotworowych co prowadzi do zahamowania syntezy czynników wzrostu i pobudza tworzenie receptorów progesteronowych. Efektem jest zmniejszenie podziału komórek nowotworowych wrażliwych na działanie estrogenów. Najczęstsze skutki uboczne stosowania leku to zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, osutka, nudności i wymioty, zawroty i bóle głowy, krwawienie z dróg rodnych, powikłania zakrzepowo-zatorowe, obrzęki, podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych. Tamoksyfen stosowany jest w terapii zaawansowanego raka trzonu macicy. **Octan medroksyprogesteronu** należy do gestagenów. Jest syntetycznym steroidem o budowie chemicznej i właściwościach zbliżonych do progesteronu. Zasadniczym działaniem leku jest blokowanie biosyntezy estrogenów oraz bezpośrednie działanie proapoptotyczne. Cechuje go podobne do tamoksyfenu zastosowanie praktyczne.

Rak szyjki macicy

W leczeniu raka szyjki macicy stosuje się kilka metod terapeutycznych o charakterze onkologicznym, tj. chirurgię, radioterapię oraz chemioterapię. Metody te często łączy się ze sobą. Ich dobór oraz kolejność wykorzystania zależą stopnia zaawansowania procesu nowotworowego. W przypadku nowotworów operacyjnych, we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO, tj.: IB1, IIA można zastosować uzupełniające leczenie oparte na cisplatynie, o ile istnieją czynniki mogące mieć wpływ na rokowanie, w tym przypadku – dodatnie lub wąskie marginesy chirurgiczne, przejście nacieku poza szyjkę macicy (tj. nacieki w przymacicach lub sklepieniach pochwy) oraz zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (miednicznych). W stopniu IB2 natomiast należy uwzględnić leczenie skojarzone – radiochemioterapię. W przypadkach zaawansowanych, tj. w stopniach IIB, IIIA, IIIB chemioterapię stosuje się zawsze jako element leczenia skojarzonego (radiochemioterapia). Leczenie takie nosi nazwę leczenia równoczesowego lub jednoczesnego. W powyższych stopniach leczenie cytostatykami ma charakter przede wszystkim radykalny. W stopniu IVA, w zależności od stanu miejscowego i stanu ogólnego chorej, można zastosować radiochemioterapię, która może mieć cha-

rakter radykalny lub paliatywny. W przypadkach wystopniowanych jako IVB, w zależności od lokalizacji przerzutów i stanu ogólnego, stosuje się chemioterapię, która ma tutaj wybitnie paliatywny charakter. Należy jednak pamiętać, iż w stopniu tym nadal brak jest standardu postępowania. Podsumowując powyższą część – radiochemioterapia jest obecnie standardem postępowania w zaawansowanym raku szyjki macicy [1,7].

Przesłanki do działania radioterapii i chemioterapii w skojarzeniu opierają się na kilku mechanizmach opisanych w skrócie poniżej. Mechanizm współdziałania przestrzennego (ang. *spatial cooperation*) zakłada niszczenie guza pierwotnego przez promieniowanie a mikroprzerzutów przez chemioterapię. Mechanizm niezależnego zabijania (ang. *independent cell kill*) zakłada, iż przy zastosowaniu dwóch skutecznych metod leczenia zostanie zabitych więcej komórek nowotworowych niż przy zastosowaniu tylko jednej z nich, nawet przy założeniu braku współdziałania pomiędzy nimi. Efekt promieniouczerwający zakłada zwiększenie efektu radioterapii pod wpływem cytostatyku, natomiast efekt radioprotekcyjny polega na zmniejszeniu przez cytostatyk toksyczności radioterapii w tkankach zdrowych przy zachowaniu jej skuteczności w tkankach nowotworowych. Zastosowanie łączne radioterapii i chemioterapii oparto na fakcie interakcji obu tych metod w kwestii upośledzenia naprawy uszkodzeń subletalnych DNA, synchronizacji i redystrybucji komórek w cyklu podziałowym komórki, wzmożeniu depopulacji i jednocześnie zmniejszeniu hipoksji. Warty podkreślenia jest także zjawisko zmniejszania objętości guza (ang. *debulking*) pod wpływem chemioterapii, co powoduje zmniejszenie obszaru napromieniania (zawsze z korzyścią dla tkanek zdrowych) [8].

Wiele lat w leczeniu raka szyjki macicy chemioterapia odgrywała niewielką rolę, a zastosowanie cisplatyny sprowadzało się głównie do zaawansowanych przypadków w terapii paliatywnej oraz leczenia wznów przy wyczerpaniu innych możliwości. Pozytywne wyniki kojarzenia chemioterapii z następowym leczeniem operacyjnym zaczęto odnotowywać w latach dziewięćdziesiątych (badania włoskie). W 1999 i 2000 roku w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej opublikowano wyniki pięciu randomizowanych badań klinicznych III fazy dotyczących radiochemioterapii w raku szyjki obejmujących dużą liczbę chorych (1912 pacjentek, stopnie klinicznego zaawansowania od IB do IVA wg FIGO, dwa badania dotyczyły chorych w niskich stopniach zaawansowania – IA1, IB, IIA i radioterapii lub radiochemioterapii przed lub po leczeniu operacyjnym – protokoły SWOG 8797 i GOG 123, trzy badania dotyczyły chorych w wyższym stopniu zaawansowania – IIB, III, IVA – protokoły GOG 85, GOG 120, RTOG 9001). Badania te pokazały, iż po skojarzeniu leczenia radioterapią z podaniem cisplatyny, spadło ryzyko zgonu o 30–50% (w porównaniu z wyłączną radioterapią) oraz nastąpiła poprawa 3-letnich przeżyć odległych o 10–18%. Od tego czasu zaczęto rekomendować taki właśnie typ postępowania w leczeniu inwazyjnego raka szyjki macicy. Radiochemioterapia powinna być obecnie standardem postępowania w stopniu IB, II, III i IVA. Nie ustalono definitywnie optymalnego rodzaju chemioterapii w skojarzeniu, co dotyczy również porównania monoterapii cisplatyną i schematów wielolekowych z zastosowaniem cisplatyny. Z praktycznego punktu widzenia najbardziej racjonalne jest podawanie cisplatyny w monoterapii co 7 dni w dawce 40 mg/m² dożylnie (i.v., wlew 3 godzinny), w ciągu 6–tygodniowego okresu napromieniania. Lek powinien być podawany w ciągu pierwszego dnia terapii skojarzonej, najpóźniej drugiego dnia. Chcąc uzyskać efekt radiouczerwacza należy podać lek na około 4 godziny przed planowaną pierwszą frakcją z teleradioterapii. Kolejne

kursy są podawane co tydzień. Niektóre ośrodki krajowe podają V kursów (np. V kurs chora otrzymuje przy dawce 40 Gy, a gdy kontynuowane jest napromienianie ze zmniejszonych pól chora otrzymuje VI kursów) inne VI. Niektórzy terapeuci uważają też, iż nie podaje się cisplatyny, gdy chora po zakończeniu teleradioterapii otrzymuje brachyterapię. Pamiętać zawsze należy o tym, iż przed kolejnymi kursami oraz po podaniu leku należy skontrolować morfologię krwi i ocenić parametry nerkowe (mocznik, kreatyninę – ryzyko nefrotoksyczności). W przypadku stwierdzenia leukopenii, obniżonego poziomu granulocytów oraz obniżonego poziomu płytek krwi chora nie otrzymuje kolejnego kursu cisplatyny. Trudnym problemem są wznowcy w obrębie miednicy, w których nie ma możliwości wdrożenia ratującego leczenia chirurgicznego lub leczenia napromienianiem. Chemioterapia ma w tych sytuacjach zdecydowanie ograniczone znaczenie. Szacuje się, iż zaledwie u 20–30% chorych można uzyskać obiektywną odpowiedź z medianą czasu trwania od 3 do 6 miesięcy. Najbardziej aktywnym lekiem w tym wypadku jest ponownie cisplatyna. Podawana podobnie jak w przypadkach leczenia paliatywnego w stopniu IVB – np. co tydzień, w dawkach podobnych lub większych, zależnie od stanu ogólnego chorej. Innymi lekami stosowanymi najczęściej w połączeniu z pochodną platyny są fluorouracyl, mitomycyna C, ifosfamid, czy bleomycyna. Istnieje także możliwość zastosowania schematu: paklitaksel z karboplatiną. Nie udowodniono także wyższości schematów chemioterapii wielolekowej nad monoterapią cisplatyną. Mediana przeżycia chorych, które odpowiadają na chemioterapię, wynosi przeciętnie 12 miesięcy [8,9,10,11].

Rak jajnika

W leczeniu raka jajnika chemioterapia może mieć charakter pooperacyjny, być stosowana w leczeniu pierwotnym, leczeniu nawrotu choroby, czy też być podawana dootrzewnowo. Za najskuteczniejszą metodę leczenia systemowego uznano skojarzenie pochodnych platyny i taksanów. Zaleca się schematy wielolekowej chemioterapii. Cykle powtarzane są najczęściej co 3 tygodnie. Stosuje się zwykle 6 cykli. W ramach pierwotnego leczenia skojarzonego (leczenie pierwszej linii) zaleca się stosowanie chemioterapii jako leczenia uzupełniającego po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej. Chore w stopniu IA i IB klinicznego zaawansowania i z cechą G1 nie muszą być poddane uzupełniającej chemioterapii, jednakże pod bezwzględnym warunkiem przeprowadzenia w sposób niezwykle staranny klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Należy wdrożyć leczenie cytostatykami w przypadku istnienia czynników wysokiego ryzyka rozwoju choroby, tj. niskiego zróżnicowania histologicznego, przzerwania ciągłości torebki narządu, istnienia zrostów w jamie brzusznej, postaci histologicznej jasnokomórkowej guza, obecności komórek nowotworowych w płynie płuczynowym z jamy brzusznej. Zatem chorem w stopniu IA i IB z cechą G2 i G3 należy poddać 6 cykli chemioterapii, w stopniu IC i II z cechą każde G podobnie. W stopniu III i IV (niezależnie od innych czynników) także 6 cykli chemioterapii. W przypadku leczenia wstępnego przedoperacyjnego można zastosować model chemioterapii typu *sandwich*, tj. przedoperacyjnie zastosować 3 cykle chemioterapii następnie przeprowadzić zabieg operacyjny odroczony u chorych z odpowiedzią lub stabilizacją i ponownie przeprowadzić 3 cykle chemioterapii do ogólnej liczby 6 cykli. W III stopniu zaawansowania klinicznego, w przypadku niewielkich przetrwałych zmian po leczeniu chirurgicznym, rozważa się podanie chemioterapii dootrzewnowej. Aczkolwiek istnieje sugestia, aby takie próby przeprowadzać

w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Najczęściej stosuje się schemat oparty na podaniu cisplatyny i paklitakselu (skrót PP): odpowiednio dawka 75 mg/m² cisplatyny i 135 mg/m² paklitakselu i.v. w 24-godzinny wlew lub rzadziej cisplatyny i cyklofosfamidu (skrót PC) – odpowiednio dawka cisplatyny 75 mg/m² i cyklofosfamidu w dawce 750 mg/m² także i.v. w 1 dniu leczenia. Można także zastosować schemat z karboplatiną, tj. karboplatyna w dawce według powierzchni pod krzywą (AUC) 5–7,5 w 1 dniu oraz paklitaksel w dawce 175 mg/m² i.v. (wlew 3-godzinny) w 1 dniu. Paklitaksel we wlewie 24-godzinny powoduje większą mielotoksyczność, stąd zamiana na powyższy schemat bywa często uzasadniona. Niektórzy terapeuci uważają, iż przy braku normalizacji markera CA 125 lub przy stwierdzeniu widocznych zmian w badaniach obrazowych po 6 cyklach chemioterapii PP zaleca się kontynuowanie do 8 cykli z taksanami [12] lub programem cisplatyna – cyklofosfamid. W takim przypadku docenionym lekiem jest docetaksel, który stosuje się w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie, mimo częściowej oporności krzyżowej z paklitaksem. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia taksanami (podwyższony poziom enzymów wątrobowych, nieustabilizowana cukrzyca, podwyższony poziom bilirubiny) sugeruje się rozpoczynanie leczenia od podania kursu chemioterapii z cyklofosfamidem lub karboplatiną. Istnieje możliwość zamiany stosowanego schematu po normalizacji odpowiednich parametrów z powrotem na schematy z taksanami. Istnieją także sugestie, aby w momencie braku odpowiedzi na leczenie pochodnymi platyny i taksanami, co należy udokumentować po 2–3 cyklach chemioterapii, wdrożyć leczenie cytostatykami o odmiennym mechanizmie działania. Zastosować można topotekan w monoterapii 1,5 mg/m² i.v. w 30-minutowym wlewie przez 5 dni w 6 cyklach co 3 tygodnie lub gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² w dniu 1, 8, 15 co 4 tygodnie lub winorelbina 30 mg/m² 1 raz w tygodniu. Wyniki leczenia raka jajnika są niezadowalające, ponieważ mimo relatywnej odpowiedzi na leczenie (70–80% przypadków) pokazują, iż skojarzenie optymalnej cytoredukcji oraz chemioterapii pozwala na uzyskanie 50% patologicznych odpowiedzi całkowitych (ang. *pathologic complete response*, pCR). Skojarzenie suboptymalnej cytoredukcji z chemioterapią pozwala odnotować zaledwie 20–25% pCR. Grupa 20–30% chorych nie odpowiada na leczenie z powodu oporności na cytostatyki. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby najważniejszą metodą postępowania jest chemioterapia, chociaż w każdym przypadku należy rozważyć możliwość leczenia chirurgicznego oraz radioterapii. Progresja nowotworu w trakcie chemioterapii oznacza bardzo złe rokowanie i wskazuje na pierwotną niewrażliwość. Z założenia jest wskazaniem do leczenia paliatywnego. Poza tym pomimo osiągnięcia pCR nawrót występuje u większości chorych i tylko około 20–40% chorych z nawrotowym rakiem jajnika przeżywa 5 lat. Aktualnie nie ma możliwości wyleczenia chorych z chorobą nawrotową a zasadniczym celem podejmowanego leczenia jest paliacja objawów i wydłużenie czasu przeżycia. Wybór metody leczenia zależy od obrazu klinicznego, należy jednak pamiętać, iż skuteczność ponownie przeprowadzanego leczenia jest zawsze niższa. Odpowiedź na leczenie wznowy to zaledwie 20% ogółu poddanych chemioterapii drugiej linii. Grupa, która dobrze rokuje (czyli odpowiada na zastosowane leczenie), to chore z nawrotem po okresie dłuższym niż 18 miesięcy, WHO 0–1 oraz z cechą G1 lub G2. Postępowanie u chorych z nawrotem po okresie remisji wyznacza czas od zakończenia chemioterapii. Jeżeli nawrót nastąpił po okresie krótszym niż 6 miesięcy (tzw. platynooporność), to chora powinna być poddana chemioterapii drugiej linii. Nie ponawia się stosowanego poprzednio schematu: cisplatyna i paklitaksel. W badaniach wykazano aktywność topotekanu, etopozydu poda-

wanego doustnie, winorelbiny, gemcytabiny, doksorubicyny w postaci liposomalnej w chemioterapii drugiej linii. Żaden z tych leków nie wykazał wyraźnej wyższości. Nie udowodniono również przewagi chemioterapii wielolekowej nad monoterapią. Można zatem zastosować topotekan w dawce 1,5 mg/m² i.v. w 30-minutowym wlewie przez 5 dni w 6 cyklach co 3 tygodnie lub etopozyd w dawce 100 mg doustnie przez 14 dni co 4 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m² i.v. co 3 tygodnie. Zastosowanie znajduje również tamoksyfen w ilości 40 mg doustnie codziennie – jako zlecenie stałe, a także liposomalna doksorubicyna w dawce 50 mg/m² co 4 tygodnie. W czasie leczenia drugiej linii należy monitorować odpowiedź z częstością co 2 cykle. W przypadku wystąpienia nawrotu po okresie dłuższym niż 6 miesięcy od zakończenia pierwotnego leczenia (tzw. platynowrażliwość) istnieje możliwość ponownego zastosowania chemioterapii wielolekowej opartej na pochodnych platyny. Można podać ponownie schemat stosowany z pochodną platyny lub także paklitaksel zastąpić docetakselem. Możliwe jest także zastosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z pochodną platyny. Można zatem zastosować np. docetaksel w dawce 75 mg/m² i cisplatynę w dawce 75 mg/m² i.v. co 3 tygodnie w ilości 6 cykli lub cisplatynę w dawce 75 mg/m² i cyklofosamid w dawce 750 mg/m² co 3 tygodnie lub cisplatynę w dawce 50 mg/m², doksorubicynę w dawce 50 mg/m² i cyklofosamid w dawce 500 mg/m² i.v. co 3 tygodnie (schemat CAP). U chorych, u których wystąpiła wznowa w postaci rozsiewu drobnoguzkowego do otrzewnej należy rozważyć dootrzewnowe podanie cytostatyku. Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii w przypadku niepowodzenia 2 kolejnych linii chemioterapii należy podejmować jedynie leczenie objawowe. Istnieje jednakże możliwość zastosowania chemioterapii trzeciej linii z zaznaczeniem jednakże indywidualizacji wskazań. Zaleca się stosowanie karboplatyny w dawce 300 mg/m² i.v. lub dla AUC około 6, etopozydu w ilości 100 mg w monoterapii doustnej przez 14 dni co 4 tygodnie, alkeranu w dawce 0,2 mg/m² przez 5 dni co 4 tygodnie, ifosfamid 1200 mg/m² z mesną przez 5 dni co 4 tygodnie oraz tamoksyfenu w dawce 40 mg dziennie jako zlecenie stałe. W trakcie chemioterapii należy oceniać odpowiedź na chemioterapię (pierwsza ocena po 2 kursach) i kontynuować leczenie tylko u chorych z tzw. obiektywną korzyścią terapeutyczną przy dobrej tolerancji. W przypadku nowotworów nabłonkowych o granicznej złośliwości obowiązuje zasada leczenia wyłącznie chirurgicznego, ponieważ nie udowodniono korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii. Kolejnym problemem chemioterapii raka jajnika są nowotwory wywodzące się z komórek rozrodczych, występujące u dzieci i młodzieży, czyli nowotwory germinalne. Przykładem najczęściej występującym jest rozrodczak (lat. *dysgerminoma*). W I stopniu zaawansowania można przeprowadzić leczenie oszczędzające, aczkolwiek zwykle przeprowadzana jest chemioterapia uzupełniająca. W pozostałych stopniach stosuje się leczenie radykalne, według zasad obowiązujących w leczeniu raka jajnika. W przypadku chemioterapii uzupełniającej stosuje się schematy takie, jak VAC (winkrystyna 1,5 mg/m² (dawka maks. 2,5 mg) cotygodniowo i.v. przez 12 tygodni, daktynomycyna 0,5 mg, cyklofosamid 5–7 mg/kg 5-dniowy kurs co 4 tygodnie), VPB (winblastyna 12 mg/m², bleomycyna 20 j./m² (dawka maks. 30 j./m²) i.v. co 3 tygodnie, 4 cykle, cisplatyna 20 mg/m² cotygodniowo i.v. 7 kursów, 8. cykl w 10. tygodniu codziennie przez 5 dni, co 3 tygodnie, 3–4 cykle), czy najbardziej popularny BEP (bleomycyna 20 j./m² (dawka maks. 30 j./m²) i.v. cotygodniowo 9 razy, etopozyd 100 mg/m² dożylnie w dniach 1–5 przez 3 tygodnie 3 razy, cisplatyna 20 mg/m² i.v. w dniach 1–5 przez 3 tygodnie 3 razy). Także nowotwory gonadalne (nowotwory wywodzące się ze sznurów płciowych) są leczone chemioterapią. Najczęściej wy-

stępują ziarniszczeniaki (lat. *folliculoma*). Nowotwór występuje na ogół jednostronnie i dzięki mniejszej złośliwości umożliwia oszczędzające leczenie operacyjne. Postać dojrzała rozwija się w każdym wieku i może być przyczyną patologicznych rozrostów endometrium wyłącznie z rakiem. Ziarniszczeniaki wymagają leczenia uzupełniającego w przypadku istnienia czynników ryzyka – wieku poniżej 40 lat, 10–15 centymetrowej średnicy guza, inwazji naczyniowej, pęknięcia torebki guza, niskiego stopnia zróżnicowania. Najczęściej stosuje się schemat BEP jw. w przypadku stopni wyższych niż IA. Może też znaleźć zastosowanie chemioterapia oparta na cisplatynie i taksanach. Zwraca się uwagę na możliwość późnych nawrotów, co nakłada na lekarza obowiązek wieloletniej kontroli po operacji. Podobnie, w przypadku wznowy w jamie brzusznej, miednicy oraz przy chorobie przerzutowej, chemioterapia opiera się wówczas na schematach zawierających platynę. Odsetek wyleczeń dla powyższych nowotworów wynosi około 80%. Niepowodzenia leczenia dotyczą głównie tych, które nie odpowiadały na chemioterapię I linii. Założeniem chemioterapii dootrzewnowej jest bezpośrednia ekspozycja komórek nowotworowych na cytostatyki, celem natomiast ekspozycja komórek guza na wyższe stężenia cytostatyków. Dootrzewnowo mogą być podawane karboplatyna, cisplatyna (około 10 razy wyższe) lub paklitaksel (około 1000 razy wyższe). Czynniki ograniczającymi kliniczne zastosowanie tego typu terapii jest fakt płytkiej penetracji cytostatyku (objęcie działaniem tylko kilku warstw komórek guza) oraz upośledzona jego dystrybucja w przypadku zrostów wewnątrzotrzewnowych. Odmianą powyższej metody jest chemioterapia dootrzewnowa w warunkach hipertermii, która według badaczy pozwala na lepszą dystrybucję leków i daje mniej powikłań ze strony długotrwałym utrzymywaniem cewników. Istnieją doniesienia, iż w grupach chorych poddanych całkowitej cytoredukcji obecne są długotrwałe remisje. Chemioterapię dootrzewnową uważa się za terapię bezpieczną, która może być stosowana u chorych z niewielką masą guza po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej, u chorych z czynnikami ryzyka w stopniu I, II oraz z cechą G3, z wysokim ryzykiem nawrotu w stopniu III z cechą G3 jako konsolidacja leczenia po uzyskaniu całkowitej remisji, a także u chorych z dużą odpowiedzią na chemioterapię, w przypadku gdy podczas zabiegu *second look* stwierdzono mikrorozsiew lub niewielką masę guza [1,9,12,13,14,15]. Hormonoterapia w leczeniu raka jajnika jest potencjalną opcją leczenia, ponieważ komórki jajnika wykazują ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych. Powyższy fakt stwierdzono na podstawie analizy 12 badań, w większości nierandomizowanych (analiza Cochrane’a). Czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi jest prawdopodobnie ekspresja powyższych receptorów, typ histologiczny endometrioidalny, brak dotychczasowego leczenia (u chorych bez chemioterapii wyższy odsetek odpowiedzi). Lekami stosowanymi w badaniach były analogi gonadoliberyny, progestageny, inhibitory aromatazy oraz tamoksyfen [16].

Ciążowa choroba trofoblastyczna

Chemioterapia jest metodą z wyboru w leczeniu ciążyowej choroby trofoblastycznej, a tylko w niektórych sytuacjach stosuje się leczenie chirurgiczne. Wskazaniemi do zastosowania chemioterapii w leczeniu pierwotnym są przede wszystkim przetrwała postać inwazyjna i postać inwazyjna rozsiana. Cytostatyki można podać w sytuacji braku normalizacji lub wzrostu stężenia gonadotropiny kosmówkowej w dwóch kolejnych oznaczeniach oraz utrzymywania się na podwyższonym poziomie dłużej niż 4 miesiące po zakończeniu ciąży zaściadowej.

W przypadku stwierdzenia kosmówczaka, przerzutów u chorych z grupy niskiego ryzyka, przerzutów u chorych z grupy wysokiego ryzyka chemioterapia znajduje bezwzględne uzasadnienie. Podobnie dzieje się w przypadku leczenia choroby nawrotowej. W ustalaniu wskazań do chemioterapii pod uwagę bierze się czynniki ryzyka oceniane na podstawie różnych klasyfikacji (klasyfikacja Begshawe'a, Hammond'a, WHO – anatomiczna). Najbardziej aktywnymi cytostatykami są metotreksat i daktynomycyna. Poza tym można stosować także winkrystynę, cyklofosfamid, cisplatynę, ifosfamid, bleomycynę, paklitaksel, czy też winorelbina. Leczenie opiera się w dużej mierze na monoterapii metotreksatem lub daktynomycyną oraz na schematach wielolekowych. Metotreksat stosuje się w dawce 30–50 mg/m² i.m. co 7 dni lub w dawce 0,4 mg/kg i.m. lub i.v. przez 5 kolejnych dni co 2 tygodnie. Istnieje także możliwość podania w dawce 1 mg/kg i.m. lub i.v. w 1., 3., 5., 7. dniu wraz z folinianem wapnia w ilości 0,5 mg/kg w dniu 2., 4., 6. i 8. Udaje się uzyskać kompletną remisję (CR) w 90% przypadków. Ze względu na wysoką toksyczność metotreksatu w celu cytoprotekcji stosuje się folinian wapnia (leukoworynę). W monoterapii można zastosować także daktynomycynę w dawkach 40 mg/m² i.v. w dniu 1. co 14 dni lub 12 mg/m² i.v. w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. co 14 dni. Istnieją sytuacje, w których łączy się metotreksat z daktynomycyną. Z kolei w sytuacji grup gorszych rokowniczo stosuje się schematy z udziałem etopozydu (np. schemat EMA-CO) etopozyd 100 mg/m² i.v. w dniu 1., metotreksat w dawce 100 mg/m² i.v. w dniu 1., daktynomycyna w dawce 0,5 mg i.v. w dniu 1., etopozyd w dawce 100 mg/m² i.v. w dniu 2., folinian wapnia w dawce 15 mg i.v. lub i.m. lub p.o. co 6 godzin w 4 dawkach, zaczynając po 24 godzinach od rozpoczęcia podawania metotreksatu w dniu 2., następnie daktynomycyna 0,5 mg i.v. w dniu 2., cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. w dniu 8., winkrystyna 1 mg/m² (do dawki 2 mg) i.v. w dniu 8., a wszystko to w rytmie co 2 tygodnie. Przy takim schemacie odsetek CR wynosi 80-85%. Nie opracowano dotychczas referencyjnego schematu chemioterapii wielolekowej po niepowodzeniu chemioterapii według EMA-CO. W przypadku choroby odpornej na pierwotne leczenie należy ponownie przeanalizować zastosowany schemat leczenia pod kątem dawkowania. Można próbować też posłużyć się schematami z lekami poprzednio nie zastosowanymi. W przypadku niepowodzenia terapii należy rozważyć zawsze możliwość stosowania ratunkowego leczenia chirurgicznego. W grupie chorych z przerzutami odległymi (OUN, wątroba, płuca) leczenie zawsze należy rozpocząć od chemioterapii [1,9].

Rak trzonu macicy

Uważa się, iż leczenie systemowe w przypadku raka trzonu macicy, zastosowane w charakterze leczenia uzupełniającego, ma za zadanie obniżyć ryzyko nawrotu miejscowego. Problem z wdrożeniem adekwatnego leczenia polega na selekcji odpowiednich stopni zaawansowania klinicznego. Zwykle leczeniu systemowemu poddaje się chore w stopniu III i IV wg FIGO, chore z rozsiewem choroby lub jej nawrotem. Badania nad zastosowaniem chemioterapii nie przynoszą jednoznacznych odpowiedzi i prezentują wątpliwe wyniki. W badaniu GOG 122 (Randall i wsp., 2006 r.) wzięło udział 396 chorych w III i IV stopniu zaawansowania wg FIGO. Chore były randomizowane do dwóch grup. W pierwszej grupie podawano radioterapię typu WART (ang. *Whole Abdominal Radiotherapy*), w drugiej chemioterapię opartą na schemacie PC (cisplatyna z paklitakselem). Korzystniejsze wyniki uzyskano w grupie chorych z chemioterapią w za-

kresie zarówno PFS (50% *versus* 38% – radioterapia), jak i OS (55% *versus* 42% – radioterapia). Tolerancję gorszą zanotowano w ramieniu z cytostatykami. W badaniu Maggi i wsp. z 2006 roku wzięło udział 345 chorych w stopniach IC G3 – III wg FIGO, podobnie, porównywano wpływ chemioterapii na PFS i OS. Schematem chemioterapii był schemat CAP. 5-letnie przeżycia odległe wyniosły 66% w obu grupach, czas wolny od progresji 63%. W ramieniu z radioterapią stwierdzono mniej wznów miejscowych, a w ramieniu z chemioterapią mniej przerzutów odległych, natomiast większa była toksyczność hematologiczna. W japońskim badaniu grupy JGOG 2033 (Susumu i wsp., 2008 r.), w którym wzięło udział 385 chorych w stopniach zaawansowania IC-IIIC (> 50% nacieku mięśniówki) z randomizacją do dwóch grup: radioterapia *versus* chemioterapia w schemacie CAP nie stwierdzono różnic w PFS (83,5% *versus* 81,8%) i OS (85,3% *versus* 86,7%). Nurtującym nadal problemem jest zasadność stosowania radioterapii i radiochemioterapii. Badanie EORTC 55991 (Hogberg i wsp. 2007 r.) objęło 372 chore w stopniu IC-IIIC wg FIGO z czynnikami wysokiego ryzyka – G3, głęboką inwazją mięśniówki macicy, niekorzystnym rozpoznaniem histopatologicznym (rak jasnokomórkowy, surowiczy, anaplastyczny). Dwa ramiona reprezentowane były przez udział odpowiednio radioterapii i radiochemioterapii (chemioterapia oparta na cisplatynie). Lepsze wyniki w zakresie PFS uzyskano w ramieniu z chemioterapią 79% *versus* 72%. Z kolei badanie fińskie (Kuoppala i wsp., 2008 r.), w którym wzięło udział 156 chorych w stopniu IC-IIIA nie wykazało różnic w zakresie OS, prezentowało natomiast więcej powikłań ze strony jelit. Aktualnie toczącymi się badaniami w kwestii zastosowania radiochemioterapii w raku trzonu macicy są badanie GOG 184, GOG 194 i PORTEC 3, gdzie bada się schematy z użyciem pochodnych platyny, doksorubicyną, paklitaksem w różnych konfiguracjach. Pod uwagę bierze się także zastosowanie chemioterapii po aplikacji radiochemioterapii. W przypadku niekorzystnego rozpoznania histologicznego takiego, jak rak surowiczo-brodawkowaty, jasnokomórkowy zaleca się leczenie uzupełniające w postaci chemioterapii z wyłączeniem stopnia I bez niekorzystnych czynników ryzyka. Nie ustalono tutaj optymalnego schematu terapeutycznego (najczęściej stosuje się paklitaksel z karboplatiną) [18]. Ogólnodostępne zalecenia dotyczą najczęściej chorych w stopniu III, gdzie przeważa myśl o skojarzeniu terapii, czyli o radiochemioterapii, sugeruje się podawanie chemioterapii po radioterapii, aczkolwiek brak udowodnionych korzyści płynących z takiego postępowania. W innych dostępnych opracowaniach, np. NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) [9] obecne są informacje sugerujące klinicyście, aby leczenie cytostatykami włączać w stopniu IIIA w przypadku obecności komórek nowotworowych w popłuczynach z jamy brzusznej, dopuszczać podanie chemioterapii w stopniu IIIB (podanie kontrowersyjne, zdecydowana przewaga radioterapii jako leczenia choroby miejscowo zaawansowanej), podawać w stopniu IIIC zwłaszcza z zajętymi węzłami chłonnymi miednicznymi lub paraaortalnymi. W kwestii – IVA i IVB stosuje się radioterapię lub radiochemioterapię. Zatem w stopniu III, w przypadku potwierdzenia zmian mikroskopowych lub makroskopowych w sieci lub otrzewnej ściennej i/lub węzłach chłonnych stosujemy chemioterapię według schematu CAP: cisplatyna w dawce 50 mg/m² i.v., doksorubicyna 50 mg/m² i.v. oraz cyklofosamid 500 mg/m² i.v. Kursy podawane są co 28 dni. Po trzech kursach powinna nastąpić ocena odpowiedzi. Chemioterapię kontynuuje się do 6 cykli. W przypadku podejrzenia rozsiewu choroby w obszarze jamy brzusznej (sieć, węzły chłonne, jajniki, otrzewna) stosuje się pierwotne leczenie chirurgiczne (według odpowiedniego protokołu). W kwestii nacieków w miednicy mniejszej (pochwa, pęcherz moczowy, przymacicza) opcją możliwą do zastosowania, oprócz radioterapii i ewentualnej chirurgii,

jest chemioterapia. W sytuacji choroby przerzutowej rozważa się hormonoterapię i/lub chemioterapię. U chorych z nowotworem zaawansowanym (rozsianym) o najniższym stopniu zróżnicowania histologicznego (G1) pierwszoplanową rolę odgrywa hormonoterapia. Główną rolę przypisuje się progestagenom jako lekom pierwszej linii (10–60% odpowiedzi ogółem, mediana do czasu progresji około 3–4 miesiące, 3-letnie OS około 5–15%). W praktyce klinicznej podaje się medroksyprogesteron w dawce 200 mg p.o. lub megestrol 160 mg p.o. na dobę. Zamiennie można podać medroksyprogesteron w ilości 400–1000 mg i.m. jeden raz w tygodniu. Nie należy przekraczać dawek 200 mg. Stosuje się także tamoksyfen (odpowiedź u około 20% chorych). Dodatnimi czynnikami predykcijnymi odpowiedzi są stopień zróżnicowania G1, długi czas wolny od nawrotu (większy niż 2 lata) oraz obecność pojedynczych przerzutów oraz ekspresja hormonalnych receptorów steroidowych w komórkach raka. Odpowiedź na leczenie wiąże się z lepszym rokowaniem. Chemioterapię można z kolei rozważyć u chorych opornych na leczenie hormonalne znajdujących się w dobrym stanie ogólnym lecz należy mieć na uwadze, iż rak trzonu macicy jest nowotworem o niskiej chemiowrażliwości. Aktywność cytostatyków podawanych w monoterapii wynosi około 20%, czas trwania odpowiedzi od około 4 do 6 miesięcy. Uznano, iż schematy wielolekowe dają wyższy odsetek odpowiedzi, ale nie wykazano przewagi w zakresie czasu ich trwania. Odpowiedź na chemioterapię nie zależy od typu histologicznego, lokalizacji przerzutów, stopnia zróżnicowania guza, okresu wolnego od nawrotu. Najlepszą odpowiedź oszacowano dla paklitakselu (35%), następnie dla cisplatyny (20–25%), podobną dla karboplatyny, doksorubicyny i fosfamidu (20%) w monoterapii. Schematy leczenia skojarzonego dotyczyły podania łącznego doksorubicyny i cisplatyny (schemat AP, odpowiedź 43%), doksorubicyny, cisplatyny i cyklofosfamidu (schemat CAP, 30–45%) oraz doksorubicyny, cisplatyny i paklitakselu (schemat TAP, 57%). Czas trwania odpowiedzi wynosił około 4–8 miesięcy. Postępowanie w przypadku nawrotów raka w obrębie miednicy jest przedmiotem kontrowersji. Zwykle polega ono na ponownym leczeniu chirurgicznym ratującym i/lub radioterapii [1,9,17,18,19,20].

Podstawową metodą leczenia mięsaków narządu płciowego kobiet jest leczenie chirurgiczne. W przypadkach nieoperacyjnych radioterapię łączy się z chemioterapią lub hormonoterapią. Chore operowane z rozpoznaniem *sarcoma stromale* w stopniu III i IV poddaje się hormonoterapii. W innych przypadkach mięsaków takich, jak *leiomyosarcoma*, *mixed mesodermal sarcoma* chemioterapię stosuje się opcjonalnie. W stopniach zaawansowanych – IVA leczenie polega na radioterapii z chemioterapią lub hormonoterapią, a w stopniu IVB stosuje się wyłącznie leczenie systemowe. W leczeniu nawrotów preferowane jest leczenie chirurgiczne. Chore poza zasięgiem ratującego leczenia chirurgicznego powinny być poddawane w miarę możliwości paliatywnej radioterapii, chemioterapii lub hormonoterapii. Cytostatyki stosowane w leczeniu mięsaków są podobne do tych, podawanych w przypadku raka [1,9].

Rak sromu

Nie ma ostatecznie ustalonego standardu leczenia systemowego w leczeniu raka sromu. Uznano, iż chemioterapia jednocześnie z napromienianiem może być stosowana w ramach leczenia pierwotnego w stadium zaawansowanym i nieoperacyjnym jako tzw. leczenie wyłączne oraz w stadium miejscowo zaawansowanym jako tzw. leczenie przedoperacyjne, neoadjuwantowe. Chemioterapia w monoterapii nie znajduje zastosowania. Według propozycji NCCN

powinna być stosowana w skojarzeniu w przypadkach zaawansowanych (III i IV stopniów) lub wznów. Wyniki dostępnych badań wskazują, iż chemioterapia poprawia wyniki leczenia. Proponuje się zastosowanie najczęściej dwóch cytostatyków cisplatyny i 5-fluorouracylu. Czasami do schematu leczenia włącza się mitomycynę C. Nie opublikowano do tej pory wyników badań III fazy dotyczących leczenia systemowego chorych na ten nowotwór. Badania II fazy, odległe bo z 1989 i 1991 roku (Thomas i wsp. oraz Berek i wsp.) pokazały skuteczność zastosowanej radiochemioterapii (zastosowane w badaniach cytostatyki jak wymienione powyżej). W badaniach wykazywano również skuteczność radiochemioterapii o charakterze neoadjuwantowym (Moore i wsp., 1998 r.). Badania porównujące skuteczność radioterapii z radiochemioterapią są nieliczne (Han i wsp., 2000 r.). Lepsze wyniki całkowitych przeżyć oraz wydłużenie czasu do wystąpienia wznowy uzyskano w grupie leczonej pierwotnie radiochemioterapią [1,9,21,22,23].

Rak pochwy

Nie istnieją opracowane schematy postępowania dla chorych na ten nowotwór. Istnieją doniesienia o stosowaniu jednoczesnej radiochemioterapii opartej na cisplatynie – poprzez analogię do raka szyjki macicy. Uważa się, iż właśnie analogi platyny mogą odgrywać rolę w leczeniu. W niektórych ośrodkach wykonywano iniekcje dopochwowe z użyciem 5-fluorouracylu. Niewielka liczba przypadków spowodowała, iż opublikowane wyniki badań są trudne w interpretacji (duże rozbieżności) [1,9,24].

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M. (red.): Ginekologia Onkologiczna W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Polska Unia Onkologii, Warszawa, 2009, s. 223-264.
2. Siedlecki P.: Podstawy kliniczne chemioterapii nowotworów. W: Krzakowski M. (red.) Onkologia Kliniczna. Tom 1., Borgis, Warszawa, 2006, s. 164-177.
3. Szczylik C., Korniluk J., Wcisło G.: Chemioterapia lokoregionalna nowotworów. W: Krzakowski M. (red.) Onkologia Kliniczna. Tom 1., Borgis, Warszawa, 2006, s. 178-192.
4. Urbański K., Klimek M.: Chemioterapia nowotworów narządu rodowego. W: Markowska J., Mądry R. (red.). Ginekologia onkologiczna. MedPharm, Wrocław 2008, s. 17-30.
5. Krzakowski M.: Podstawy kliniczne hormonoterapii nowotworów. W: Krzakowski M. (red.) Onkologia Kliniczna. Tom 1., Borgis, Warszawa, 2006, s. 193-214.
6. Baranowski W.: Hormonoterapia w onkologii ginekologicznej. W: Markowska J., Mądry R. (red.). Ginekologia onkologiczna. MedPharm, Wrocław 2008, s. 53-61.
7. Bidziński M., Krynicki R., Bujko K.: Diagnostyka, leczenie i monitorowanie po leczeniu raka szyjki macicy. Ginekologia Onkologiczna, 2004, 1, 1, s. 11-22.
8. Kornafel J., Izmajłowicz B.: Radiochemioterapia w raku szyjki macicy. W: Spaczyński M. (red.) Profilaktyka pierwotna i wtórna raka szyjki macicy, diagnostyka i leczenie. Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Poznań, 2008, s. 156-161.
9. Zalecenia postępowania według National Comprehensive Cancer Network [online]. Dostępny w Internecie: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
10. Kubiak R., Bienkiewicz A., Kusińska R.: Rak szyjki macicy. W: Kordek R. (red.) Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2006, s. 233-239.

11. Huang K., Hsu I.C.: Cervical Cancer. W: Roach M. (red.) Handbook of evidence based radiation oncology. Springer, New York, 2007, s. 335-346.
12. Bidziński M., Gawrychowski K., Krzakowski M.: Diagnostyka, leczenie i postępowanie po leczeniu raka jajnika. Ginekologia Onkologiczna, 2004, 1, 1, s. 37-46.
13. Stempczyńska J., Potemski P.: Nowotwory jajnika. W: Kordek R. (red.) Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2006, 244-249.
14. Mądry R.: Chemioterapia raka jajnika. W: Markowska J. (red.) Ginekologia Onkologiczna. Tom 2., Urban & Partner, Wrocław, 2006, s. 894-909.
15. Rembert J., Hsu I.C.: Ovarian Cancer. W: Roach M. (red.) Handbook of evidence based radiation oncology. Springer, New York, 2007, s. 358-367.
16. Jakimiuk A. J., Grzybowski W.: Leczenie hormonalne raka jajnika. W: Markowska J. (red.) Ginekologia Onkologiczna. Tom 2., Urban & Partner, Wrocław, 2006, s. 924-928.
17. Bidziński M., Lindner B., Krynicki R., Bujko K.: Diagnostyka, leczenie i postępowanie po leczeniu raka trzonu macicy. Ginekologia Onkologiczna, 2004, 1, 1, s. 25-36.
18. Huang K., Hsu I.C.: Endometrial Cancer. W: Roach M. (red.) Handbook of evidence based radiation oncology. Springer, New York, 2007, s. 348-357.
19. Jesionek-Kupnicka D., Bieńkiewicz A., Korczyński J.: Rak trzonu macicy. W: Kordek R. (red.) Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2006, s. 240-243.
20. Mądry R.: Chemioterapia raka błony śluzowej trzonu macicy. W: Markowska J. (red.) Ginekologia Onkologiczna. Tom 2., Urban & Partner, Wrocław, 2006, s. 749-751.
21. Bieńkiewicz A., Kordek R., Gottwald L.: Rak sromu. W: Kordek R. (red.) Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2006, s. 250-251.
22. Missett B., Speight J.: Vulvar Cancer. W: Roach M. (red.) Handbook of evidence based radiation oncology. Springer, New York, 2007, s. 335-346.
23. Mądry R.: Chemioterapia raka sromu. W: Markowska J. (red.) Ginekologia Onkologiczna. Tom 1., Urban & Partner, Wrocław, 2006, s. 442-445.
24. Gawrychowski K.: Radioterapia i chemioterapia raka pochwy. W: Markowska J. (red.) Ginekologia Onkologiczna. Tom 1., Urban & Partner, Wrocław, 2006, s. 495-498.

VII. Zasady farmakoekonomiki

dr n. med. Marcin EKIERT

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Farmakoekonomika jest dziedziną wiedzy, która obejmuje pogranicze farmakologii, medycyny, statystyki i ekonomii. Zajmuje się obiektywną oceną opłacalności działań medycznych. Jej celem jest optymalne wykorzystanie środków przeznaczonych na ochronę zdrowia. Zainteresowanie farmakoekonomiką rośnie z powodu wzrostu kosztów leczenia i malejących nakładów przeznaczanych na ochronę zdrowia.

Wykorzystanie farmakoekonomiki nie ma na celu oszczędzania, lecz maksymalne zoptymalizowanie wydatków, tak by w ramach dostępnych środków uzyskać jak najwięcej założonych punktów końcowych.

Pierwsze oceny ekonomiczne pojawiły się w latach sześćdziesiątych dwudziestego wieku [1], a pojęcie „farmakoekonomika” zostało stworzone przez Raymonda J. Townsenda w 1986 roku [2]. Nazwa pochodzi od połączenia dwóch słów: *pharmakon* – lek oraz *oikonomia* – oszczędność.

Analiza farmakoekonomiczna może zostać wykorzystana w podejmowaniu decyzji zdrowotnych przez wszystkie osoby zaangażowane w proces leczenia od lekarza po ministra zdrowia. Dostarcza informacji o kosztach i wynikach analizowanego leczenia, a także pozwala na porównanie różnych terapii.

Koszty

Koszty to nakłady, które muszą zostać poniesione do zrealizowania danego programu zdrowotnego, zwykle dzieli się je na:

– **koszty bezpośrednie**, które są nakładami poniesionymi bezpośrednio na proces leczenia. Wyróżnia się wśród nich **koszty medyczne** (wynagrodzenie personelu medycznego, koszty leków, opatrunków, sprzętu jednorazowego, badań diagnostycznych, koszty hospitalizacji, administracji szpitala) oraz **koszty pozamedyczne** (bezpośrednie koszty związane z daną chorobą np. nakłady na transport sanitarny, wyżywienie, koszty rodziny chorego w postaci przyjazdów, zakwaterowania w trakcie odwiedzin),

Bezpośrednie koszty medyczne są zwykle refundowane przez ubezpieczenie.

- **koszty pośrednie**, które są utraconymi przychodami na skutek chorobowości i śmiertelności (np. wydłużenie czasu życia na skutek leczenia choroby przewlekłej sprawia, że rosną wydatki związane z dłuższą opieką nad pacjentem, nieobecność w pracy powoduje straty w zakładzie pracy, a kalectwo zmniejsza wydajność pracownika).
- **koszty niematerialne**, zwane też niemierzalnymi, które są bólem, cierpieniem wynikającym z choroby. Nowotwory powodują bardzo duże koszty niemierzalne, są one bardzo trudne do oszacowania i przeliczenia na wartości pieniężne.

Koszty podzielić można także na stałe i zmienne. **Koszty stałe** nie rosną proporcjonalnie do ilości wykonanych świadczeń zdrowotnych, zaliczyć do nich można pensje, opłaty za nieruchomości, koszty amortyzacji środków trwałych. **Koszty zmienne** rosną wraz z ilością wykonanych świadczeń medycznych. **Koszt średni** jest kosztem uzyskania jednej jednostki wyniku końcowego. Uzyskuje się go dzieląc sumę kosztów stałych i zmiennych przez liczbę uzyskanych wyników końcowych.

Koszt alternatywny to koszty alternatywy traconej poprzez realizację obecnego programu.

Koszty pośrednie w przypadku przeprowadzania analizy farmakoekonomicznej stanowią dużą część kosztów całkowitych, lecz ich ocena jest trudna [3]. Największą część kosztów opieki zdrowotnej stanowią koszty opieki szpitalnej, a ich ocena możliwa jest do przeprowadzenia na kilka sposobów: poprzez próbę oszacowania średniego kosztu dziennego, określenia świadczeń rutynowych i dodatkowych, wydzielenia jednorodnych grup chorych [4].

Wyrażanie obecnej wartości kosztów, które zostaną poniesione w przyszłości jest dyskontowaniem kosztów. Uwzględnia ono malejącą wartość pieniądza. Roczna stopa redyskontowa jest odsetkiem, o jaki należy pomniejszyć przyszłoroczne koszty by uzyskać obecną wartość. Najczęściej szacuje się jej wartość na 5% [5]. Na spadek wartości pieniądza wpływa także inflacja.

Wyniki analizowanych programów są skutkiem zastosowanego postępowania. Mogą zostać przedstawione w postaci danych klinicznych (np. obniżenie glikemii) czy twardych punktów końcowych (np. wydłużenie przeżycia, zmniejszenie śmiertelności) oraz wpływu na jakość życia. Działania leków, które analizowane są w badaniach dają informację o skuteczności danej terapii. Trzeba pamiętać, że uzyskany efekt dotyczy ściśle zdefiniowanej grupy, która została poddana analizie w toku badań. W przypadku zastosowania danego programu zdrowotnego lub leku w warunkach niewyselekcjonowanych wyniki są oznaką efektywności. Wyniki działań można oceniać jako wyniki zdrowotne np. obniżenie śmiertelności, poprawa jakości życia oraz wyniki ekonomiczne wyrażane w jednostkach monetarnych, czyli w postaci oszczędności wynikających ze zmniejszenia kosztów danego schorzenia [5].

Analizy farmakoekonomiczne

Analizy farmakoekonomiczne są badaniami przedstawiającymi koszty i wyniki danych działań medycznych. Koszty zwykle wyrażane są w jednostkach monetarnych, natomiast wyniki mogą być przedstawione na różne sposoby.

Analiza minimalizacji kosztów opiera się na poszukiwaniu tańszego postępowania, przy założeniu, że badane programy przynoszą takie same efekty. Tańsza metoda jest lepsza, gdyż

dysponując ograniczonymi funduszami jesteśmy w stanie objąć opieką większą liczbę osób. Niestety sytuacja, gdy wyniki w analizowanych grupach są identyczne jest rzadka.

Analiza efektywności kosztów ocenia koszty w jednostkach monetarnych, a wyniki terapii w jednostkach naturalnych np. wydłużenie życia, redukcja ciśnienia tętniczego, odsetek regresji nowotworów złośliwych na skutek leczenia. Pomiar długości życia obarczony jest jednak niedoszacowaniem jakości życia, która może być bardzo upośledzona na skutek choroby lub leczenia.

Analiza użyteczności kosztów ocenia koszty leczenia w jednostkach monetarnych, a wyniki postępowania szacowane są w jednostkach użyteczności.

Użyteczność definiuje się jako subiektywną przyjemność, zadowolenie wynikające z konsumowanych dóbr. Po raz pierwszy pojęcie to zostało przedstawione przez niemieckiego ekonomistę Hermana Heinricha Gossena w XIX wieku. Jeśli dane dobro zaspokaja potrzeby to jest użyteczne [5]. Użyteczność dobrego stanu zdrowia nie podlega dyskusji. Stosuje się różne jednostki do oszacowania wartości zdrowia lub choroby, by można było tę właściwość wykorzystać do oceny programów zdrowotnych. Jeśli dane postępowanie pozwala znacząco poprawić stan zdrowia lub wydłużyć długość życia, im większą będzie miało wartość dla jednostki lub badanej populacji, tym większą osiągnie użyteczność.

QALY (*quality adjusted life year*) – rok życia skorygowany o jakość jest jednostką, która próbuje połączyć wyniki leczenia w postaci wpływu na długość życia i jednocześnie na jego jakość. Jego wartość oblicza się jako iloczyn czasu w latach, o jaki dana terapia wydłuża życie i jakości uzyskanego życia. Współczynnik, przez który mnoży się uzyskane lata życia zmienia się od 0 do 1, gdzie 1 jest stanem pełnego zdrowia, a za 0 przyjmuje się zgon. Koncepcja takiej oceny została pierwszy raz zastosowana przez Klarmana [6].

Innymi parametrami stosowanymi do oceny programów zdrowotnych są: **HYE** (*healthy year equivalent*), czyli równoważnik roku życia przeżytego w pełnym zdrowiu, a także **SAVE** (*saved young life equivalents*), który odpowiada 1 uratowanemu życiu młodej osoby. Szacowanie wartości HYE polega na ustaleniu wartości subiektywnej danego stanu zdrowia. Chory określa ile lat życia z analizowaną dolegliwością byłby gotów wymienić na 1 rok życia w pełnym zdrowiu, im więcej lat, tym niższa jakość życia. Ocena SAVE szacuje jakość życia z punktu widzenia społecznego, w przeciwieństwie do QALY, gdzie nacisk kładziony jest na subiektywną ocenę [5].

Stosuje się odrębne metody pomiaru preferencji stanów zdrowia: skala wartościowania, loteria i handlowanie czasem. **Skala wartościowania** może zostać wyznaczona przy zastosowaniu stopniowania interwałowego – polega ono na umieszczeniu na skali w subiektywnym miejscu różnych stanów zdrowia od najlepszego do najgorszego. Innymi sposobami zastosowania skali wartościowania są szeregowanie według kategorii – dzieli się stany zdrowia do określonej liczby kategorii; metoda szacowania wielkości polega na określeniu, jaka jest dla badanej osoby różnica pomiędzy standardowym stanem zdrowia, a analizowanym stanem (czyli np. jak bardzo różni się bycie niewidomym od bycia zdrowym). **Handlowanie czasem** umożliwia wybór pomiędzy rokiem życia w pełnym zdrowiu, albo odpowiednio dłuższym życiu w stanie obniżonego zdrowia. **Handlowanie liczbą osób** odpowiada na pytanie ile osób należy wyleczyć z danej choroby, by zrównoważyły jedno uratowane życie przez rok. Metoda **loterii** polega na wyborze pomiędzy najlepszym, a najgorszym stanem zdrowia. Prawdopodobieństwo, przy którym wybór pomiędzy tymi dwoma stanami zrównuje się jest miarą preferencji [5].

Po oszacowaniu QALY pojawia się konieczność odpowiedzi na pytanie, czy koszt uzyskania 1 QALY jest akceptowalny ze społecznego punktu widzenia, czyli czy takie postępowanie jest jeszcze opłacalne w stosunku do wyników, jakie dzięki niemu uzyskujemy. Granica opłacalności jest przyjęta arbitralnie na około 50 000 \$ i pochodzi z analizy kosztów dializoterapii u chorych z niewydolnością nerek [6]. Kolejnym sposobem na oszacowanie granicy opłacalności terapii pozostaje odniesienie kosztów do produktu krajowego brutto (PKB) na głowę. Zdefiniowana w ten sposób granica opłacalności oceniana jest zwykle na 1,5 x PKB *per capita*. Z tych szacunków wynika, że granicą opłacalności na 1 QALY w Polsce jest około 27 000 \$, bo jak podaje Międzynarodowy Fundusz Walutowy PKB *per capita* wyniosło w Polsce w 2009 roku 18 072 \$ [7].

Analiza wydajności kosztów jest podsumowaniem określającym koszty i wyniki w jednostkach monetarnych. Korzyści można podzielić na bezpośrednie (oszczędność wydatków na ochronę zdrowia), pośrednie (płace), niemierzalne (zmniejszenie cierpienia). Trudność tego rodzaju analizy polega na przeliczeniu uzyskanych wyników na jednostki monetarne. Szacowanie wspomaga się informacjami o zarobkach lub wypłacanych odszkodowaniach przez ubezpieczycieli. Inną metodą jest zastosowanie gotowości do płacenia, czyli wyceny ile jest maksymalnie warta poprawa zdrowia (kupno) lub, jaką cenę minimalną chciałaby otrzymać dana populacja lub osobnik za utratę części zdrowia (sprzedaż).

Metoda kapitału ludzkiego jest historyczną metodą zastosowaną po raz pierwszy w latach sześćdziesiątych XX wieku. Należała ona do pierwszych analiz, jakie zostały przeprowadzone. Koszty szczepienia przeciw odrze u dzieci zostały zestawione z korzyściami w postaci zmniejszenia chorobowości w przyszłości i wydłużenia czasu życia. Wadą metody jest dyskryminacja chorych w wieku poprodukcyjnym, leczenie takich osób nie zwiększy produktywności w przyszłości.

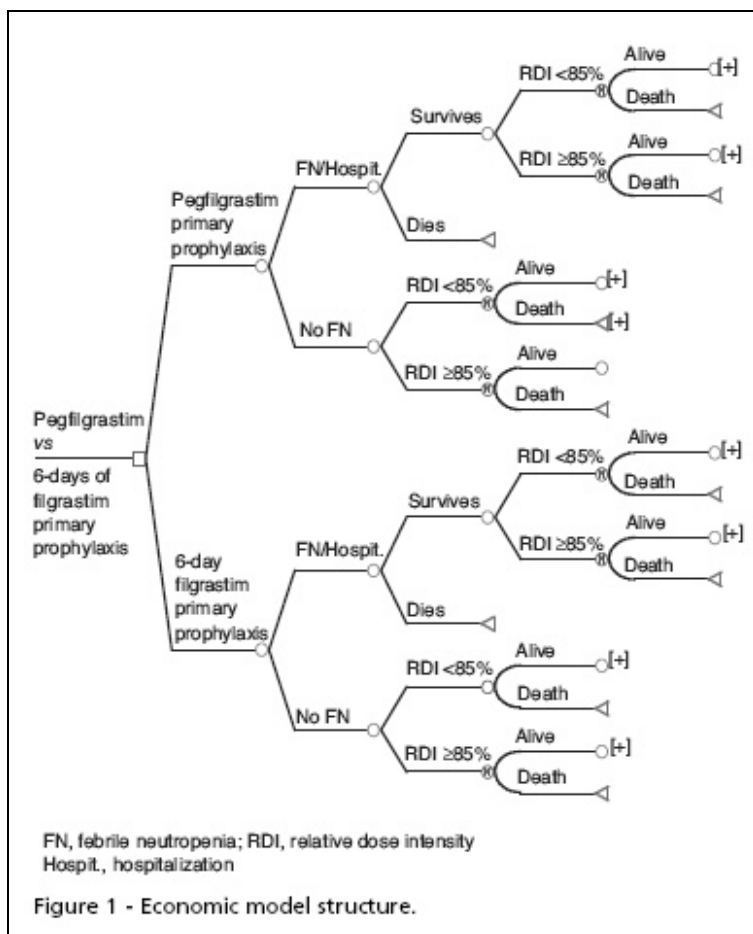
Analiza kosztów i konsekwencji, w tej metodzie osobno przedstawia się koszty i efekty badanego postępowania. Brakuje jednak odniesienia nakładów do otrzymanych następstw, to wymaga indywidualnego oszacowania „opłacalności” danego programu. Takie szacunki zwykle stanowią wstęp do innych analiz.

Analiza kosztów choroby pozwala ocenić jedynie koszty danego schorzenia, bez oceny efektu terapeutycznego. Uwzględnia się koszty bezpośrednie i pośrednie, bez oceny kosztów niemierzalnych. Z powodu braku oceny wyników terapii, analiza kosztów choroby nie jest zaliczana do analiz farmakoekonomicznych. Jednak dzięki niej możliwe jest porównanie podobnych jednostek chorobowych, a przez zdefiniowanie kosztów danej jednostki chorobowej pozwala oszacować jej wpływ na finanse państwa. Wysokie koszty choroby w porównaniu z informacją o częstości występowania pozwalają zdefiniować cele badawcze, by dzięki odpowiedniemu zapobieganiu lub leczeniu dążyć do obniżenia wpływu choroby na budżet państwa. Możliwe jest określenie najdroższego składnika wpływającego na koszt choroby, pozwala szacować przyszłe wydatki po uwzględnieniu danych demograficznych. Stosuje się dwie metody analizy kosztów choroby – opartą na zapadalności i opartą na rozpowszechnieniu. Analiza oparta na zapadalności ocenia koszty choroby w trakcie całego życia osób z daną chorobą. Analiza oparta na rozpowszechnieniu ocenia koszty w danym roku kalendarzowym.

Modelowanie programów zdrowotnych

Połączenie danych klinicznych oraz ekonomicznych pozwala skonstruować modele matematyczne umożliwiające podejmowanie decyzji leczniczych i politycznych. Oceniając programy zdrowotne przy zastosowaniu modeli matematycznych stosuje się różne ich typy:

- **drzewo decyzyjne** – zbudowane jest z gałęzi, które odpowiadają alternatywnym decyzjom i ich następstwom, każde ze zdarzeń ma sprecyzowane prawdopodobieństwo wystąpienia, które uzyskuje się z badań lub innych dostępnych źródeł;

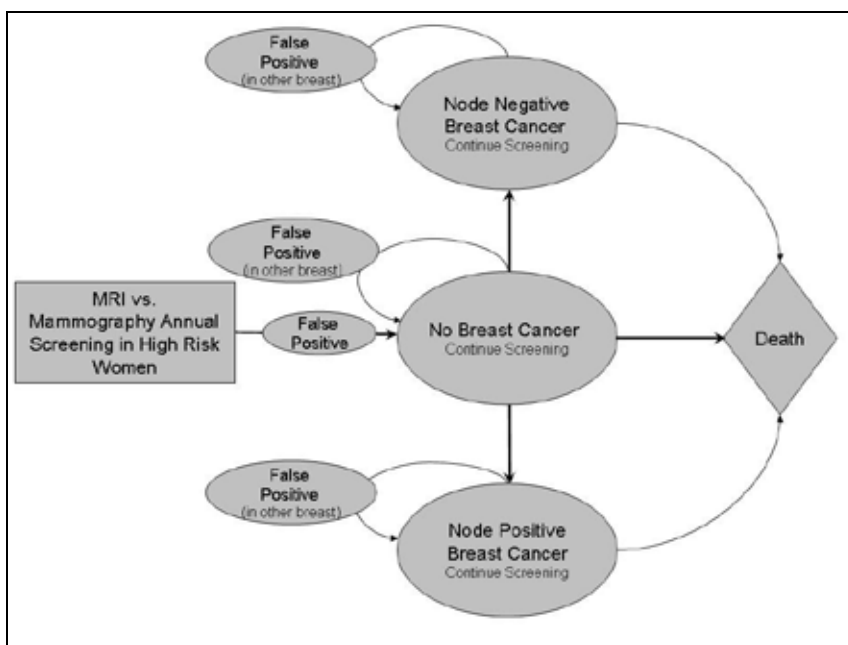


Tablica 7.1. Drzewo decyzyjne prewencji neutropenii czynnikami wzrostu granulocytów u pacjentek z rakiem piersi [9].

Danova, M. [et al.]: *Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients*. *Tumori*, 2009, 95, 2, s. 223.

- **model Markowa** – polega na wykreśleniu stanów zdrowia, pomiędzy którymi dochodzi do przejścia z jednego stanu do kolejnego w zdefiniowanym czasie z określonym prawdopodobieństwem, kolejne stany ulegają zmianie bez względu na stan poprzedni. Model ten stosuje

się zwykle w przypadku schorzeń, w których pacjenci „przechodzą” przez z góry określone stadia choroby lub w chorobach, gdzie obserwowane są powtarzające się stany zaostrzeń i remisji. Najczęściej możliwe jest tylko przechodzenie do bardziej zaawansowanych stopni choroby, a na końcu występuje zgon;



Tablica 7.2. Model Markowa dla diagnostyki raka piersi RM lub mammografią [10].

Moore, S. [et al.]: Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population, BMC Health Services Research 2009, 9, 9.

- **długoterminowe modele kohortowe** – opierają się na ocenie jednorodnych kohort, w których przeprowadza się alternatywne programy i szacuje się uzyskany wynik w QALY lub latach życia;
- **populacyjne modele przekrojowe** – szacują wynik w populacji o ściśle określonym wieku na podstawie sumy wyników z określonych przedziałów wiekowych, wynik otrzymywany jest przez porównanie programów;
- **modele deterministyczne** – przyjmują dokładną ilość modelowanych zdarzeń w badanej populacji, np. przy założeniu wystąpienia badanego zdarzenia z prawdopodobieństwem 10% na rok, dokładnie taka część populacji podlega zdarzeniu;
- **modele stochastyczne (symulacja Monte Carlo)** – w modelu populacji generuje się losowo liczby od 1 do 100 i jeśli znajdują się one w przedziale objętym prawdopodobieństwem zdarzenia zakłada się, że ono zaszło w badanym czasie, wielokrotne powtarzanie takiej symulacji pozwala uśrednić wyniki i uzyskać dane zbliżone do rzeczywistych [11].

Dzięki zastosowaniu modelowania można: rozwinąć wyniki badania, połączyć wyniki z kilku źródeł, uogólnić wyniki pojedynczego badania, zdefiniować problem i zaprojektować badanie oraz wykazać niejasności w dostępnych wynikach [12].

Wskaźniki zużycia i kosztów leków

U chorych leczonych farmakologicznie można określić koszty zużycia leków. Stosuje się do tego następujące współczynniki:

- **DDD** (*Defined Daily Dose*) – przypuszczalna średnia podtrzymująca dawka dobową dla leku stosowanego w głównym wskazaniu u dorosłego człowieka,
- **PMPM** (*Per Member Per Month*) – średnie wydatki na lek, przypadające na jednego przedstawiciela populacji,
- **PPPM** (*Per Patient Per Month*) – średnie wydatki na lek, przypadające na pacjenta stosującego dany lek.
- **ADD/ADC** (*Average Daily Dose/ Average Daily Cost*) – średnia ilość leku zużytego w ciągu doby przez jednego pacjenta i średnie wydatki na lek ponoszone w ciągu doby przez jednego pacjenta,
- **DACON** (*Daily Average Consumption*) – średnia liczba pojedynczych dawek używana w ciągu doby przez pacjentów leczonych danym lekiem [13].

W niektórych, wybranych sytuacjach mogą one zastąpić pełną ocenę farmakoekonomiczną. Warunkami, które powinny być wówczas spełnione są:

- identyczna efektywność,
- identyczna akceptacja leczenia przez chorego i stosowanie się do zaleceń lekarza,
- identyczny wskaźnik ciągłości leczenia,
- identyczny profil bezpieczeństwa,
- identyczny wskaźnik ciężkości choroby,
- identyczny sposób podawania [13].

Koszty leczenia rosną z roku na rok, często spowodowane jest to wprowadzeniem nowych leków do terapii. Nierzadko koszt nowych leków jest nieadekwatny do ich rzeczywistej wartości klinicznej. Stosowanie analizy farmakoekonomicznej pozwala wyodrębnić z dużej ilości nowych substancji leczniczych leki innowacyjne, czyli takie, które poza nową budową chemiczną czy mechanizmem działania wprowadzają nowe efekty swego działania. Lek innowacyjny powinien mieć istotne znaczenie kliniczne np. obniżenie śmiertelności. Jego porównanie powinno być dokonane z praktycznym sposobem postępowania, a nie z placebo lub terapią bez znaczenia praktycznego [14].

Francuski system *Transparency Commission* ocenia w takiej sytuacji kolejno:

- bezpieczeństwo,
- skuteczność i działania niepożądane,
- istniejące alternatywy terapeutyczne i znaczenie danego produktu w ogólnej strategii leczenia,
- ciężkość choroby, w której dany produkt jest wskazany, czy jest przewlekła i czy można jej zapobiegać,
- znaczenie dla zdrowia publicznego.

Ocenie podlega także zysk terapeutyczny w porównaniu z aktualnie dostępnymi metodami leczenia w postaci skali sześciostopniowej:

1. Duża poprawa terapeutyczna.
2. Znacząca poprawa w zakresie skuteczności i/lub zmniejszenia objawów niepożądanych.
3. Umiarkowana poprawa w zakresie skuteczności i/lub zmniejszenia objawów niepożądanych.
4. Niewielka poprawa w zakresie skuteczności i/lub zmniejszenia objawów niepożądanych.

5. Brak poprawy terapeutycznej, ale lek może być refundowany.

6. Refundacja niewskazana.

Wysoka cena nowych leków często podyktowana jest wysokimi kosztami poszukiwania nowych substancji, badań klinicznych i przedklinicznych, kosztami rejestracji, czy w końcu nakładami na reklamę lub działania informacyjne o nowym produkcie. Nierzadko wprowadzenie nowego, droższego leku powoduje wymierne oszczędności dla płatnika poza oczywistymi korzyściami klinicznymi.

Ocena wyników leczenia w onkologii

Wyniki leczenia w onkologii można oceniać w zależności od charakteru leczenia. U chorych leczonych z zamiarem radykalnym oceniać można: odsetek przeżyć pięcioletnich, średni czas przeżycia, czas do nawrotu choroby.

U chorych leczonych paliatywnie można oceniać: odsetek odpowiedzi na leczenie, medianę przeżycia, odsetek przeżyć pięcioletnich, czas przeżycia całkowitego, czas do progresji choroby.

Parametry te definiowane są następująco:

- Czas przeżycia całkowitego, to czas od rozpoznania lub początku leczenia do zgonu niezależnie od jego przyczyny.
- Czas przeżycia związany z chorobą, to czas od ustalenia rozpoznania lub rozpoczęcia leczenia do zgonu z powodu choroby.
- Czas przeżycia wolnego od nawrotu, to czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia nawrotu.
- Czas przeżycia wolnego od choroby, to czas od rozpoczęcia leczenia do nawrotu miejscowego, rozsiewu lub zgonu niezależnie od przyczyny. Parametr ten jest stosowany najczęściej w ocenie leczenia uzupełniającego.
- Czas wolny od progresji, to czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Parametr zwykle stosowany w ocenie efektów leczenia choroby rozsianej.

Oceny odpowiedzi na leczenie dokonuje się przy wykorzystaniu kryteriów WHO i RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours). Według kryteriów WHO za całkowitą remisję (complete response, CR) uznaje się ustąpienie wszystkich objawów klinicznych i biochemicznych, które potwierdzone zostały przez 2 obserwacje w odstępie co najmniej 4 tygodni, progresja choroby (*progressive disease*, PD), to powiększenie się, co najmniej jednej zmiany o co najmniej 25% lub pojawienie się nowej zmiany. Częściowa odpowiedź (*partial response*, PR) stwierdzana jest, gdy wystąpi zmniejszenie się wszystkich zmian wybranych do monitorowania leczenia o co najmniej 50%, potwierdzone w 2 obserwacjach w odstępie 4 tygodni, jednocześnie brak nowych zmian i niepowiększenie się obecnych. Stabilizacja choroby (*stable disease*, SD), to zmniejszenie się o mniej niż 50% lub powiększenie się maksymalnie o 25% zmian, przy braku nowych zmian.

Ocena według RECIST polega na wyodrębnieniu zmian mierzalnych i niemierzalnych. **Zmianami mierzalnymi** są ogniska o wielkości minimalnie 10 mm w badaniu tomografii komputerowej (TK) lub rezonansie magnetycznym (RM) lub badaniu fizykalnym. Dla zmian zobrazowanych na zdjęciach rentgenowskich klatki piersiowej minimalny wymiar wynosi 20 mm. Minimalna wielkość węzłów mierzonych w osi krótkiej wynosi 15 mm, jeśli ich wy-

miar wynosi poniżej 10 mm uważane są za węzły niezmiennione, a przy wielkości 10–15 mm za zmiany niemierzalne. Normalizacja wielkości węzła chłonnego następuje, gdy jego wymiar poprzeczny ulegnie zmniejszeniu poniżej 10 mm. Ogniska powinny być mierzone w płaszczyźnie badania, w pojedynczym, największym wymiarze, przy kolejnej ocenie nie musi być stosowany ten sam przekrój ogniska. Jeśli ognisko uległo zmniejszeniu, ale jego mała wielkość uniemożliwia dokładny pomiar, należy jego wymiar przyjąć za 5 mm. Podobnie dla ogniska, które przy kolejnej ocenie uległo podziałowi na 2 inne ogniska winno się dokonać pomiaru największego wymiaru tych ognisk, analogicznie przy połączeniu się 2 zmian w jedną podaje się największy wymiar jednej zmiany.

Za **zmiany niemierzalne** uważane są zmiany kostne o typie osteoblastycznym, a mierzalne wyłącznie te fragmenty zmian osteolitycznych, które penetrują do okolicznych tkanek i spełniają kryteria mierzalności dla zmian pozakostnych. Także za zmiany niemierzalne uważane są: zmiany w oponach mózgowo-rdzeniowych, płyn w jamach ciała, zajęcie skóry, przypadki zapalnego raka piersi. Niemierzalne są także powiększone narządy w badaniu fizykalnym oraz rozsiew o typie *lymphangitis carcinomatosa*.

Zmiany o typie torbieli prostych przyjęto za zmiany niemierzalne, podobnie zmiany torbielowate bliżej nieokreślone w badaniu radiologicznym. Jeśli zmiany torbielowate uważane są radiologicznie za zmiany przerzutowe, to mogą być traktowane za mierzalne.

Ogniska, które zostały poddane leczeniu miejscowemu np. radioterapii można uznać za zmiany mierzalne tylko po stwierdzeniu ich progresji.

Spośród zmian mierzalnych należy wybrać do analizy do 5 ognisk choroby, z tego maksymalnie 2 w jednym narzędziu, są to **zmiany docelowe**. Do oceny odpowiedzi stosuje się sumę wymiarów zmian docelowych. Pozostałe ogniska są traktowane jako „niedocelowe” i powinny być uwzględnione w ocenie, choć nie jest wymagany ich pomiar.

CR choroby według RECIST, to wycofanie się wszystkich zmian, w tym zmniejszenie się wymiarów węzłów chłonnych poniżej 10 mm. PR to zmniejszenie się sumy wymiarów o ponad 30% w stosunku do wartości początkowej. PD stwierdzana jest przy zwiększeniu sumy wymiarów ognisk o ponad 20% w stosunku do najmniejszej sumy, którą zobrazowano w poprzednich pomiarach. Minimalne zwiększenie sumy zmian w celu wykazania progresji to 5 mm. Stwierdzenie choćby jednej nowej zmiany zawsze jest traktowane jako progresja choroby. Jeśli nie są spełnione kryteria progresji, częściowej odpowiedzi, ani całkowitej remisji, to mamy do czynienia ze stabilizacją choroby. Jeśli stwierdzono wyłącznie ogniska niemierzalne, to ustąpienie wszystkich ognisk traktowane jest jako CR, pojawienie się nowego ogniska lub jednoznaczna progresja obecnych ognisk jako PD, w przypadku niespełnienia kryteriów CR lub PD odpowiedź oznacza się jako nie-CR/nie-PD.

Ocena jakości życia i toksyczności leczenia

Celem leczenia poza wydłużeniem życia jest także poprawa jego jakości. Pełnia zdrowia składa się oprócz zdrowia fizycznego ze zdrowia psychicznego, społecznego i duchowego. U chorych na nowotwory oprócz cierpień wynikających z obecności nowotworu pojawiają się dolegliwości powodowane leczeniem i diagnostyką. Poza tym dolegliwości psychiczne: lęk, strach, niepokój, które pogarszają jakość życia. Do oceny jakości życia stosu-

je się różnego typu kwestionariusze (indeks jakości życia Spitzera, jednowymiarowa skala jakości życia, *Nottingham Health Profile*, Rotterdamska lista symptomów, skala EORTC, itp.).

Toksyczność leczenia ocenia się według skal WHO, RTOG/EORTC oraz CTCAE v4.03 [16]. W ocenie według CTCAE stosuje się skalę pięciostopniową, gdzie wraz ze stopniem rośnie nasilenie ocenianej toksyczności. Ostatni piąty stopień oznacza śmierć w wyniku powikłań leczenia. Przykład oceny toksyczności przedstawiono poniżej w tab. 7.1.

Tabela 7.1. Przykładowa ocena toksyczności wg CTCEA v4 [16].

Blood and lymphatic system disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements.					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.					
Febrile neutropenia	-	-	ANC <1000/mm3 with a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an ANC <1000/mm3 and a single temperature of >38.3 degrees C (101 degrees F) or a sustained temperature of >=38 degrees C (100.4 degrees F) for more than one hour.					

NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4. s. 3.

Niedawno zdefiniowano parametr Q-TWIST (*Quality adjusted time without symptoms or toxicity*), który określa liczbę i długość okresów wolnych od objawów związanych z chorobą i leczeniem. Dzięki niemu oprócz wyników leczenia nowotworu ocenia się toksyczność prowadzonego leczenia, co jest szczególnie istotne z punktu widzenia chorego.

Stan sprawności jest oceniany w skali ECOG/WHO lub Karnofsky'ego – tab. 7.2 i 7.3. Ma on podstawowe znaczenie w ocenie rokowania oraz wyborze metody leczenia, a także przy regularnej i prostej ocenie pozwala pośrednio monitorować jakość życia.

Tabela 7.2. Skala sprawności według Karnofsky'ego [17].

Stopień sprawności	Definicja
100	Stan prawidłowej aktywności, brak dolegliwości.
90	Stan prawidłowej aktywności, obecność niewielkich dolegliwości i objawów choroby.
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby.

70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności przy zachowanej zdolności do samoobsługi.
60	Stan wymagający okresowej pomocy przy zachowanej zdolności do spełniania większości codziennych potrzeb.
50	Stan wymagający znacznej pomocy i częstych interwencji medycznych.
40	Stan niewydolności i konieczności szczególnej opieki.
30	Stan poważnej niewydolności oraz istnienia wskazań do hospitalizacji.
20	Stan poważnej choroby oraz bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego.
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia.
0	Zgon.

Krzakowski, M., Jassem, J.: Zasady oceny leczenia systemowego w onkologii. W: Onkologia kliniczna. Krzakowski, M. [red.]. T.1. Wydanie II rozszerzone, Warszawa, Borgis, 2006 s. 654.

Tabela 7.3. Skala sprawności wg ECOG/WHO [17].

Stan sprawności	Definicja
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń.
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy.
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia.
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia.
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby.
5	Zgon.

Krzakowski, M., Jassem, J.: Zasady oceny leczenia systemowego w onkologii. W: Onkologia kliniczna. Krzakowski, M. [red.]. T.1. Wydanie II rozszerzone, Warszawa, Borgis, 2006 s. 654.

Piśmiennictwo

1. Weisbrod B. Economic of public health: measuring the impact of disease. Phliladelphia, University of Pensylvania Press, 1961.
2. Townsend R. J.: Post marketing drug research and development: an industry clinical pharmacist's perspective. Am. J. Pharm. Educ., 1986, 50, s. 480-482.
3. Koopmanschap, M. [et al.]: Indirect costs in economic studies: confronting the confusion. Pharmacoconomics, 1993, 4, s. 446-454.
4. Begg, D. [et al.]: Mikroekonomia, Polskie Wydawnictwo Ekonomiczne, Warszawa, 2007.
5. Orlewska E., Nowakowska E.: Farmakoeconomika dla studentów i absolwentów akademii medycznych, Poznań, Wydawnictwo Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, 2004.
6. Klarman, H., Francis, J. [et al.]: Cost-effectiveness analysis applied to the treatment of chronic renal disease. Medical Care, 1968, 6 (1), s. 48-54.

7. Winkelmayr, W. [et al.]: Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making*, 2002, 22, 2, s. 417-430.
8. International Monetary Fund [on line] [dostęp: 24.07.2010 17:00 CET] Dostęp w Internecie: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2010/01/weodata/index.aspx>
9. Danova, M. [et al.]: Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients. *Tumori*, 2009, 95, 2, s. 219-226.
10. Moore, S. [et al.]: Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population, *BMC Health Services Research* 2009, 9, 9.
11. Szafraniec, S.: Modele matematyczne w farmakoekonomice, *Farmakoekonomika*, 2004, 4.
12. Brennan, A. Modeling in health economic evaluation. What is its place? What is its value?, *Pharmacoeconomics*, 2000, 17, 5, s. 445-459.
13. Orlewska, E.: Wskaźniki oceny zużycia i kosztów leków, *Farmakoekonomika*, 2001, 3.
14. Orlewska, E.: Farmakoekonomika a leki innowacyjne: teoria i praktyka, *Farmakoekonomika*, 2003, 4.
15. Senkus-Konefka, E.: Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1), *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009, 3, s. 39.
16. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4. [Dostęp 29.07.2010 18:30 CET], Dostępne w Internecie: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
17. Krzakowski, M., Jassem, J.: Zasady oceny leczenia systemowego w onkologii. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski, M. [red.]. T. 1. Wydanie II rozszerzone, Warszawa, Borgis, 2006 s. 654.

VIII. Podstawy radioterapii z elementami promieniowania jonizującego

lek. Marcin STĘPIEŃ

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

O radioterapii nowotworów

Onkologia w codziennej praktyce wykorzystuje trzy podstawowe metody leczenia: chirurgię, onkologię kliniczną (leczenie systemowe, chemioterapię) oraz radioterapię. W odróżnieniu do leczenia systemowego, które jest leczeniem dystrybuowanym układem naczyniowym po całym organizmie, radioterapia i chirurgia stanowią rodzaj leczenia miejscowego (lokoregionalnego). Leczenie onkologiczne może przebiegać z zastosowaniem jednej z wymienionych metod, jednak coraz częściej metody te łączone są ze sobą celem uzyskania lepszych wyników leczenia (np. leczenie raka szyjki macicy z zastosowaniem radiochemioterapii lub pooperacyjna radioterapia po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym z powodu raka piersi).

Radioterapia jest metodą wykorzystującą właściwości promieniowania jonizującego (dokładnie – energię promieniowania jonizującego), jego wpływ na komórki i tkanki organizmów żywych oraz efekt biologiczny tego oddziaływania. Biologicznym wykładnikiem skuteczności działania promieniowania jonizującego w radioterapii, jest sterylizacja komórek nowotworowych, zahamowanie w nich zdolności do dzielenia się oraz doprowadzenie do ich zniszczenia.

Założenia teoretyczne zastosowania radioterapii, oparte początkowo na obserwacjach biologicznych efektów oddziaływania promieniowania na człowieka, a od połowy XX wieku oparte na wynikach badań naukowych, okazały się obiecujące, ale niestety codzienna praktyka kliniczna wykorzystująca leczenie promieniowaniem jonizującym uczy pokory, gdyż uzyskiwane efekty dalekie są od oczekiwań. Nowotwory ginekologiczne były jednymi z pierwszych nowotworów, w leczeniu których na szeroką skalę zaczęto stosować promieniowanie jonizujące. Historia udziału radioterapii w ginekologii sięga początków XX wieku, czyli początków wykorzystywania promieniowania jonizującego w medycynie. Pierwszymi badaczami, których odkrycia

naukowe, jako pierwsze w historii otworzyły drogę do wykorzystywania radioterapii (promieniowania jonizującego) we współczesnej medycynie, byli Wilhelm C. Roentgen (odkrywca promieniowania X w 1895 roku, laureat nagrody Nobla w 1901 roku), Henri Becquerel (odkrywca sztucznej promieniotwórczości, badacz promieniowania uranu) oraz Maria Skłodowska-Curie i Pierre Curie (odkrywczyńni radu i polonu, jedyna kobieta w historii uhonorowana dwukrotnie nagrodą Nobla: w 1903 roku w dziedzinie fizyki, w 1911 roku w dziedzinie chemii).

Uwzględniając trzy podstawowe metody stosowane w leczeniu onkologicznym i ich możliwość zastosowania w monoterapii, ocenia się, że wyleczalność nowotworów w przypadku wyłącznego ich zastosowania wynosi: 20–25% dla chirurgii, 18–20% dla radioterapii oraz 8–10% w samodzielnym leczeniu systemowym. Są to wyniki zbiorcze i przybliżone, nie uwzględniające chociażby typu nowotworu, czy obowiązujących standardów leczenia, ale pokazujące, że monoterapia nie pozwala na osiągnięcie zadowalająco wysokiego odsetka wyleczeń nowotworów. Stąd współczesne metody i schematy leczenia nowotworów, w tym nowotworów ginekologicznych, oparte są na metodach skojarzonych, w różnych kombinacjach.

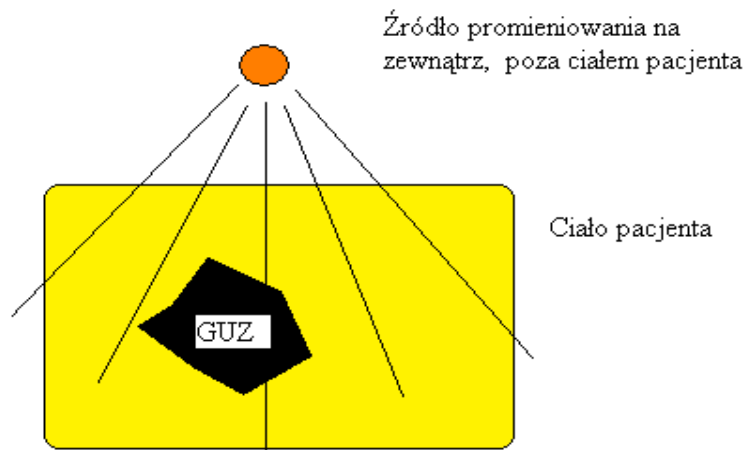
Cel działania radioterapii (promieniowania jonizującego)

Celem radioterapii jest zniszczenie komórki nowotworowej. W napromienianej komórce (zarówno nowotworowej, jak i zdrowej) dochodzi do zjawiska jonizacji atomów cząsteczek, z których te komórki są zbudowane. Jonizacja polega na „wyrzuceniu” poza atom pierwiastka, jednego lub kilku elektronów. Efektem jonizacji jest więc powstanie wolnego lub wolnych elektronów (cząstek elementarnych obdarzonych ujemnym ładunkiem). Energia promieniowania jonizującego zostaje pochłonięta (zaabsorbowana) przez cząsteczki materii, przez którą to promieniowanie przechodzi. W konsekwencji zaabsorbowania tej energii dochodzi do kaskady przemian fizyczno-(bio)chemiczno-biologicznych.

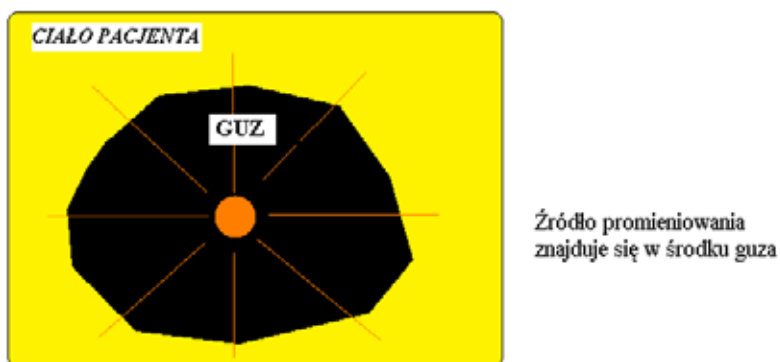
Kryteria podziału radioterapii

Biorąc pod uwagę różne aspekty radioterapii i promieniowania jonizującego, w tym zagadnienia fizyczno-techniczne i medyczne, można podzielić radioterapię w zależności od:

- Rodzaju promieniowania:
 - a) elektromagnetyczne (fotonowe): X (rentgenowskie) oraz gamma,
 - b) cząsteczkowe, inaczej korpuskularne (np. elektrony, protony, ciężkie jony węgla, mezony, cząstki alfa).
- Energii promieniowania:
 - a) ortowoltowe, inaczej konwencjonalne (aparaty rentgenowskie, energie 50–250 keV),
 - b) megawoltowe („bomba kobaltowa”, przyspieszacz liniowy, energie 1–20 MeV).
- Lokalizacji źródła promieniowania:
 - a) teleterapia, teleradioterapia, inaczej napromienianie od zewnątrz (grec. *tele* – daleko),
 - b) brachyterapia, dawniej nazywana curieterapią (grec. *brachy* – blisko). Trzecim rodzajem radioterapii ze względu na lokalizację źródła promieniowania jest radioterapia systemowa z wykorzystaniem radioizotopów. Tą metodą leczenia zajmuje się medycyna nuklearna.



Rys. 8.1. Teleterapia.



Rys. 8.2. Brachyterapia.

- Wskazań terapeutycznych:
 - a) radioterapia radykalna,
 - b) radioterapia paliatywna,
 - c) radioterapia objawowa.
- Sposobu frakcjonowania („porcjowania”) dawki:
 - a) frakcjonowanie konwencjonalne,
 - b) frakcjonowanie niekonwencjonalne (przyspieszone – hyperfrakcjonowanie, hypofrakcjonowanie).
- Liczby użytych metod w czasie leczenia:
 - a) radioterapia samodzielna,
 - b) radioterapia skojarzona z innymi metodami (jednocześnie, sekwencyjnie, naprzemiennie).

Źródła i rodzaje promieniowania jonizującego wykorzystywane w radioterapii

Promieniowanie jonizujące, musi posiadać wysoką energię aby wywołać jonizację w materii, w ośrodku, w organizmie. Jakość jonizacji będzie zależna od energii promieniowania. Im wyższa energia promieniowania, tym przenikliwość promieniowania jest wyższa, a wiązka promieniowania ulega mniejszemu rozproszeniu. I odwrotnie – im energia promieniowania jest niższa, tym promieniowanie jest mniej przenikliwe i łatwiej ulega rozproszeniu w ośrodku, przez który przenika.

Ale skąd pochodzi to promieniowanie, co je wytwarza? Promieniowanie elektromagnetyczne (fotonowe) i cząsteczkowe może być produkowane sztucznie w aparatach nazywanych akceleratorami (przyspieszaczami liniowymi) lub pochodzić z rozpadu naturalnych lub sztucznych pierwiastków promieniotwórczych. Dzisiaj w codziennej praktyce wykorzystuje się pierwszą z opcji. Druga jest zarezerwowana dla brachyterapii. Podyktowane to jest z jednej strony kosztem wyprodukowania promieniowania, dostępnością aparatury i dostępnością do izotopów promieniotwórczych, ale także troską o zapewnienie maksymalnej ochrony radiologicznej dla osób pracujących w narażeniu na działanie promieniowania.

W początkach radioterapii źródłem promieniowania jonizującego były lampy rentgenowskie. Z czasem, w miarę jak odkrywano kolejne pierwiastki promieniotwórcze i poszerzano wiedzę o naturalnej i sztucznej promieniotwórczości, wybór i dostępność źródeł promieniowania były coraz większe. Szło to w parze ze wzrostem energii promieniowania, jaką można było pozyskiwać z nowo odkrywanych źródeł. W połowie XX wieku rozpoczęła się era przyspieszaczy liniowych (akceleratorów), które dzisiaj są podstawowymi aparatami produkującymi fotony i elektrony dla potrzeb radioterapii. Możemy przy ich pomocy wytwarzać promieniowanie o dowolnej energii (3–25 MeV), dobieranej indywidualnie do potrzeb każdego pacjenta. Poniżej krótka charakterystyka wybranych rodzajów promieniowania jonizującego, wykorzystywanego powszechnie w radioterapii, obecnie i w przeszłości:

X – fala elektromagnetyczna wytwarzana w aparatach rentgenowskich i przyspieszaczach liniowych, promieniowanie bardzo przenikliwe,

γ (gamma) – fala elektromagnetyczna wytwarzana przez izotopy promieniotwórcze, promieniowanie bardzo przenikliwe,

α (alfa, atomy helu) – powstaje w wyniku rozpadu promieniotwórczego izotopów promieniotwórczych (tzw. przemiana alfa), jest strumieniem jąder atomów helu; promieniowanie słabo przenikliwe,

e , β (elektrony, promieniowanie beta (elektron, pozyton)) – elektrony lub pozytony powstające w wyniku tzw. przemiany beta izotopów promieniotwórczych oraz elektrony wytwarzane w przyspieszaczach liniowych; promieniowanie średnio przenikliwe,

n (neutron) – powstaje w procesie przemian jądrowych, jest bardzo przenikliwe.

W tab. 8.1 przedstawiono zestawienie źródeł promieniowania jonizującego wykorzystywanych w przeszłości i obecnie w radioterapii, z datami wdrożenia do leczenia.

Tabela 8.1. Źródła promieniowania jonizującego

1901 r. 1904 r. 1910 r.	Rad (pierwszy pierwiastek promieniotwórczy w radioterapii, obecnie niestosowany, zastąpiony innymi pierwiastkami)	Promieniowanie X o średniej energii 0,83 MeV (max. 2,43 MeV) – leczenie zmian nienowotworowych na skórze – leczenie pierwszych zmian nowotworowych (1905 r. – USA, rak szyjki macicy, Abbe) – rak prostaty (Francja)	Brachyterapia
1905 r.	Lampa RTG	Energia promieniowania X: 50 keV (0,05 MeV)	Teleterapia
1912 r.	„Bomba kobaltowa”	Promieniowanie gamma o średniej energii 1,25 MeV	Teleterapia
1948 r.	Betatron	Elektrony o energii max. 35 MeV	Teleterapia
1953 r.	Akcelerator liniowy	Promieniowanie X o energii 4-25 MeV, elektrony o energii 4-25 MeV	Teleterapia
1955 r.	Cyklotron	Protony o energii 60-250 MeV	Teleterapia
1964 r.	Brachyterapia HDR	Automatyczne wysuwanie źródła promieniowania kobalt-60 (technika remote afterloading; wcześniej manual afterloading – ręczne umieszczanie źródła promieniowania w kateterach)	Brachyterapia
1977 r.	Brachyterapia LDR	Automatyczne ładowanie źródła promieniowania cez-137	Brachyterapia

Podstawowe pojęcia w radioterapii

Słownik terminów radioterapeutycznych jest bardzo obszerny. Zawiera określenia stosowane w codziennej praktyce klinicznej, ułatwiające porozumiewanie się między osobami zaangażowanymi w planowanie i realizację radioterapii, czyli lekarzami radioterapeutami, fizykami medycznymi, technikami radioterapii. Osoby te używają terminów radioterapeutycznych, jak „języka obcego” we wzajemnej komunikacji. Poniżej kilka z ważniejszych terminów radioterapeutycznych, z ich definicjami i implikacjami klinicznymi.

Dawka (dawka pochłonięta) – ilość energii promieniowania pochłonięta (zaabsorbowana) przez jednostkę masy ośrodka lub przekazana określönemu elementowi ośrodka. Promieniowanie niesie ze sobą energię, ale dopiero pochłonięcie tej energii przez atomy i cząsteczki organizmu może dać efekt biologiczny i w konsekwencji doprowadzić do zniszczenia komórki napromienianej. Jednostką dawki jest 1 Gy (grej), co oznacza wartość energii 1 dżula pochłoniętą przez 1 kg masy napromienianego ośrodka. W przeszłości używano jednostki 1 rad. Wartościowo 100 radów = 1 Gy. Niekiedy można się jeszcze spotkać z określaniem dawki w centygrejach, gdzie 1 Gy=100 cGy, a 1 cGy=0,01 Gy. Radioterapią posługujemy się w codziennej praktyce dwiema dawkami: frakcyjną i całkowitą. Dawka całkowita, to dawka pochłoniętej energii promieniowania jonizującego w czasie całego leczenia energią jonizującą. Dawka frakcyjna, to ilość energii promieniowania, jaką chce podać lekarz w trakcie pojedynczego seansu napromieniania, a dokładnie ilość energii, jaką lekarz chciałby, aby zaabsorbowały komórki guza nowotworowego w trakcie jednego se-

ansu napromieniania. Standardowe dawki frakcyjne mieszczą się w przedziale 1,8–2,5 Gy i wynikają z doświadczenia empirycznego i badań doświadczalnych. Taka „porcja” energii jest wyważoną wielkością między prawdopodobieństwem zniszczenia komórek nowotworowych i szansą wyleczenia nowotworu, a ryzykiem nieodwracalnego uszkodzenia komórek zdrowych w obszarze napromienianym.

Indeks terapeutyczny – to iloraz dawki tolerancyjnej tkanek zdrowych i średniej dawki letalnej dla komórek nowotworowych. Związane są z tym dwie krzywe: wyleczalności i powikłań (toksyczności). Im dalej od siebie te krzywe się znajdują, tym indeks terapeutyczny jest większy i mniejsze niebezpieczeństwo ciężkich i nieodwracalnych powikłań przy zastosowaniu wysokich dawek leczniczych promieniowania.

Akcelerator (przyspieszacz liniowy) – aparat terapeutyczny wytwarzający promieniowanie jonizujące. Obecnie podstawowe urządzenie w teleradioterapii, wytwarzające promieniowanie fotonowego i elektronowego o różnych energiach.

Wskazania terapeutyczne w radioterapii

Dobór metody leczenia onkologicznego zależy od wielu czynników. Ważny jest typ i podtyp histologiczny nowotworu, stopień klinicznego zaawansowania (TNM), stopień złośliwości histologicznej (cecha G), lokalizacja nowotworu, stopień sprawności chorego (skala WHO/Zubroda), choroby współistniejące, kojarzenia kilku metod leczenia onkologicznego, a także wola chorego do poddania się metodzie leczenia zaproponowanej przez lekarza.

Radioterapia wyróżnia podstawowe trzy wskazania terapeutyczne w leczeniu nowotworów. Pierwszym jest radioterapia o założeniu radykalnym, której celem jest wyleczenie nowotworu przez zniszczenie komórek nowotworowych za pomocą energii promieniowania jonizującego. Radioterapia radykalna jest leczeniem długim, kilkutygodniowym, w ciągu którego dawka całkowita (lecznicza) jest podawana w dzielonych dziennych porcjach (frakcjach). Dawki całkowite w radioterapii radykalnej wynoszą średnio 50–80 Gy. Czas trwania radioterapii radykalnej, to 4–8 tygodni. Radioterapia radykalna może być kojarzona z innymi metodami leczenia onkologicznego, tak aby uzyskać maksymalny efekt cytotoksyczny wobec komórek nowotworowych i zwiększyć szanse na wyleczenie choroby. Może być uzupełnieniem (adiuwantem) wcześniej przeprowadzonego leczenia (np. chirurgicznego). Może też mieć charakter indukcyjny (neoadiuwantowy) mający na celu umożliwienie przeprowadzenia, po jej zakończeniu, leczenia z wykorzystaniem innej metody (np. radioterapia przedoperacyjna guza pierwotnie nieresekcyjnego, który po zakończeniu radioterapii może być skutecznie operowany). Zaletami radioterapii neoadiuwantowej, najczęściej o charakterze przedoperacyjnym, są: znajomość topografii guza nowotworowego, mniejsze pole napromieniania, uzyskanie resekcyjności w guzach wyjściowo nieresekcyjnych, sterylizacja komórek nowotworowych na brzegach guza (miejsce przyszłego cięcia chirurgicznego). Są też i wady napromieniania neoadiuwantowego: ryzyko wolniejszego gojenia się rany po zabiegu operacyjnym oraz przesunięcie w czasie terminu samego zabiegu. Podobnie jest z radioterapią adiuwantową (uzupełniającą). Wśród jej zalet można wymienić: informację mikroskopową o guzie, uzyskanych marginesach operacyjnych, stanie węzłów chłonnych i wskazaniach do zastosowania uzupełniającej radioterapii (czynniki prognostyczne i predykcyjne).

Drugim rodzajem wskazania terapeutycznego jest radioterapia paliatywna. Celem radioterapii paliatywnej jest w pierwszej kolejności zmniejszenie lub opanowanie dolegliwości powodowanych przez guz nowotworowy w ognisku pierwotnym lub przerzutowym oraz poprawa jakości życia chorego. Kolejnym celem jest ocena uzyskanej odpowiedzi na zastosowane leczenie (ocena skuteczności leczenia) i uzyskanie podstaw do podjęcia decyzji o możliwościach dalszego leczenia z zastosowaniem promieniowania jonizującego.

Jakie przesłanki mogą wpływać na decyzje o wdrożenia radioterapii o charakterze paliatywnym? Oto one:

- wysokie zaawansowanie kliniczne nowotworu, który ze względu na swoją biologię, umiejscowienie, rozmiar, dynamikę wzrostu, itp. najprawdopodobniej nie da satysfakcjonujących wyników w leczeniu z zastosowaniem radioterapii radykalnej,
- szybko narastające objawy nowotworu wpływające na pogorszenie funkcjonowanie chorego lub bezpośrednio zagrażające jego życiu,
- zły stan ogólny chorego spowodowany np. wysokim stopniem zaawansowania choroby nowotworowej i/lub chorobami współistniejącymi, uniemożliwiający przeprowadzenie długotrwałej radioterapii o charakterze radykalnym.

W radioterapii paliatywnej stosuje się krótkie schematy napromieniania (np. 5 frakcji po 4 Gy/dziennie, 10 frakcji po 3 Gy/dziennie, 2 frakcje po 8 Gy, 1 frakcja 8 Gy).

Radioterapia objawowa, jako trzeci rodzaj wskazania terapeutycznego, jest odmianą leczenia paliatywnego, w którym radioterapię stosuje się w celu opanowania lub złagodzenia ujawniających się objawów choroby nowotworowej. Przykładem jest radioterapia przeciwbólowa w przypadku bolesnego przerzutu nowotworu do kości, radioterapia przeciwkrwotoczna, radioterapia w sytuacji krwioplucia z powodu raka płuc, radioterapia w przypadku niedrożności przełyku z powodu raka przełyku zamykającego jego światło i uniemożliwiającego żywienie drogą doustną.

Współdziałanie promieniowania elektromagnetycznego (fotonowego) z materią

Promieniowanie jonizujące, przechodząc przez ośrodek, przekazuje cząsteczkom tego ośrodka niesioną energię i wywołuje w nich wzbudzenie lub jonizację. Wyróżniamy trzy podstawowe rodzaje współoddziaływania, a prawdopodobieństwo zajścia jednego z nich, w czasie oddziaływania promieniowania z cząstkami ośrodka jest zależne od energii promieniowania.

Zjawisko fotoelektryczne (zjawisko pochłaniania) jest jednym z rodzajów oddziaływania, w czasie którego energia fotonu jest całkowicie pochłaniania przez elektrony atomu położone najbliżej jądra atomu. W wyniku tego następuje oderwanie i wyrzucenie elektronu z powłoki atomu. Elektron uzyskuje prędkość (czyli energię kinetyczną), którą traci następnie jonizując atomy w swoim najbliższym otoczeniu. Prawdopodobieństwo zajścia zjawiska fotoelektrycznego jest tym większe, im niższa jest energia promieniowania. Stąd największe znaczenie ma zjawisko fotoelektryczne w przypadku promieniowania rentgenowskiego X.

Zjawisko (efekt) Comptona, to kolejne z możliwych oddziaływań promieniowania fotonowego z ośrodkiem. Inaczej określane jest w fizyce jako niesprężyste zderzenie fotonu z elektronem. Niesprężyste, ponieważ foton uderzając w elektron przekazuje mu tylko część

niesionej przez siebie energii. Wynikiem tego zderzenia jest oderwanie i wyrzucenie elektronu z powłoki atomu. Elektron w wyniku zderzenia uzyskuje prędkość (energię kinetyczną), natomiast foton, który część energii przekazał elektronowi, zmienia kierunek poruszania się (ulega rozproszeniu). Wybitny elektron dokonuje jonizacji, a rozproszony foton może zderzyć się z elektronem następnego atomu. Czy w wyniku kolejnych zderzeń zajdzie zjawisko Comptona, czy efekt fotoelektryczny, zależy od energii, jaką posiada rozproszony foton. Zjawisko Comptona jest najczęściej obserwowanym oddziaływaniem zachodzącym pod wpływem promieniowania fotonowego, ponieważ odbywa się przy energiach promieniowania najczęściej używanych w radioterapii, 1–15 MeV.

Trzecim zjawiskiem oddziaływania promieniowania fotonowego z ośrodkiem jest zjawisko tworzenia par pozyton-elektron. Zjawisko to zachodzi pomiędzy fotonem, który znajduje się w pobliżu jądra atomu, a potem elektromagnetycznym tego atomu. W wyniku tego oddziaływania następuje całkowite pochłonięcie energii fotonu i powstanie pary pozyton-elektron. Obie cząsteczki są obdarzone ładunkiem, pozyton – dodatnim, elektron – ujemnym, dzięki temu dokonują jonizacji ośrodka.

Właściwości promieniowania fotonowego

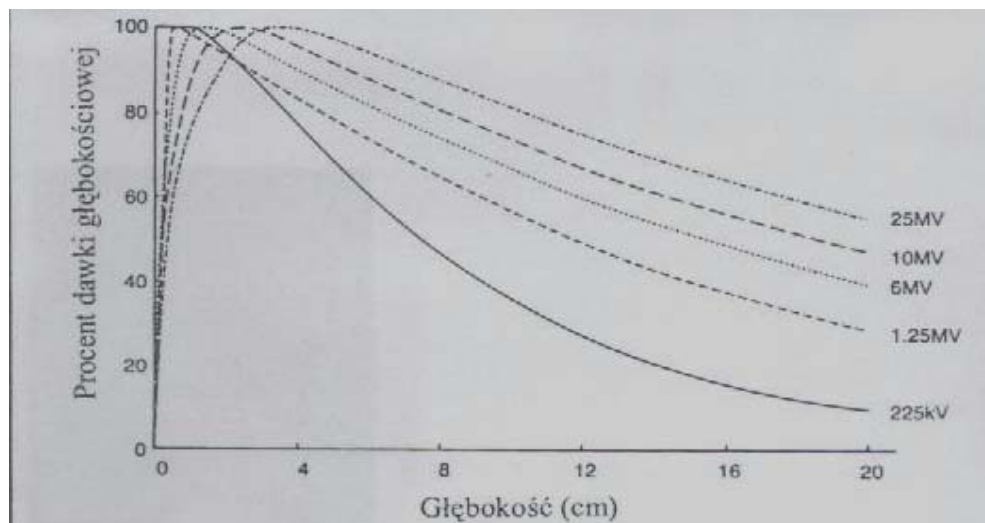
Cechy promieniowania fotonowego, które pozwalają na wykorzystanie jego właściwości w leczeniu onkologicznym, są w dużym stopniu zależne od energii promieniowania. Do cech tych należą:

- głębokość wnikania promieniowania fotonowego, zależna od energii promieniowania i gęstości ośrodka (tkanki);
- promieniowanie fotonowe nie ma określonego zasięgu, czyli ustalonej maksymalnej głębokości penetracji w głąb tkanek. Dla każdej energii promieniowania istnieje określona głębokość (licząc od powierzchni skóry), na której dawka pochłonięta jest dawką maksymalną. Do momentu osiągnięcia tej głębokości następuje narastanie dawki, a po przekroczeniu tej głębokości ma miejsce jej spadek. Im wyższa jest więc energia promieniowania fotonowego, tym większą jest głębokość w ciele, na której dawka osiąga maksimum.
- im wyższa jest energia promieniowania fotonowego, tym łagodniejszy jest spadek dawki wraz z głębokością. Pozwala to na dostarczenie odpowiedniej ilości energii promieniowania fotonowego (niezbędnej dawki) do guzów nowotworowych położonych głęboko w ciele pacjenta.
- im wyższa jest energia promieniowania fotonowego, tym mniejsza jest dawka pochłaniana na powierzchni skóry, co chroni ją przed powstaniem odczynu popromiennego. Należy pamiętać o istnieniu dawki wlotowej i dawki wylotowej na drodze wiązki promieniowania.
- im niższa jest energia promieniowania fotonowego, tym mniejsza jest głębokość, na której dawka osiąga maksimum. Wraz ze spadkiem energii promieniowania rośnie ryzyko odczynu popromiennego na skórze. Dla przykładu, dla promieniowania rentgenowskiego (niska energia promieniowania) powierzchnia skóry jest „głębokością”, na której dawka osiąga swoje maksimum.

Widzimy więc, jak wielki postęp dokonał się w radioterapii wraz z rozwojem techniki zdobyciem umiejętności wytwarzania promieniowania o wysokich energiach. Klinicznie wyraża się to tym, że obserwowane w przeszłości odczyny popromienne na skórze, często z nieodwracalnym zniszczeniem i martwicą skóry, obecnie zdarzają się niezmiernie rzadko.

Należy pamiętać, że promieniowanie fotonowe, nie mając określonego maksymalnego zasięgu (głębokości), może „przebić” ciało i część energii promieniowania może zostać pochłonięta przez skórę po stronie przeciwnej. Jest to o tyle ważne, że obecność odczynu popromiennego na skórze u pacjenta należy monitorować nie tylko po tej stronie ciała, z której była podawana wiązka promieniowania, ale również na wylocie wiązki. Można obrazowo powiedzieć, że promieniowanie jest jak pocisk, który gdy przesywa ciało, pozostawia ślad w miejscu wlotu i wylotu.

Przykładowy rozkład dawki promieniowania fotonowego w głębi napromienianej tkanki w zależności od energii promieniowania przedstawia rys. 8.3. Proszę zwrócić uwagę na energie promieniowania fotonowego.



Rys. 8.3. PDG (procentowa dawka głębokościowa) promieniowania fotonowego o różnych energiach. Głębokość „0 cm” oznacza powierzchnię skóry.

Promieniowanie cząsteczkowe (elektronowe) i jego cechy

Obok promieniowania fotonowego, najczęściej wykorzystywanego do potrzeb radioterapii, równie ważną rolę odgrywa promieniowanie elektronowe, jeden z rodzajów promieniowania cząsteczkowego. Elektrony produkowane są w tym samym aparacie, co fotony. Mamy więc do dyspozycji dwa rodzaje promieniowania z jednego aparatu terapeutycznego (przyspieszacza liniowego). Innym sposobem otrzymywania elektronów jest rozpad jąder atomowych lub reakcje fotonów z materią.

Cechą charakterystyczną promieniowania elektronowego jest jego maksymalny zasięg, czyli maksymalna głębokość w ciele, po osiągnięciu której dawka drastycznie spada. Modelując energię elektronów możemy wpływać na wysokość dawki na powierzchni skóry i tuż pod skórą, nie ingerując w głębsze obszary organizmu. Pozwala to leczyć zmiany umiejscowione powierzchownie, z zaoszczędzeniem tkanek zdrowych, położonych głębiej.

W tab. 8.2 przedstawiono charakterystykę promieniowania elektronowego (cząsteczkowego) o różnych wartościach energii.

Tabela 8.2. Charakterystyka promieniowania elektronowego.

Energia promieniowania	Dawka na powierzchni skóry	Maksymalna głębokość w ciele (zasięg)	Zasięg terapeutyczny (głębokość w ciele przy wysokości dawki 85%)	Zasięg praktyczny (głębokość w ciele przy wysokości dawki 10%)
Elektrony 6 MeV	79%	1,4 cm	2,0 cm	3,1 cm
Elektrony 12 MeV	88%	2,5 cm	4,2 cm	6,1 cm
Elektrony 18 MeV	95%	2,6 cm	6,1 cm	9,3 cm

W jaki sposób promieniowanie jonizujące działa w organizmie?

Promieniowanie jonizujące działając na komórki organizmu zapoczątkowuje kaskadę przemian fizycznych i biochemicznych, które następnie przekładają się na efekt biologiczny, mogący zakończyć się śmiercią napromienianej komórki. Taki scenariusz jest pożądany w odniesieniu do komórek nowotworowych. Niestety, takie same przemiany i zjawiska zachodzą w każdej komórce organizmu, zarówno w nowotworowej, jak i w zdrowej. Ponieważ każda komórka w objętości napromienianej jest narażona na niszczące działanie promieniowania jonizującego, obszar poddawany radioterapii musi być bardzo dokładnie wyznaczony, zanim jeszcze zostanie podana pierwsza ekspozycja promieniowania.

Skutki biologiczne – stopień uszkodzenia komórek pod wpływem promieniowania – zależą od wielu czynników. Należą do nich: wysokość dawki frakcyjnej, objętość obszaru napromienianego, rodzaj tkanki napromienianej, rodzaj i energia stosowanego promieniowania, wielkość dawki całkowitej (pochłoniętej) i czas w jakim dawka została podana (pochłonięta), wrażliwości komórek napromienianych, stężenia tlenu i wody w tkankach napromienianych. Istotne są również osobnicze, genetyczne cechy organizmu, w tym szybkość napraw uszkodzeń popromiennych.

Skutki działania promieniowania jonizującego rozpoczynają się chwili poddania organizmu działaniu tego promieniowania. Promieniowanie może działać w sposób bezpośredni lub pośredni. Bezpośrednie działanie (tzw. efekt tarczy) odbywa się przez uszkodzenie krytycznych cząsteczek i struktur w komórce (np. DNA, błona jądrowa, błona komórkowa) przez elektron powstały w wyniku pochłonięcia energii promieniowania fotonowego lub cząsteczkowego. Pośrednie działanie odbywa się z udziałem cząsteczek wody, które w wyniku działania promieniowania ulegają radiolizie, a powstałe w wyniku tego wolne rodniki i wolne elektrony, uszkadzają struktury wewnętrzne komórki. Prawdopodobieństwo bezpośredniego efektu jest na poziomie 25%. Ponieważ komórka w ponad 70% składa się z wody, to prawdopodobieństwo zajścia mechanizmu pośredniego jest o wiele większe. Przyjmuje się, że wynosi 75%.

W kolejnych sekundach, minutach, godzinach i dniach zachodzą przemiany biochemiczne naruszające homeostazę komórki. Niszczono są istniejące wiązania chemiczne, zahamowana zostaje synteza ATP, uszkadzane zostają cząsteczki budulcowe i enzymatyczne komórki oraz DNA. Komórka próbuje się bronić przed skutkami popromiennymi, włączając wewnątrzkomórkowe systemy naprawcze, neutralizując wolne rodniki. Z badań *in vitro* wiadomo, że minimalny czas potrzebny na dokonanie przez komórkę napraw uszkodzeń wywołanych napromienieniem, konwencjonalną dawką 2 Gy, wynosi 6–8 godzin. W późniejszym

czasie następuje wzrost przepuszczalności błon komórkowych, utrwalone mutacje w materiale genetycznym, zmiany w syntezie białek wpływające na strukturę komórki/tkanki i jej funkcjonowanie metaboliczne, opóźnienie podziałów komórkowych. Uszkodzenia w DNA mogą mieć charakter letalny (śmiertelny dla komórki), subletalny (potencjalnie letalny, potencjalnie śmiertelny) lub nieletalny. W okresie wielu miesięcy i lat po napromienieniu można obserwować późne efekty napromienienia, takie jak przyspieszone starzenie się, karcynogeneza, skrócenie czasu życia, powstawanie wad wrodzonych, śmierć komórek.

Ważnym zagadnieniem jest promienioczułość (promieniowrażliwość) i promieniowyleczalność nowotworu. Mianem promienioczułości określamy wrażliwość komórki na promieniowanie jonizujące. Każda tkanka charakteryzuje się swoistą czułością, dlatego nie każdy nowotwór można skutecznie leczyć wykorzystując w leczeniu energię promieniowania jonizującego. W tych przypadkach skuteczność radioterapii jest często obserwowana dopiero przy podaniu bardzo wysokich dawek promieniowania, co jednocześnie niesie ze sobą wysokie ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia tkanek wkoło guza nowotworowego, które razem z guzem znajdują się w objętości napromienianej. Przykładem tkanki o niskiej promieniowrażliwości są prostata, tarczycza, czerniak skóry.

Czynnikami wpływającymi na promieniowrażliwość komórki są:

- rodzaj i właściwości komórek,
- zdolność do naprawy uszkodzeń wywołanych promieniowaniem jonizującym,
- faza cyklu komórkowego, w której znajdowała się komórka w czasie napromieniania,
- stopień utlenowania komórki i pośrednio związana z tym angiogeneza w guzie. Wraz ze wzrostem poziomu niedotlenienia komórek guza, rośnie frakcja przeżywających komórek po zadziałaniu na nie promieniowaniem. Komórki hipoksyczne są 3 krotnie bardziej odporne na działanie promieniowania niż komórki prawidłowo utlenowane,
- stopień uwodnienia komórki (zawartość wody w komórce, proces radiolizy).

Promieniowyleczalność, to możliwość wyleczenia nowotworu przez zastosowanie promieniowania jonizującego. Promieniowyleczalność jest uzależniona od wielu czynników. To, że dany nowotwór jest promienioczuły, nie oznacza jednocześnie, że będzie promieniowyleczalny. Do wyleczenia potrzebne jest podanie odpowiednio wysokiej dawki promieniowania, a nie zawsze jest to możliwe w sposób bezpieczny dla pozostałych tkanek organizmu. W codziennej praktyce klinicznej jednym z głównych problemów w skutecznym leczeniu radioterapią jest problem objętości i rodzaju tkanek, które są poddawane radioterapii i ich „odporności” na uszkodzenia popromienne.

Piśmiennictwo

1. Kordek R. (red.): Onkologia dla studentów i lekarzy. Dyczka J., Jassem J., Fijuth J. Radioterapia nowotworów. Wydawnictwo Medyczne Via Medica, Gdańsk, 2007.
2. Kietlińska Z.: Fizyczne i biologiczne podstawy radioterapii. Warszawa, 1981.
3. Łobodziec W.: Dozymetria promieniowania jonizującego w radioterapii. Wydawnictwo Uniwersytetu Śląskiego. Katowice, 1999.
4. Markowska J. (red.), Malicki J., Kornafel J.: Ginekologia onkologiczna. Tom 1. Podstawy fizyczne i radiobiologiczne radioterapii. Wydawnictwo Urban & Partner. Wrocław, 2006.

5. Ślosarek K.: Podstawy planowania leczenia w radioterapii. Polskie Towarzystwo Onkologiczne Oddział Śląski. Gliwice, 2007.
6. Kukołowicz P.F.: Charakterystyka wiązek terapeutycznych fotonów i elektronów. Kielce, 2001.
7. Morawska-Kaczyńska M., Kukołowicz P.F.: Podstawy fizyczne radioterapii wiązkami elektronowymi. Skrypt dla lekarzy radioterapeutów i fizyków pracujących w ośrodkach onkologicznych w radioterapii. Zakład Fizyki Medycznej Centrum Onkologii w Warszawie. Warszawa, 1995.
8. Piotrowski T.: Wybrane zagadnienia dotyczące planowania leczenia w radioterapii. Pracownia Planowania Leczenia, Zakład Fizyki Medycznej Wielkopolskie Centrum Onkologii. Poznań.
9. Gasińska A.: Biologiczne podstawy radioterapii. Podstawowe wiadomości o promieniowaniu jonizującym pochodzenia naturalnego i sztucznego. Akademia Górniczo-Hutnicza. Kraków, 2001.
10. Frączak M. (red.), Bujko K.: Chirurgia nowotworów. Radioterapia nowotworów złośliwych. Wydawnictwo alfa-medica press. Bielsko-Biała, 2003.
11. Krzakowski M. (red.), Meder J.: Onkologia kliniczna. Tom 1. Radioterapia nowotworów złośliwych. Wydawnictwo Borgis. Warszawa 2006.
12. Makarewicz R. (red., kier. naukowy): Podstawy fizyki medycznej. Planowanie radioterapii i brachyterapii. Kurs specjalizacyjny dla lekarzy radioterapeutów, Bydgoszcz, 2010. Wydawnictwo CMKP. Łódź, 2010.

IX. Planowanie teleterapii

dr n. med. Jolanta SZELACHOWSKA

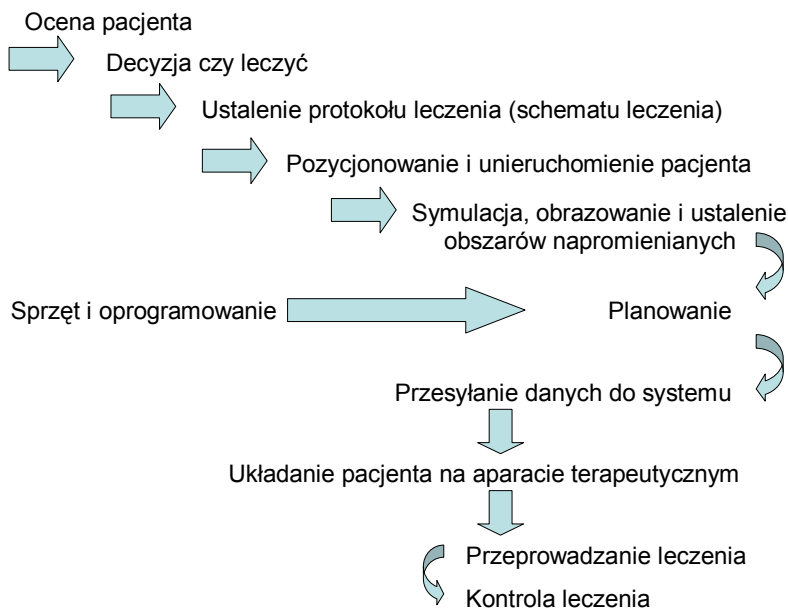
Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Teleterapia początkowo nazywana była rentgenoterapią i zawdzięczała swoją nazwę odkrywcy promieniowania X. Pierwsze zastosowanie promieniowania rentgenowskiego w medycynie nastąpiło tuż po jego odkryciu w 1895 roku. Rozwój rentgenodiagnostyki był naówczas bardzo dynamiczny, radioterapia stanowiła początkowo domenę radiologów. Jako nowoczesna dyscyplina kliniczna radioterapia zaczęła rozwijać się na początku lat 30. XX wieku. Prędkość, z jaką dokonywał się postęp w technice radioterapii w ówczesnym czasie może wydawać się niewielka z dzisiejszej perspektywy, gdy kolejne odkrycia techniczne są szybko wprowadzane do praktyki codziennej, jednakże wiedza i doświadczenie zgromadzone w tamtym okresie stanowią mocny fundament współczesnej radioterapii.

Niemożliwym jest porównanie strony technicznej rentgenoterapii i nowoczesnej teleterapii. Jeszcze w latach 60. XX stulecia w podręczniku onkologii w rozdziale zatytułowanym „Wskazania do rentgenoterapii w leczeniu raka” można przeczytać „Rentgenoterapia, dająca całkowite wyleczenie w przypadkach raka, jest postępowaniem bardzo śmiałym i ogromnie ryzykownym. Jest to postępowanie „wszystko lub nic” i można je nazwać rentgenoterapią radykalną, którą można porównać z drastycznymi zabiegami chirurgicznymi, ale różniącą się od nich swym charakterem zachowawczym.” W tym samym podręczniku autor zaznacza, że postęp związany z wprowadzeniem urządzeń kobaltowych i takich „pomysłowych urządzeń, jak: bolus, stożki o specjalnym kształcie, cyrkle pomiarowe, celowniki, ograniczniki promieni, wykrywacze dawek”, przynosi ograniczone korzyści z punktu widzenia osiągnięć klinicznych [1].

Wraz z postępem technicznym planowanie radioterapii stało się na tyle skomplikowane, iż wymaga obecnie pracy całego zespołu specjalistów. Przygotowanie planu leczenia staje się coraz bardziej czasochłonne i wymaga przeprowadzenia coraz większej ilości procedur przygotowawczych.

Ogólny schemat całego procesu radioterapii, czyli kolejności procedur przygotowawczych i terapeutycznych, przedstawia Ryc. 9.1 [2].



Ryc. 9.1. Schemat przygotowywania procesu radioterapii.

Wg J. Shafiq et al. Radiotherapy and Oncology 2009; 92; 15-21

Podstawowym celem radioterapii jest dostarczenie ściśle określonej dawki promieniowania na guz, z tak małym narażeniem tkanek zdrowych, jak to jest tylko możliwe.

Postępowanie takie powinno doprowadzić, przy akceptowalnym poziomie powikłań, do zniszczenia guza nowotworowego, poprawy jakości życia chorych lub jego wydłużenia.

Przed rozpoczęciem planowania radioterapii należy najpierw ustalić cel naszego leczenia i strategię postępowania.

Przed wszystkim należy ustalić typ nowotworu, jego lokalizację, stopień zaawansowania oraz obecność chorób współistniejących. Informacja dotycząca stanu ogólnego pacjenta i ocena jego spodziewanej tolerancji leczenia ma znaczenie kluczowe. Zdarza się, iż pacjent, nawet z nieznacznie zaawansowanym nowotworem, nie kwalifikuje się do leczenia radioterapią z uwagi na zły stan ogólny. Często do podjęcia decyzji radioterapeuty potrzebuje dodatkowych badań diagnostycznych (np. prób czynnościowych płuc przed radioterapią obszaru klatki piersiowej) oceniających wydolność narządów znajdujących się w obszarze napromieniania (tzw. narządów krytycznych). Niska wydolność i tolerancja narządów krytycznych ogranicza często możliwość podania wysokich dawek radioterapii lub całkowicie dyskwalifikuje pacjenta od jakiejkolwiek formy radioterapii.

Pierwszą decyzją podejmowaną przez radioterapeutę jest kwalifikacja chorego do leczenia i wybór rodzaju radioterapii: radykalna, paliatywna czy też objawowa.

Zupełnie inne postępowanie będzie wdrożone w przypadku leczenia radykalnego. Radioterapia radykalna zakłada wyleczenie pacjenta, niezależnie od tego, jakie jest tego prawdopodobieństwo i jak zaawansowana jest choroba nowotworowa. W tej sytuacji dąży się do podania jak najwyższej dawki radioterapii, gwarantującej największe prawdopodobieństwo wyleczenia. Jednocześnie stara się w jak największym stopniu ograniczyć toksyczność leczenia, dążąc do

podania jak najniższych dawek na tkanki zdrowe. Obszar planowanego napromieniania zawiera zwykle nie tylko widoczny w badaniach obrazowych guz, ale również obszar tkanek zdrowych, w których z dużym prawdopodobieństwem znajdują się komórki nowotworowe.

Radioterapia paliatywna zakłada, że nie ma możliwości wyleczenia pacjenta (czy to z powodu zaawansowania nowotworu, czy też złego stanu chorego). Celem leczenia paliatywnego jest poprawa stanu pacjenta i ewentualne wydłużenie jego życia. W tym wypadku planowany obszar napromieniania często obejmuje sam guz, bez marginesów obejmujących ewentualne szerzenie się mikroskopowe nowotworu (obszary do leczenia elektywnego). Postępowanie takie pozwala poprawić tolerancję leczenia i zmniejszyć ryzyko powikłań. Często celem radioterapii paliatywnej jest samo ognisko przerzutowe, zwłaszcza gdy jest ono główną przyczyną dolegliwości pacjenta lub stanowi zagrożenie dla jego życia. Gdy spodziewany okres przeżycia pacjenta jest krótki (krótszy niż czas, w którym dochodzi do ujawnienia się późnych odczynów popromiennych) zastosowanie wysokich dawek frakcyjnych nie budzi większych zastrzeżeń. Pozwala to zarówno skrócić czas leczenia, jak i czas spędzony w szpitalu, co istotnie wpływa na poprawę jakości życia pacjentów.

Po podjęciu decyzji o napromienianiu chorego należy wykonać pewne procedury, które pomogą dokładnie zlokalizować guz i określić położenie tkanek zdrowych ograniczających możliwość podania wysokiej dawki (Ryc. 9.2, 9.3).



Ryc. 9.2. Położenie guza względem tkanek zdrowych. Kolor pomarańczowy – guz (obszar GTV); Kolor czerwony – regionalne węzły chłonne (obszar CTV); Kolor niebieski – odbytnica; Kolor łososiowy – pęcherz moczowy. Przygotował M. Raczkowski.



Rys. 9.3. Lokalizacja obszarów tarczowych względem narządów zdrowych u pacjentki po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym. Widoczne narządy zdrowe i obszary CTV i PTV. Kolor czerwony – obszar CTV – cała pierś wyznaczona do napromieniania w pierwszym etapie leczenia; kolor łososiowy – obszar łoża po guzie z marginesem zdrowych tkanek – obszar PTV w drugim etapie leczenia; kolor fioletowy – łoża po guzie; kolor niebieski – płuco. Przygotował M. Raczkowski.

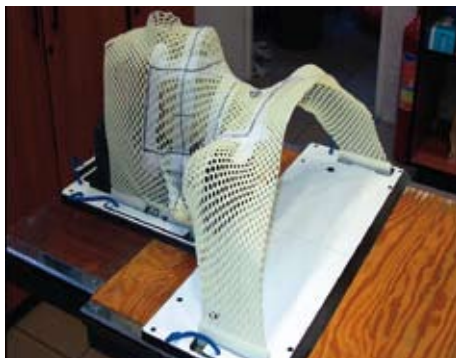
Do tego celu konieczna jest dobra znajomość biologii nowotworu, która pozwala na zaplanowanie i przeprowadzenie niezbędnych badań z wykorzystaniem technik obrazowych, endoskopowych i innych procedur medycznych. Po zapoznaniu się z ich wynikami lekarz powinien dysponować wiedzą umożliwiającą ustalenie schematu radioterapii.

Kolejnym krokiem jest wizyta w modelarni. Podstawą do przeprowadzenia dobrej radioterapii jest odtwarzalność ułożenia pacjenta przez jego unieruchomienie. Jest to konieczne, w celu zminimalizowania różnic w ułożeniu pacjenta między kolejnymi frakcjami radioterapii. Dlatego dla każdego chorego dobierany jest system unieruchomienia optymalny w danej sytuacji klinicznej (Ryc. 9.4).

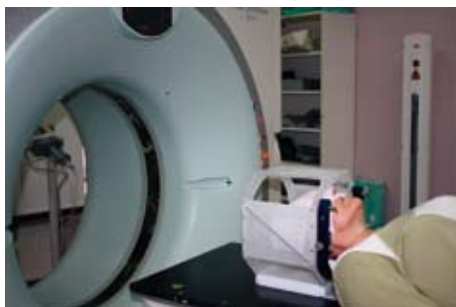
Do tego celu wykonywane są indywidualne maski oraz specjalne systemy unieruchomień (podpórki, zestawy podkładek, specjalne łóżka z zastygającą pianą dostosowaną do ułożenia ciała pacjenta, czy też materace unieruchamiające pacjenta w wybranej pozycji) (Ryc. 9.5). Dopiero gdy możliwość poruszania się pacjenta jest zminimalizowana, można przeprowadzić lokalizację guza i narządów krytycznych względem siebie [3].

Dodatkowo konieczne jest zastosowanie specjalnych oznaczeń umożliwiających odtwarzanie położenia pacjenta względem sprzętu i odpowiednie centrowanie wejść wiązek promieniowania. Do tego celu służą głównie znaczniki na ciele pacjenta – najczęściej są to tatuaże wykonywane na skórze i oznaczenia odnotowywane na zastosowanych unieruchomieniach.

Następnym etapem planowania jest obrazowanie, wyznaczanie obszarów, które mają być napromienione i symulacja leczenia. W większości przypadków proces ten rozpoczynany jest



Ryc. 9.4. Maska orfitywa stosowana przy radioterapii obszaru głowy i szyi, z oznaczeniami umożliwiającymi odtworzenie położenia pacjenta na aparacie terapeutycznym.



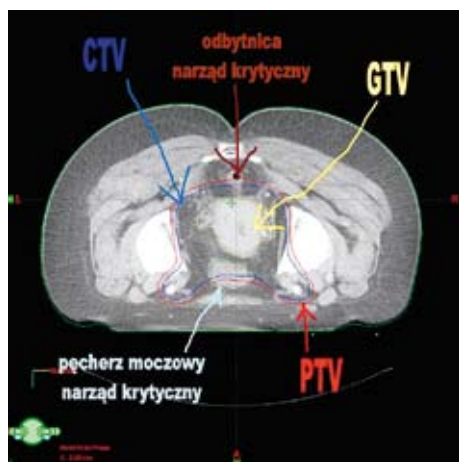
Ryc. 9.5. Pacjent w pomieszczeniu tomografii komputerowej, w trakcie planowania radioterapii stereotaktycznej. Zastosowany system BrainLAB Mask.

od ułożenia pacjenta na stole symulatora rentgenowskiego z zastosowaniem wcześniej wybranego unieruchomienia. Symulator rtg służy do planowania obszarów do napromieniania i umożliwia określenie geometrii stosowanych wiązek. Jest to podstawowe urządzenie, które odtwarza warunki z aparatu terapeutycznego. Podczas jego pracy można oglądać obrazy rentgenowskie okolicy znajdującej się pod głowicą symulatora, wyznaczać granice pól i – po zastosowaniu różnych znaczników (np. markerów metalowych) lub po podaniu kontrastu – lokalizować różne struktury anatomiczne lub guz nowotworowy.

Niezależnie od tego czy radioterapia ma być planowana dwuwymiarowo (2D), czy też trójwymiarowo (3D), konieczne jest wyznaczenie obszarów do planowania. Dokonuje się tego zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi ICRU (*The International Commission on Radiation Units and Measurements*) [4]. Wytyczne te ujednolicają i precyzyjnie definiują struktury znajdujące się w polu radioterapii.

Pierwszym z pojęć, określonych w raporcie ICRU, jest obszar GTV – *gross tumor volume*. Jest to obszar litego guza, który wyznacza się na podstawie przeprowadzonych badań przedmiotowych, obrazowych i endoskopowych. Kolejnym zdefiniowanym obszarem jest CTV – *clinical tumor volume*. Jest to obszar subklinicznego zasięgu guza, czyli obszar, w którym nie ma ewidentnej zmiany nowotworowej, ale obarczony jest wysokim prawdopodobieństwem występowania komórek nowotworowych i mikronacieków raka, które nie uwidoczniły się w badaniach obrazowych. Do prawidłowego wyznaczenia tego obszaru konieczna jest znajomość biologii nowotworów i anatomii, co pomaga ustalić naturalne drogi szerzenia się nowotworu i bariery anatomiczne powstrzymujące jego ekspansję. W przypadkach pooperacyjnej radioterapii zwykle nie ustalamy obszaru GTV (chyba że, byłyby to zmiany resztkowe guza po operacji typu R2), tylko obszar CTV, którym jest zwykle łoża pooperacyjna i ewentualnie regionalny spływ chłonny.

Kolejnym obszarem wyznaczanym przez radioterapeutę jest PTV – *planning target volume*, czyli planowany obszar napromieniania. Powstaje on przez założenie odpowiedniego marginesu wokół CTV. Margines ten musi uwzględniać ruchomość własną pacjenta i narządów napromienianych oraz potencjalny błąd ułożenia chorego pod aparatem terapeutycznym (Rys. 9.6).



Rys. 9.6. Podstawowe pojęcia stosowane w radioterapii i zdefiniowane przez ICRU (*The International Commission on Radiation Units and Measurements*). GTV – *gross tumor volume* – obszar litego guza, CTV – *clinical tumor volume* – obszar subklinicznego zasięgu guza, PTV – *planning target volume* – planowany obszar napromieniania.

Kolejnym pojęciem jest obszar leczony (*treated volume*). Objętość ta jest zwykle większa od PTV, powiększona o objętość tkanek zdrowych, które znajdują się w obszarze wysokiej dawki – aby w obszarze PTV uzyskać jednorodną wysoką dawkę terapeutyczną, otaczający je obszar musi zazwyczaj znaleźć się w obszarze niż objętym.

Istotne znaczenie ma również obszar napromieniany (*irradiated volume*), czyli obszar tkanek które otrzymują dawkę promieniowania. Obszary te mają szczególne znaczenie kliniczne, gdyż z ich wielkością związane jest ryzyko powikłań. W obszarze tym znajdują się zdrowe tkanki i narządy sąsiadujące z guzem.

Przy planowaniu leczenia dąży się do tego, aby obszar leczony był jak najbardziej zbliżony kształtem i wielkością do PTV, a obszar napromieniany był jak najmniejszy i objęty jak najniższą izodozą. Wielkość tych obszarów, zależy między innymi od sposobu planowania radioterapii (przy 2D jest większy, niż w 3D) oraz od techniki radioterapii (IMRT zmniejsza ten obszar w porównaniu z konwencjonalną konformalną radioterapią). Dążenie do ograniczenia tych obszarów jest głównym motorem postępu współczesnej radioterapii.

W sytuacji, gdy zdecydowaliśmy się na dwuwymiarowe (2D) planowanie radioterapii, obszar do napromieniania wyznaczany jest najczęściej na symulatorze, gdzie przy określaniu obszarów i pól napromieniania kierujemy się anatomią części kostnych (Ryc. 9.7).

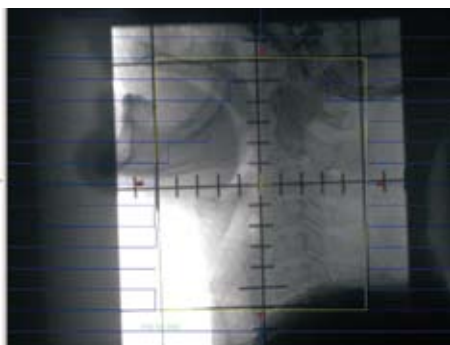
Następnym etapem w planowaniu 2D jest wybór techniki napromieniania, czyli określenie ilości i kierunków wejścia wiązek promieniowania.

W celu ograniczenia objętości zdrowych tkanek w obszarze napromienianym (*treated volume* i *irradiated volume*), dobierane są indywidualne osłony wylewane ze stopu Wooda lub kształtowane przy pomocy listków kolimatora (MLC) (Rys 9.8).

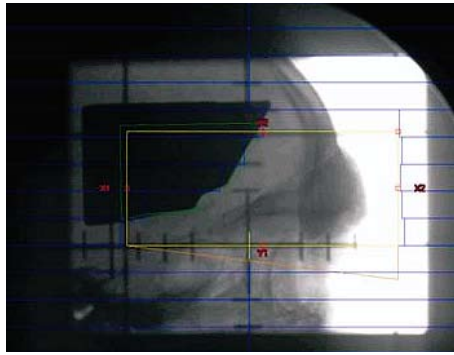
Podstawową metodą wykorzystywaną przy planowaniu 3D jest tomografia komputerowa. Główną ideą radioterapii konformalnej jest dostosowanie przestrzennego rozkładu dawki do kształtu i położenia guza (we wszystkich 3 kierunkach), z równoczesnym ograniczeniem dawki w zdrowych narządach. Daje to możliwość ograniczenia objętości tkanek otrzymujących wysoką dawkę.

Postępowanie przy planowaniu radioterapii konformalnej jest początkowo takie samo, jak w przypadku planowania 2D, czyli:

1. Poznanie wielkości i położenia guza, decyzja terapeutyczna;
2. Zapewnienie odpowiedniego unieruchomienia pacjenta;
3. Wykonanie zaznaczeń.



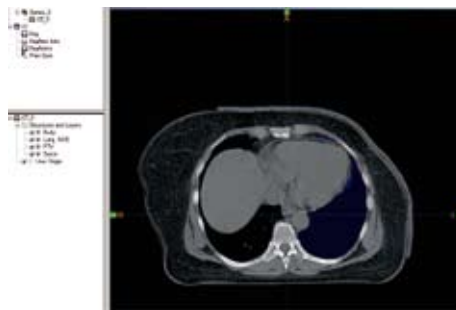
Ryc. 9.7. Obraz z symulatora umożliwia wyznaczenia planowanego obszaru napromieniania na podstawie części kostnych. Widoczne wysunięte listki kolimatora, służące do kształtowania pola napromienianego.



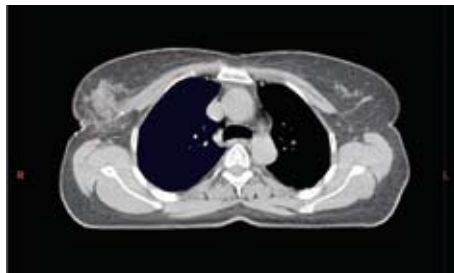
Rys. 9.8. Osłony ze stopu Wooda, widoczne pod głowicą symulatora.

Następnym krokiem jest wykonanie tomografii komputerowej do celów planowania radioterapii. Badanie to wykonuje się z metalowymi znacznikami przyklejonymi w ustalonych miejscach.

Na obrazach z tomografii komputerowej, lekarz wyznacza obszary guza (GTV), subklinicznego zasięgu nowotworu (CTV) i obszaru planowanego leczenia (PTV). Jak również lokalizuje narządy krytyczne (Ryc. 9.9, 9.10).



Ryc. 9.9. Przykład planowania pooperacyjnej radioterapii u pacjentki z rozpoznaniem raka piersi. Pacjentka po mastektomii w wysokim ryzykiem wznowy w skórze klatki piersiowej, na powierzchni skóry znajduje się bolus (kolor niebieski) w celu przesunięcia maksimum dawki w kierunku skóry. Kolorem czerwonym oznaczono CTV (*clinical target volume*), kolorem pomarańczowym serce i na niebiesko zaznaczono płuco lewe. Przygotował M. Raczkowski.



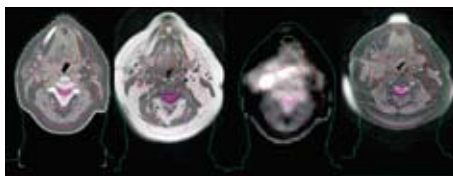
Rys. 9.10. Obraz z tomografii komputerowej wykonanej do celów planowania radioterapii u pacjentki po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym. Widoczne okonturowane narządy zdrowe i obszary CTV i PTV. Kolor czerwony – obszar CTV – cała pierś wyznaczona do napromieniania w pierwszym etapie leczenia; kolor lososiowy – obszar łoża po guzie z marginesem zdrowych tkanek – obszar PTV w drugim etapie leczenia; kolor fioletowy – łoża po guzie; kolor niebieski – płuco. Przygotował M. Raczkowski.

W sytuacji gdy tomografia komputerowa nie zapewnia odpowiedniego obrazowania guza, stosowana jest fuzja obrazów TK z MRI (Ryc. 9.11).

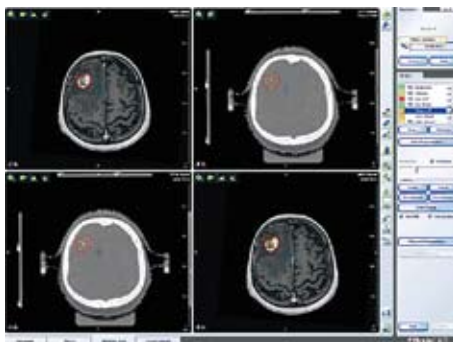
Jest to możliwe, gdyż współczesne systemy planowania uwzględniają nie tylko informację z wykonanego badania CT, ale również wykorzystują informacje z takich badań, jak MRI, PET/CT, funkcjonalny MRI i umożliwiają fuzję obrazów z tych badań z obrazami tomografii lokalizacyjnej (Ryc. 9.12).

W początkach rozwoju radioterapii rozkład dawki w obszarze napromienianym rysowano ręcznie przy użyciu tablic izodozowych, następnie pojawiły się w użyciu pierwsze komputery o ograniczonych jeszcze możliwościach obliczeniowych. W ciągu ostatnich lat ogromny postęp technologii umożliwił powszechne stosowanie radioterapii konformalnej – w tym wypadku algorytmy obliczeniowe doskonałych już komputerów opierają się na informacjach pochodzących z tomografii komputerowej. Pozwala to uwzględnić różnice w gęstości tkanek, które mają wpływ na rzeczywisty rozkład dawki w obszarze napromienianym.

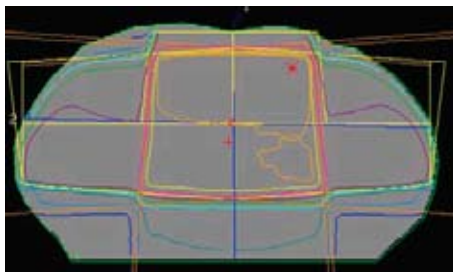
Jedną z wad planowania 2D jest nieuwzględnienie przez algorytmy obliczeniowe różnic w gęstości tkanek i traktowanie całej napromienianej objętości jako jednorodnej tkanki o gęstości wody (Ryc. 9.13).



Rys. 9.11. Wykorzystanie obrazów MRI, TK i PET do zlokalizowania obszarów PTV, CTV i narządów krytycznych. Przygotował M. Raczkowski.



Ryc. 9.12. Fuzja obrazów TK i MRI – planowanie radioterapii stereotaktycznej guza mózgu. Przygotowała M. Janiszewska.



Ryc. 9.13. Rozkład dawek przy planowaniu 2D (nie uwzględnia różnic w gęstości tkanek).

Radioterapia 3D ma tę przewagę nad radioterapią 2D, iż pozwala przewidzieć dawkę w każdym punkcie napromnianego obszaru tkanek. Cechuje ją większa dokładność planowania, co zmniejsza ryzyko ominięcia części guza i podania nań zbyt niskiej dawki. Pozwala też na ograniczenie dawki podawanej na zdrowe tkanki, a równocześnie umożliwia podwyższenie dawki na guz, przez co zwiększa się prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia guza [5-7].

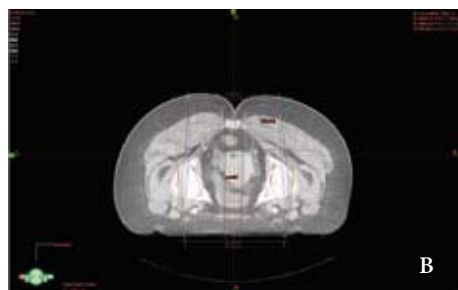
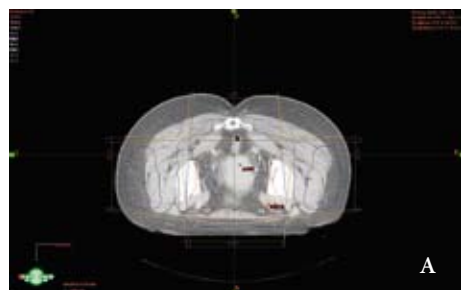
Skomputeryzowane systemy planowania dokonują na podstawie obrazów z tomografii komputerowej trójwymiarowej rekonstrukcji anatomii pacjenta i obliczają najkorzystniejszy rozkład dawki w planowanym obszarze, co pozwala ustalić kształt i intensywność stosowanych wiązek promieniowania.

Technika polegająca na wykorzystaniu wielu wiązek promieniowania przecinających się w obszarze PTV pozwala dostarczyć wysoką dawkę na guz, z częściowym zaoszczędzeniem okolicznych tkanek zdrowych.

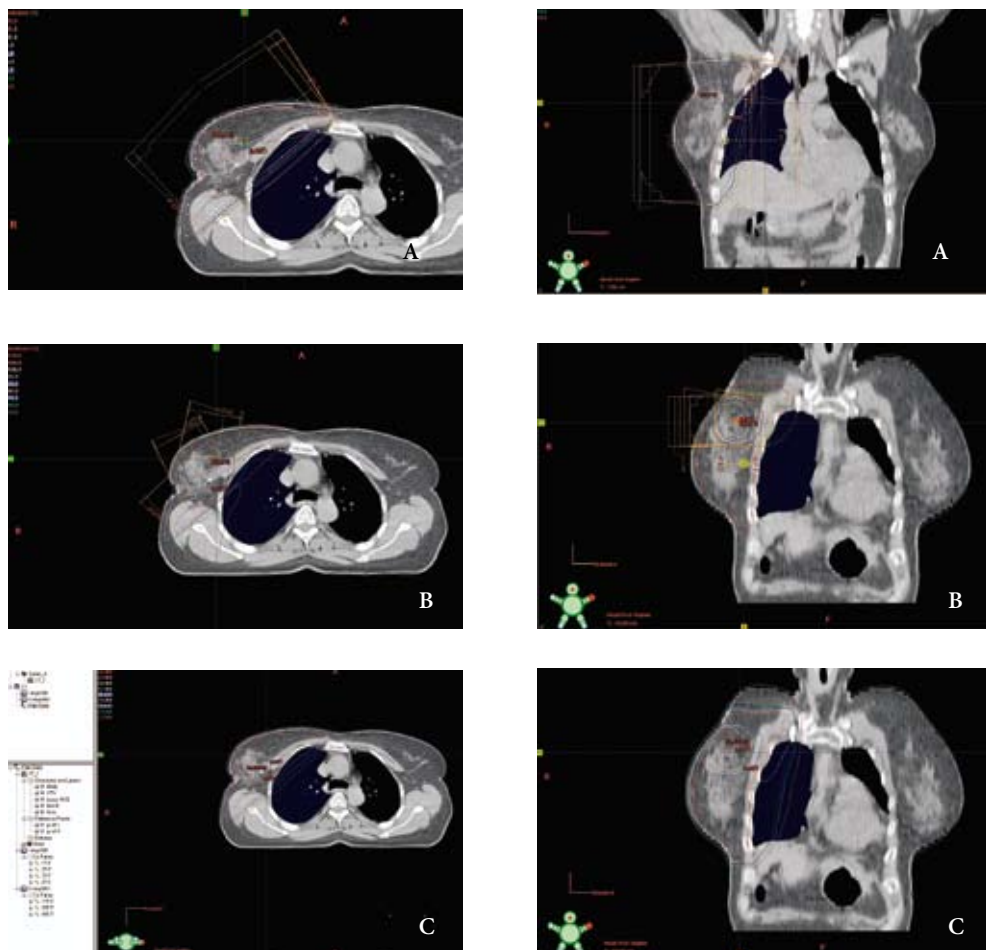
Wybór właściwego planu leczenia dokonywany jest na podstawie analizy rozkładu dawek w guzie nowotworowym i narządach krytycznych, uczestniczy w tym zarówno lekarz, jak i fizyk (Ryc. 9.14-16).



Ryc. 9.14. Planowanie radioterapii 3D – opartej o badania obrazowe tomografii komputerowej. Wyznaczone obszary tarczowe i położenie narządów krytycznych (zdrowych tkanek w obszarze napromnianym). Przygotowany plan leczenia, z rozkładem dawek w obszarze guza i narządów krytycznych. Przygotował M. Raczkowski.



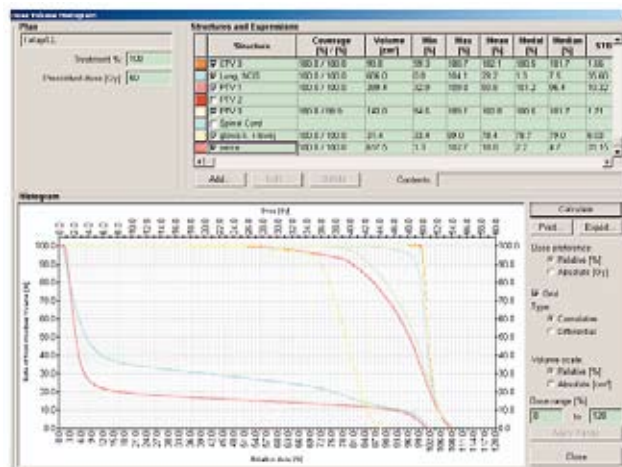
Ryc. 9.15. Planowanie radioterapii 3D – Przygotowany plan leczenia, z rozkładem dawek w obszarze guza i narządów krytycznych. Radioterapia w 2 etapach, po pierwszym etapie (A), w którym cały obszar PTV był napromniany jednorodną dawką, w drugim etapie (B) osłona pęcherza i odbytnicy – przed zaplanowaną brachyterapią. Przygotował M. Raczkowski.



Ryc. 9.16. Planowanie radioterapii 3D – Przygotowany plan leczenia, z rozkładem dawek w obszarze guza i narządów krytycznych u pacjentki po oszczędzającym leczeniu raka piersi. Przygotował M. Raczkowski. A – pierwszy etap leczenia, rozkład dawek przy napromienianiu całej piersi. B – drugi etap leczenia, rozkład dawek w trakcie napromieniania łoży po guzie z marginesem tkanek zdrowych – boost. C – suma dawek z obydwu etapów.

Zwykle oceniany jest histogram, czyli rozkład dawek w objętości napromienianych tkanek (Rys. 9.17). Na jego podstawie można odczytać czy obszar PTV pokryty jest jednorodną dawką, czyli zawartą w przedziale 95%-107% przepisanej dawki. Przedział dawek w obszarze planowanego leczenia jest określony w raporcie ICRU [8]. Na podstawie histogramu sprawdza się, jaką dawkę otrzymują narządy krytyczne i jaka ich objętość znajduje się w obszarze wysokich dawek. Pomaga to ocenić ryzyko powikłań wynikających z zastosowania danego planu leczenia i szanse na zniszczenie guza [9,10].

W zakładzie fizyki przygotowanych jest zwykle kilka alternatywnych wersji napromieniania – porównując histogramy można do realizacji wybrać lepszy plan leczenia. Po dokonaniu wyboru plan leczenia jest sprawdzany na symulatorze, pod kątem jego realizacji technicznej



Ryc. 9.17. Histogram – rozkład dawek w objętości napromienianych struktur.

– zdarza się, że może to spowodować jego modyfikację. W następnym etapie (p. Ryc.1), dane pacjenta są przesyłane z systemu planowania na aparaty terapeutyczne.

Zapewnienie odpowiedniej jakości i bezpieczeństwa radioterapii wymaga weryfikacji realizacji planu leczenia na aparacie terapeutycznym. W tym celu przed rozpoczęciem napromieniania, po ułożeniu pacjenta na stole terapeutycznym, wykonuje się zdjęcia portalowe i porównuje z obrazami otrzymanymi w trakcie planowania (w przypadku planowania 2D są to zdjęcia z symulatora, przy planowaniu 3D mogą to być obrazy tomografii komputerowej). Odnutowywane są wszelkie zmiany w ułożeniu pacjenta i – jeśli istnieją znaczne rozbieżności – są korygowane tak, aby zmniejszyć ryzyko przesunięcia obszarów poddawanych radioterapii względem zaplanowanych (Ryc. 9.18).

Wszystkie współczesne przyspieszacze liniowe są wyposażone w komputerowy system kontroli, monitoringu i odbioru informacji zwrotnych. Nie tylko wykorzystywany jest do weryfikacji ułożenia pacjenta na aparacie, ale przede wszystkim zapewnia wysoką stabilność i odtwierzalność wytwarzanej wiązki promieniowania. Wiązki te wymagają jednak odpowiednich osłon, aby były dostosowane do kształtu napromienianego obszaru. Współczesne aparaty terapeutyczne posiadają sterowane przez komputer kolimatory wielolistkowe (MLC). Kolimatory wielolistkowe nie tylko dostosowują kształt wiązki promieniowania do targetu (kształtu obszaru leczonego), ale również umożliwiają modulację intensywności wiązki promieniowania, co umożliwia stosowanie techniki IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*) (Ryc. 9.19).

Jest to technika, która rozwinęła się w ostatnich kilkunastu latach. Umożliwia ona wytwarzanie niejednorodnego rozkładu dawki przez każdą z licznych wiązek promieniowania. Dawki pochodzące z tych wiązek sumują się w obszarze napromienianym, prowadząc do optymalnego rozkładu izodoz (dawki), który znacznie dokładniej dostosowuje się do kształtu obszaru docelowego (PTV). Istnieją dwie podstawowe techniki IMRT, jedna to technika *step and shoot*, a druga (bardziej rozpowszechniona w Polsce), to *sliding window*. Ta ostatnia technika jest możliwa do przeprowadzenia, gdyż współczesne przyspieszacze wyposażone są w kontrolowane przez komputer kolimatory wielolistkowe, które mogą przesuwac się



Ryc. 9.18. Pacjent ułożony na stole terapeutycznym. Widoczne unieruchomienie pacjenta – maska orfityowa. Pod stołem wprowadzony element systemu portal imaging, przygotowanie do weryfikacji prawidłowego ułożenia pacjenta. Wykonała M. Janiszewska.



Ryc. 9.19. Spojrzenie w głąb głowicy przyspieszacza – widoczny wielolistkowy kolimator MLC (*multi leaf kolimator*) – kontrolowany komputerowo system wysuwających się listków kształtujących pole napromieniane – podstawa techniki IMRT w systemie Variana.

w trakcie ekspozycji (sliding window), prowadząc do niejednorodnego rozkładu dawki. Celem IMRT jest podwyższenie dawki podawanej na guz, z ostrym spadkiem dawki na granicy między nim a otaczającymi go tkankami. Prowadzi to do zmniejszenia obszaru leczonego (*treated volume*). Możliwość podania wyższej dawki prowadzi do poprawy wyleczeń miejscowych [11-13]. Równoczesne zmniejszenie objętości tkanek zdrowych w obszarze wysokiej dawki prowadzi do zmniejszenia ilości i ciężkości powikłań leczenia [14].

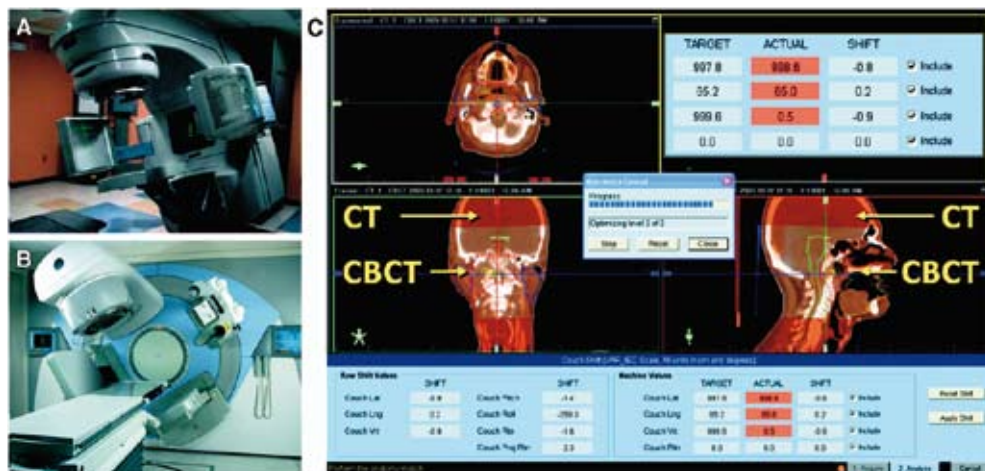
Technika IMRT wykorzystuje zwiększoną liczbę wiązek promieniowania, co umożliwia większe dopasowanie obszaru wysokiej dawki do kształtu guza. Jednocześnie, zwiększona

liczba wiązek powoduje, że obszar zdrowych tkanek napromienianych niskimi dawkami znacznie zwiększa się. Jak dotąd, nie wiadomo jeszcze, jaki to ma wpływ na rozwój wtórnych nowotworów [15].

Planowanie IMRT jest podobne do planowania radioterapii 3D. Różnica polega na zastosowaniu innego programu obliczeniowego, tzw. odwrotnego planowania. W tej sytuacji przed przygotowaniem planu leczenia ustalana jest pożądana dawka w obszarze PTV i w sąsiadujących z nim narządach krytycznych, a komputer określa parametry fizyczne ustalonych wiązek promieniowania.

Oszczędzenie tkanek zdrowych wynikające z ostrego gradientu dawki między obszarem tarczowym a tkankami zdrowymi wiąże się z pewnym problemem. Jeśli między kolejnymi frakcjami pojawiają się różnice w ułożeniu pacjenta lub położeniu narządów krytycznych i guza względem siebie, może zdarzyć się, że część guza znajdzie się poza obszarem wysokiej dawki, a w jego miejsce napromienione zostaną otaczające go zdrowe tkanki. Sytuacja taka może prowadzić do spadku prawdopodobieństwa wyleczenia z równoczesnym wzrostem ryzyka poważnych powikłań. Dlatego w przypadku techniki IMRT, zarówno unieruchomienie pacjenta, jak i weryfikacja jego ułożenia na aparacie terapeutycznym są kluczowe. Należy pamiętać, że istnieje duże ryzyko niedodawkowania guza przy jego ruchomości. Dlatego konieczna jest stała kontrola realizacji planu leczenia.

Kolejną techniką napromieniania jest IGRT (*Image Guided Radiation Therapy*). Umożliwia ona dostosowanie położenia wiązek RT do rzeczywistej lokalizacji guza i eskalacji dawki w jego obrębie. W tej technice po ułożeniu pacjenta na stole terapeutycznym dodatkowo weryfikuje się położenie guza i narządów krytycznych poprzez lokalizację anatomicznych struktur (wykorzystując do tego usg, zdjęcia rtg, obrazy CT, zdjęcia portalowe i urządzenia na promieniowanie podczerwone) lub wprowadzonych do ciała pacjenta znaczników [16]. Natychmiastowa analiza tych badań z porównaniem ich względem obrazu zarejestrowanego na etapie planowania umożliwia skorygowanie ułożenia pacjenta przed ekspozycją (Ryc. 9.20).



Ryc. 9.20. A) akcelerator firmy Varian z systemem OBI On-Board Imaging system; B) akcelerator firmy Electa; C) oprogramowanie f. Varian do weryfikacji pozycji pacjenta

Wg Balter, J. M. et al. *J Clin Oncol*; 25:931-937 2007

Piśmiennictwo

1. del Regato J.A., Akerman L.V. Nowotwory. Rozpoznanie, leczenie i rokowanie, Warszawa 1967 Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich.
2. Shafiq J., Barton M., Noble D., Lemer C., Donaldson L.J. An international review of patient safety measures in radiotherapy practice. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92; 15-21.
3. Mageras G.S., guest ed., Tepper J.E., ed. Management of target localization uncertainties in external-beam therapy. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:133.
4. The International Commission on Radiation Units and Measurements.
5. Zietman A.L., DeSilvio M.L., Slater J.D., et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233.
6. Peeters S.T.H., Heemsbergen W.D., Koper P.C.M., et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990.
7. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097.
8. ICRU Report No 50: Prescribing, Recording and Reporting Proton Beam Therapy. ICRU, Bethesda 1993.
9. Ten Haken R.K., guest ed., Tepper J.E., ed. Partial Organ Irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2001;11:181.
10. Emami B., Lyman J., Brown A., et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109.
11. Symon Z., Griffith K.A., McLaughlin P.W., et al. Dose escalation for localized prostate cancer: substantial benefit observed with 3D conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:384.
12. Kong F.-M., Ten Haken R.K., Schipper M.J., et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:324.
13. Ben-Josef E., Normolle D., Ensminger W.D., et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:8739.
14. Feng M., Eisbruch A. Future issues in highly conformal radiotherapy for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1009.
15. Hall E.J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1.
16. Antonuk L.E. Electronic portal imaging devices: a review and historical perspective of contemporary technologies and research. *Phys Med Biol* 2002;47:R31.

X. Zasady brachyterapii LDR, MDR, HDR, PDR

dr n. med. Małgorzata RUSIECKA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Radioterapia jest jedną z głównych metod leczenia nowotworów a sposobami jej oddziaływania są teleterapia – napromienianie wiązkami zewnętrznymi – i brachyterapia. Brachyterapia jest narzędziem radioterapii – metody terapeutycznej polegającej na niszczeniu patologicznych komórek przy użyciu energii jonizującej. Wyjątkowość tej metody polega na zastosowaniu źródła energii jonizującej bezpośrednio w objętości leczonej. W dalszej części rozdziału nosić będzie ona nazwę objętości targetowej – docelowej, lub krócej **TARGETU**.

Źródłem energii jonizującej jest **izotop** promieniotwórczy, umieszczony w odpowiednim **APLIKATORZE**. Aplikator to przedmiot dostosowany kształtem do targetu, o dokładnie znanej i opisanej geometrii.

Brachyterapia obejmuje wiedzę z zakresu fizyki promieniowania, a w szczególności wiedzę o zachodzących przemianach w izotopach promieniotwórczych oraz wiadomości z zakresu radiobiologii – dziedziny wiedzy opisującej skutki działania promieniowania na organizmy żywe i badającej mechanizmy tego działania.



Ryc. 10.1. Aplikatory używane w brachyterapii nowotworów narządu płciowego kobiety.

Leczenie przy użyciu różnych izotopów promieniotwórczych należy rozpatrywać pod kątem różnej przydatności w klinice nowotworów i w klinice schorzeń naczyniowych.

Poza tym wskazania do brachyterapii dotyczą:

Chorób układu krążenia

1. stenozы „de novo”, restenozы tętnic obwodowych;
2. stenozы „de novo” oraz restenozы tętnic wieńcowych;
2. leczenia keloidu, choroby Rendu-Oslera;
3. leczenia nadczynności tarczycy;
4. leczenia czerwienicy prawdziwej, trombocytozy;
5. leczenia chorób gałki ocznej – profilaktyki rozrostu naczyń po transplantacji rogówki;
6. uzupełniająco po usunięciu pterygium – skrzydlika.

Początek brachyterapii przypada na koniec XIX wieku i zbiega się z odkryciem promieniowania X przez Wilhelma Roentgena w 1895 roku. Nieodmiennie głównym polem działania brachyterapii jest onkologia. Oczywiście, nie wszystkie nowotwory mogą być leczone tą metodą, a wskazania do brachyterapii onkologicznej to:

1. nowotwory promieniotwórcze i promieniouczalne;
2. zwykle nowotwory nabłonkowe;
3. nowotwory niskozaawansowane klinicznie;
4. wznovy po leczeniu chirurgicznym;
5. nieradykalne zabiegi chirurgiczne;
6. wznovy po teleterapii;
7. jako „boost” leczenia wiązkami zewnętrznymi;
8. nowotwory niedostępne dla chirurga.

W leczeniu w powyżej wymienionych sytuacjach zastosowanie znalazły niektóre izotopy promieniotwórcze, gdyż obszar objęty brachyterapią jest ściśle zdefiniowany i nierzadko bardzo mały.

Promieniotwórczość, to inaczej radioaktywność. Stanowi ona proces samoistnego przechodzenia nietrwałej postaci izotopu pierwiastka chemicznego w inny, na ogół, pierwiastek. W trakcie tej przemiany dochodzi do emisji promieniowania jonizującego. Jeśli przemianie promieniotwórczej ulega izotop radioaktywny występujący naturalnie w przyrodzie, mówimy o promieniotwórczości naturalnej. Jeśli źródłem promieniowania jest izotop uzyskany w wyniku reakcji jądrowej – mamy do czynienia z promieniotwórczością sztuczną.

Izotopy naturalne, to Ra-226, K-40, C-14, Th-232, Pb-210, Cs-137, Sr-90. Pierwszym izotopem zastosowanym w brachyterapii był Ra-226. Aplikacji dokonano wkrótce po jego odkryciu w 1898 r. przez Marię Skłodowską-Curie. Były to początki metody leczenia wywodzącej się z działania empirycznego. Aplikacji dokonywano ręcznie, nie znając dokładnie mechanizmów oddziaływania izotopu z komórką nowotworową, ani efektów wczesnych i późnych w tkankach zdrowych. Oczywiście nie było schematu stosowania radu w różnych jednostkach chorobowych, a także przyjętych zasad aplikacji w kosmetyce, a opis zmian poterapeutycznych odległych w czasie od okresu leczenia nie istniał. Minęło ponad 20 lat, zanim opracowano plan paryskiej, następnie sztokholmskiej i – na końcu – manchesterskiej metody aplikacji radowych w nowotworach ginekologicznych. Bardzo szybko stało się jasne, że poznanie me-

chanizmów biologicznych oddziaływania promieniowania jonizującego z materiążywioną ma podstawowe znaczenie dla efektów terapii i towarzyszącym im uszkodzeniom tkanek zdrowych. W tym czasie sukcesywnie rosło zainteresowanie, a więc też stosowanie energii jonizującej w onkologii i terapii przeciwbólowej. W 1946 roku Herman Muller otrzymał nagrodę Nobla za badania nad wpływem promieniowania rentgenowskiego na powstawanie mutacji, co już w latach 50. XX wieku zaowocowało powstaniem nowej dziedziny wiedzy, jaką jest **radiobiologia**.

Z punktu widzenia biologicznego głównym efektem oddziaływania energii jonizującej z organizmem żywym są zmiany zachodzące na każdym poziomie jego organizacji. U ich podstawy leży jonizacja, a ściślej elektroliza wody, w wyniku której powstają wolne rodniki.

Z punktu widzenia fizycznego materia żywiona stanowi ośrodek rozpraszający promieniowanie jonizujące. Ta część energii jonizującej, która jest bezpowrotnie zużyta w trakcie oddziaływania z tkanką, nazywana jest energią pochłoniętą a inaczej **dawką** = dozą pochłoniętą w trakcie procesu przechodzenia przez ośrodek rozpraszający.

Straty energii na drodze przechodzenia wiązki przez ośrodek rozpraszający opisuje liniowy przekaznik energii (*Linear Energy Transfer*, LET). Jest on najwyższy dla promieniowania cząsteczkowego i rentgenowskiego, które jest najszybciej deponowane w tkance, przez którą przechodzi. Najmniejszy LET mają szybkie fotony oraz jony II , co czyni je najbardziej przenikliwym rodzajem energii jonizującej.

W praktyce brachyterapii używane jest promieniowanie gamma oraz promieniowanie elektronowe. Inne rodzaje energii stanowią swoistą kontaminację z punktu rozpatrywanego oddziaływania. Nie ma znaczenia, czy mamy do czynienia z promieniotwórczością naturalną, czy sztuczną. Ważny jest rodzaj zastosowanego izotopu. W brachyterapii znalazły zastosowanie oprócz Ra-226, także Co-60 oraz – najczęściej Cs-137 i Ir-192.

Następnym pojęciem ściśle związanym z rozpadem promieniotwórczym jest **aktywność**. Jest to liczba przemian jądrowych w jednostce czasu lub inaczej – szybkość rozpadu jąder substancji promieniotwórczych. Jednostką aktywności w układzie SI jest bekerel – Bq.

$$1\text{Bq} = 1 \text{ rozpad} / 1 \text{ sekundę}$$

W praktyce używamy kilo-, mega-, giga-, tera-, bekereli

$$1 \text{ kilobekerel } 1 \text{ kBq} = 10^3 \text{ Bq}$$

$$1 \text{ megabekerel } 1 \text{ MBq} = 10^6 \text{ Bq}$$

$$1 \text{ gigabekerel } 1 \text{ GBq} = 10^9 \text{ Bq}$$

$$1 \text{ terabekerel } 1 \text{ TBq} = 10^{12} \text{ Bq}$$

Bardzo często w brachyterapii opisujemy aktywność źródła promieniotwórczego w jednostkach kiurach – 1 Ci. Początkowo uważano, że jest to liczba rozpadów jednego grama radu przypadająca na 1 sekundę. Obecnie wiadomo, że jest to $3,7 \times 10^{10}$ i rozpadów.

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ rozpad} / 1 \text{ sek.}$$

$$1 \text{ Bq} = 2,7 \times 10^{-11} \text{ Ci}$$

Oprócz aktywności izotop promieniotwórczy jest opisywany przez wielkość zwaną czasem połowicznego rozpadu. Nie wiemy, który i kiedy atom danego izotopu ulegnie rozpadowi, znamy jednak charakterystyczny dla danego izotopu czas, po którym połowa jego atomów ulegnie rozpadowi. Ten charakterystyczny dla izotopów czas nosi nazwę **okresu połowicznego zaniku** $T_{1/2}$

Prawo połowicznego rozpadu opisuje zależność:

$$N = N_0 \times e^{-\lambda t}$$

N – liczba atomów po czasie T

λ – stała rozpadu

T – podstawiamy $T_{1/2}$

N_0 – liczba atomów w chwili początkowej

Kolejną cechą charakteryzującą dany izotop jest **średni czas życia** τ *teta*. Jest to suma czasu życia wszystkich atomów, podzielona przez początkową ich liczbę

$$\tau = \frac{1}{\lambda}$$

$$\tau = \frac{T_{1/2}}{0,693}$$

W przeszłości aplikacje izotopów promieniotwórczych wykonywane były wyłącznie manualnie. Stosowano wtedy źródła o niskiej aktywności, a więc ekspozycja personelu medycznego w trakcie pojedynczej aplikacji była niewielka. Zdobyta wiedza w dziedzinie radiobiologii, zwłaszcza w odniesieniu do tkanek zdrowych, oraz wprowadzenie do terapii izotopów o wysokiej aktywności wymusiły ochronę radiologiczną pracującego personelu. Wprowadzono metodę aplikacji nazywaną *after loading*, co dosłownie tłumaczy się „po załadowaniu”, w której wszystkie manipulacje związane z wprowadzeniem izotopu do aplikatora wykonuje urządzenie mechaniczne sterowane cyfrowo. Położenie źródła w aplikatorze oraz usytuowanie samego aplikatora w obszarze leczonym mają podstawowe znaczenie dla sporządzenia rozkładu dawki pochłoniętej w targacie. Informacji takich dostarczają metody obrazowania dostępne w diagnostyce obrazowej: 3D/4D USG, CT, MR. Systemy planowania komputerowego pozwalają na względnie precyzyjne określenie dawki w wybranym bloku tkanek – objętości leczonej.

W leczonej tkance komórki nie są jednakowo wrażliwe na energię jonizującą – mogą znajdować się obok siebie struktury o budowie hierarchicznej (np. nabłonek) lub elastycznej (tkanka łączna, tkanki podporowe). Śmierć komórki jest zjawiskiem losowym. W trakcie napromieniania dochodzi do wielu „trafień”, ale prawdopodobieństwo ponownego trafienia w ten sam cel jest bardzo małe.

Stosowanie terapeutycznej energii jonizującej w dawce odpowiedniej dla zabicia komórek nowotworowych stało się możliwe dzięki **frakcjonowaniu dawki**. Ilość energii zastosowanej w czasie jednej frakcji może być niewielka – w tym zakresie nie działa promieniowanie o niskim LET. Dawka frakcyjna może być również wysoka i na tym poziomie każdemu przyrostowi dawki towarzyszy ten sam efekt biologiczny: przeżyje 37% komórek, a śmierć poniesie 63%. Obserwacja ta dała podstawy utworzenia dwukomponentowego modelu przeżywalności komórek.

Z pozycji efektów biologicznych w tkance guza nowotworowego najczęściej posługujemy się **modelem liniowo-kwadratowym**. Opisuje on w sposób matematyczny efekt działania promieniowania, który jest proporcjonalny do frakcji komórek przeżywających. Zależy od dwóch współczynników:

- **alfa** – współczynnik liniowy, zależy od dawki promieniowania
- **beta** – zależy od kwadratu dawki.

Alfa określa liczbę zabitych komórek po przejściu jednego kwantu promieniowania;

Beta opisuje liczbę zabitych komórek w efekcie przejścia przez tkankę guza wielu kwantów.

Efekt popromienny zależny jest od zastosowanej dawki:

$$\text{Efekt} = \alpha d + \beta d^2$$

Model L-Q opisuje efekt frakcjonowania dawki całkowitej, który odgrywa bardzo ważną rolę w brachyterapii:

$$E = n (\alpha d + \beta d^2)$$

gdzie: d – jest dawką frakcyjną

n – ilością frakcji

Można też opisać przeżywalność komórek. W tym wypadku frakcja przeżywająca SF (*surviving fraction*) jest funkcją efektu E , tzn. zależy od $\alpha d + \beta d^2$.

Jeśli do podanych wiadomości dołączymy informację, że źródło promieniotwórcze możemy potraktować jako punktowe, gdy znajduje się w odległości 10 x większej od najdłuższego jego wymiaru liniowego, to po wyprowadzeniu odpowiednich wzorów zaobserwujemy, że dawka w danym punkcie jest odwrotnie proporcjonalna do kwadratu odległości od źródła.

Oczywiście, należy zdawać sobie sprawę, że nawet niewielkie źródło ma swoje wymiary, które odnosimy do obszaru, a ściślej – do objętości napromienianej tkanki. Są sytuacje w praktyce brachyterapii, kiedy traktujemy źródło jako liniowe. Ma to swoje uzasadnienie fizyczne i zastosowanie kliniczne. Źródło liniowe, to zbiór źródeł punktowych rozłożonych wzdłuż określonej linii. W praktyce jest to tubka radowa, zbiór kulek cezowych lub drut irydowy. Zwykle otoczone są one pewną osłoną platynową, która nie tylko stabilizuje źródło, ale pełni rolę filtra promieniowania korpuskularnego alfa i beta. Oczywiście, stosowane filtry pochłaniają też część promieniowania gamma. Taką stratę energii należy zatem wziąć pod uwagę przy obliczaniu dawki promieniowania.

Ponieważ różne izotopy o różnej aktywności emitują tę samą ilość energii w różnym czasie, wprowadzono pojęcie **mocy dawki**, czyli wysokości dawki przypadającej na jednostkę czasu.

Z powyższych rozważań wynika jasno, że w brachyterapii poza rodzajem zastosowanego izotopu zasadniczą rolę odgrywają dwa parametry:

- Masa izotopu
- Czas pozostawiania izotopu w targcie

Te w skrócie podane podstawowe wiadomości pozwolą zrozumieć podział brachyterapii na LDR, HDR oraz PDR.

Brachyterapia LDR – low dose-rate

Aktywność źródła wynosi tu 1–2 m Ci/cm, moc dawki – poniżej 2 Gy/h. W metodzie tej najczęściej stosuje się izotop Cs-137. Do jej zastosowania używane są selektrony typu *remote afterloading*. Źródła radioaktywne mają niskie aktywności, w związku z tym moc dawki w standardowej odległości będzie niska. Do tej grupy zalicza się zwykle również urządzenia o średniej mocy dawki MDR – *medium dose-rate*. Izotopem jest CS-137 w postaci aktywnych „peletek” – kulek cezowych przypominających ziarna śrutu. Jak to opisano w rozdziale dotyczącym planowania leczenia, liczba i pozycja peletek cezowych w aplikatorze wpływa na rozkład dawki w tkance, a więc na kształt izodoz w objętości leczonej. Zakres mocy dawek dla brachyterapii LDR, to:

$$0,4 \text{ Gy/h} - 2 \text{ Gy/h}$$

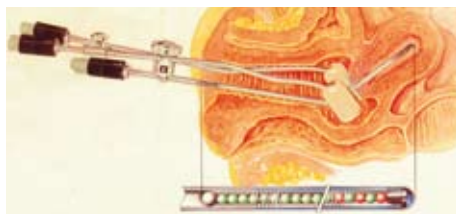
dla brachyterapii MDR to:

$$2 \text{ Gy/h} - 12 \text{ Gy/h}$$

a dla HDR, to każda moc dawki wyższa niż 0,2 Gy/min (12 Gy/h) (zazwyczaj 2,5 Gy/min).



Ryc. 10.2. Urządzenie do brachyterapii LDR Seletron LDR/MDR wykorzystujące izotop Cs-137.



Ryc. 10.3. Schemat położenia aplikatora selektronowego w pochwie i macicy – aplikator typu fleczerowskiego: sonda dojamowa i dwa owidy pochwowe. Z materiałów reklamowych firmy Nucletron, 1988

Wielkie znaczenie dla „budowania” dawki w tkance ma aplikator. Pozwala na stworzenie nieregularnego kształtu dawki w leczonym narządzie, a więc kształtu typowego dla zazwyczaj nieregularnego nacieku nowotworowego.

Zalet brachyterapii LDR było wiele:

1. dobrze opracowane wyniki leczenia na dużych grupach badanych chorych,
 2. duża skuteczność terapii dowiedziona empirycznie,
 3. korzystny efekt działania radiobiologicznego na tkanki zdrowe – czas na naprawę uszkodzeń subletalnych,
 4. niewielki odsetek późnych odczynów popromiennych,
 5. niewielki odsetek odczynów nieodwracalnych,
 6. krótki – w porównaniu z teleterapią – czas leczenia,
 7. wysoki index terapeutyczny,
 8. efekt letalny na komórki nowotworowe ograniczony jedynie przez repopulację komórek.
- Istniał również system planowania przestrzennego rozkładu dawki w targacie (BPS).

Urządzenia do terapii LDR miały przyjazny dla brachyterapeuty *interface* oraz posiadały bardzo urozmaicony zestaw aplikatorów. Sama budowa źródeł cezowych pozwalała na indywidualną konstrukcję aplikatorów dla dowolnego obszaru – np. w jamie ustnej, nosogardle etc. Używam celowo czasu przeszłego, ponieważ selektry cezowe zostały definitywnie wycofane z produkcji i zastąpione przez tańsze w obsłudze urządzenia oparte na IR-192.

Niskie moce dawki frakcyjnej stosowane w urządzeniach cezowych pozwalały na zabezpieczenie tkanek zdrowych przed późnymi odczynami popromiennymi. Dla nowotworów szybko proliferujących istotne znaczenie ma **intensywność dawki** – rozkład dawki w czasie. Skrócenie terapii równoważy repopulację nowotworu, najintensywniejszą pomiędzy 3 a 4 tygodniem napromieniania. Zastosowanie ekspozycji z brachyterapii naprzemiennie z teleterapią pozwalało na przeciwdziałanie repopulacji.

Jak każda metoda stosowana w medycynie, brachyterapia LDR miała też wyraźne wady:

1. relatywnie długi czas jednej frakcji (ekspozycji) – kilka godzin;
2. związany z tym nieprecyzyjny rozkład dawki w czasie rzeczywistym;
3. ograniczona liczba napromienianych chorych związana z długością pojedynczej ekspozycji = zależnej od zaplanowanej dawki frakcyjnej;
4. często duży dyskomfort dla chorego zależny od czasu i przymusowej pozycji konieczny dla sesji terapeutycznej;
5. narażenie personelu na promieniowanie w czasie opieki nad pacjentem – źródło wycofywane do sejfu pośredniego.

Mimo wielu istotnych zastosowań, domeną brachyterapii LDR była przede wszystkim ginekologia onkologiczna. Brachyterapia może stanowić samodzielną, radykalną metodę leczenia lub być metodą leczenia paliatywnego. Może występować jako element leczenia skojarzonego z teleterapią lub być składową schematu radiochemioterapii. W leczeniu nowotworów kobiecych brachyterapia stała się niezbędna dla lokalnego podwyższenia dawki promieniowania w wypadku raka szyjki i trzonu macicy, raka pochwy i sromu oraz niektórych przerzutach nowotworowych raka jajnika, a także w szczególnie niekorzystnie usytuowanych przerzutach do OUN rozrostów trofoblastu oraz w raku piersi, najczęściej jako „boost” lub leczenie śród-

operacyjne. Brachyterapia tego ostatniego nowotworu naprawdę rozwinęła się po wprowadzeniu irydu Ir-192 jako metody *remote afterloading*.

Aby zapobiec uszkodzeniu tkanek hierarchicznych i elastycznych w objętości targetowej oraz skrócić czas leczenia, równocześnie nie podwyższając jego kosztów, wprowadzono brachyterapię HDR.

Brachyterapia HDR – *high dose-rate*

Jest to brachyterapia z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki, w której aktywność źródła wynosi 10 Ci/cm, a moc dawki >12 Gy/h. Najczęściej używany jest **Izotop Ir-192** o aktywności pierwotnej $370 \text{ GBq} = 10 \text{ Ci}$.

Źródło jest pojedyncze, porusza się wewnątrz specjalnie skonstruowanych przewodnic pod kontrolą komputerowego systemu planowania. Jak opisano w rozdziale dotyczącym planowania, rozkład dawki w objętości targetu tworzą: miejsca postoju źródła oraz czas poszczególnych postojów w wybranym punkcie.

Przesłanki do zastosowania izotopów o wysokiej aktywności, takich jak Ir-192 lub Co-60, wydawały się niepodważalne:

1. skrócenie czasu terapii, a więc możliwość wyleczenia większej liczby pacjentów w tym samym czasie;
2. planowanie w czasie rzeczywistym – wiadoma i stała pozycja aplikatora w trakcie ekspozycji;
3. bardzo dobre zabezpieczenie personelu medycznego, brak konieczności aplikacji nocą;
4. leczenie dedykowane pacjentom ambulatoryjnym;
5. zakładanie aplikatora możliwe w pokoju terapeutycznym;
6. lepsza konformalizacja rozkładu dawki planowanej;
7. możliwość weryfikacji położenia aplikatora w czasie rzeczywistym.

Bardzo szybko jednak na jaw wyszły negatywne strony tej metody:

1. stosowanie wysokiej mocy dawek wymaga bardzo dużych zabezpieczeń i ostrożności w posługiwaniu się takim źródłem;
2. wysoka dawka frakcyjna praktycznie nie dopuszcza błędów w aplikacji;
3. wysoki gradient dawki, a więc wysokie skutki toksyczne w tkankach zdrowych;
4. niska skuteczność w tkankach hipoksycznych, a relatywnie wysoka toksyczność OAR (w narządach krytycznych);
5. w czasie awarii urządzenia, nawet krótkotrwałej, pacjent i operator otrzymają dużą dawkę promieniowania;
6. absolutnie niezbędne jest precyzyjne obrazowanie położenia aplikatora w tkance: geometrii, topografii, a co za tym idzie – rozkładu dawki.

Bardzo duży nacisk położono na wysoką *quality assurance* – kontrolę jakości danego urządzenia.

Ponadto wszystkie systemy do planowania oraz zdalnego sterowania źródłami powinny posiadać klarowne i proste w aplikacji programy komputerowe.



Ryc. 10.4. Dr Zbigniew Mazur korzysta z urządzenia do brachyterapii HDR w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu.



Ryc. 10.5. Stacja systemu planowania brachyterapii HDR w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu.



Ryc. 10.6. Przykłady różnych aplikatorów dla różnych lokalizacji stosowanych w brachyterapii w Dolnośląskim Centrum Onkologicznym we Wrocławiu.



Ryc. 10.7. Przykłady aplikatorów stosowanych w brachyterapii po usunięciu narządu płciowego kobiety.

Najczęściej stosowany w brachyterapii ginekologicznej HDR jest izotop Ir-192. Pojawiło się kolejne zagadnienie do rozwiązania:

1. małe wymiary samego źródła;
2. duża objętość targetu;
3. konieczność zastosowania źródła kroczonego;
4. zastosowania protokołów rekomendowanych przez protokoły ICRU;
5. zbudowanie tak izodozy terapeutycznej, aby 100% targetu obejmowała izodoza 85%.

Warunkiem do stosowania tej metody jest wyposażenie ośrodka terapeutycznego w tomograf komputerowy i rezonans magnetyczny. Ponadto niezbędny jest nowoczesny system do planowania leczenia.

Jeśli pamiętamy, że brachyterapia HDR przeznaczona jest do leczenia nowotworów przełyku, oskrzela, piersi, skóry, nowotworów regionu głowy i szyi takich jak: rak języka, rak dna jamy ustnej, rak wargi, zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych oraz rak gardła, oczywista jest konieczność posiadania urządzeń niezbędnych do lokalizacji aplikatora. Absolutnie priorytetowe znaczenie ma precyzja w planowaniu brachyterapii OUN.

Brachyterapia HDR jest nieodłącznym elementem radioterapii adjuwantowej w najczęstszych nowotworach ginekologicznych, np. w pooperacyjnej radioterapii raka endometrium.

Brachyterapia Pulsacyjna (*Pulse Dose Rate, PDR*)

W brachyterapii PDR stosuje się izotop promieniotwórczy Ir 192 o aktywności pierwotnej źródła 15–37 GBq, to jest 0,5–1 Ci. Moc dawki wynosi 0,5–1,0 Gy/h. Źródło umieszcza się w małej kapsule o wymiarach 1,1 mm x 2,5 mm. Metodę zastosowano po raz pierwszy w 1992 roku na Uniwersytecie Kalifornijskim. Jej idea zrodziła się z chęci zastąpienia długotrwałego, ciągłego napromieniania izotopami promieniotwórczymi o niskiej aktywności stosowanymi w brachyterapii LDR, przez impulsy energii jonizującej, podawane z zaplanowaną przerwą i przy użyciu izotopu o wysokiej aktywności. Wymagała połączenia dwóch opcji: niskiej mocy dawki oraz źródła o wysokiej aktywności.

Pomysł oparto na prostym założeniu: jeśli w ciele pacjenta pozostawimy aplikator o znanej geometrii przewodnic, czyli dróg, po których porusza się zdalnie sterowane źródło, można podać tę samą dawkę całkowitą, z tą samą mocą dawki, lecz na drodze impulsów trwających ok. 10 minut lub więcej, który podaje się w odstępie 3–4 godzin. W ten sposób uzyskano efekt taki, jak w radioterapii LDR, lecz w znacznie krótszym czasie. Teoretyczne założenia tej metody opierały się na współczynniku alfa/beta dla nowotworu i tkanek zdrowych późno reagujących odczynem popromiennym. Okazało się, że efekt śmierci komórkowej jest znacznie mocniej wyrażony w tkankach podporowych niż w komórce nowotworowej.

Zadano więc sobie pytanie, czy jeśli podzielimy dawkę na impulsy, a każdy impuls dostarczy niewielką dawkę, po której nastąpi przerwa pozwalająca na naprawę wczesnych uszkodzeń popromiennych, to zmniejszy się efekt biologiczny promieniowania. Pytanie kolejne: czy takie dzielenie dawki bardziej oszczędzi tkanki późno reagujące, czy po prostu osłabi efekt terapeutyczny? W 1991 roku początkowo Brenner i Hall, a następnie w 1992 roku Fowler i Mount sformułowali powyższe założenia. Uzyskano w ten sposób efekt jednakowy dla

wszystkich tkanek, a porównywalny do LDR. Podstawy te opracowano w oparciu nie tylko o model liniowo-kwadratowy, bardzo dobrze opisany dzięki badaniom na zwierzętach. Użyto również modelu dwuskładnikowego, który poparto danymi typowo eksperymentalnymi. Jako źródła użyto drutu wykonanego z Ir-192, tzw. źródła kroczącego. W czasie jednego impulsu źródło przebywa całą zaplanowaną drogę, ale ma różny czas postoju – dla danego impulsu energia emitowana jest w wybranej pozycji źródła – a więc efekt przestrzenny jest zawsze nieco inny. Z czasem zmodyfikowano stosowane impulsy tak, aby – choć rozdzielone przerwą – były dla systemu planowania łatwe do identyfikacji. W ten sposób możliwe stało się posumowanie efektów fizycznych i biologicznych terapii.

Mikroelektron PDR ma wiele zalet:

- zapewnia pełną ochronę radiologiczną,
- nie wymaga przygotowania źródła,
- pozwala na optymalizację rozkładu dawki,
- używa się tylko jednego źródła,
- różne formy brachyterapii są zastosowane przy użyciu jednego urządzenia: dojamowe, śródtkankowe, śródoperacyjne, wewnątrzprzewodowe.

Moc dawki jest niezwykle istotna dla zjawiska śmierci naświetlanych komórek nowotworowych. Rozpatrując źródło liniowe, powstałe poprzez ruch źródła kroczącego, moc dawki modyfikowana jest przez ilość postojów źródła, odległość pomiędzy pozycjami postoju oraz długością czasu postoju.

Pacjent ma na ogół implantowane w leczoną objętość tkanek przewodnice lub ufiksowany aplikator, np. w jamie macicy – tak jak w aplikacjach typowo ginekologicznych.

Metoda pulsacyjna jest korzystna również z uwagi na opiekę nad chorym poddawany brachyterapii. Po „wysłaniu impulsu” trwającego ściśle określony czas, izotop wycofywany jest do sejfu, a personel ma swobodny dostęp do pacjenta. Zawsze wiadomo kiedy ładunki irydowe przebywają w aplikatorze. Jeśli chcemy skrócić czas leczenia wydłużamy czas ekspozycji, lub zwiększamy liczbę impulsów.

Metoda leczenia wymagająca pozostawienie aplikatora w ciele pacjentki na dłuższy czas oczywiście wymaga dużej staranności w zakresie aseptyki, a więc może być stosowana jedynie w przystosowanych ośrodkach.



Ryc. 10.8. Przykład pozycji aplikatora w jamie macicy w płaszczyźnie czołowej w wybranym układzie współrzędnych. Terapia zaawansowanego miejscowo raka szyjki macicy.

Podział brachyterapii ze względu na sposób umieszczenia izotopu

1. Brachyterapia śródtkankowa stosowana w przypadku nowotworów: skóry, wargi, dna jamy ustnej, języka, prącia, cewki moczowej, pęcherza moczowego, prostaty, sromu, piersi, mózgu, trzustki oraz mięsaków.
 2. Brachyterapia śródjamowa – plezjobrachyterapia – stosowana w leczeniu nowotworów: szyjki macicy, trzonu macicy, pochwy, oskrzela, tchawicy, przełyku, dróg żółciowych.
- Szczególną odmianę tej ostatniej metody stanowi leczenie izotopem jodu promieniotwórczego J-125 w jodochwytnych rakach tarczycy oraz izotopu złota Au-98 w raku pęcherza moczowego lub fosforu P-32 w raku jajnika.

Brachyterapię śródjamową można podzielić na :

1. Wewnątrzprzewodową – *intraluminal* – stosowaną w nowotworach przełyku, oskrzela i dróg żółciowych.
2. Wewnątrzjamową – *intracavitary* – używaną w nowotworach szyjki i trzonu macicy.
3. Wewnątrznaczyniową – *endovascular* – stosowaną w restenozach tętnic wieńcowych i obwodowych.
4. Powierzchniową – *surface* – będącą metodą leczenia nowotworów skóry oraz w niektórych sytuacjach klinicznych raków piersi przebiegających z zajęciem skóry.

Brachyterapia śródtkankowa

Metoda wymaga dostępu do danych obrazowych dotyczących aplikatora w tkance. Historycznie zaczynano od igieł radowych Ra-226, stosowanych np. w raku wargi i w raku języka, powodując ciężkie uszkodzenia i deformacje tkanek niewspółmierne do efektu terapeutycznego. Z uwagi na czas trwania aplikacji urządzenia do brachyterapii HDR wydają się najlepsze dla tej metody. Z uwagi jednak na wysoką moc dawki i brak „dystansu” pomiędzy powierzchnią aplikatora a źródłem, późne odczyny popromienne są znaczące. Rozwiązaniem okazał się w wielu sytuacjach klinicznych selektron lub gammamed pulsacyjny PDR.

W ginekologii onkologicznej metoda ta stosowana jest w raku sromu, raku pochwy, w raku szyjki macicy, oraz w nawrotach powyższych nowotworów jako leczenie paliatywne.



Ryc. 10.9. Przykład aplikatora zawierającego elementy do aplikacji dojamowej i śródtkankowej.

Brachyterapia śródjamowa

Ma za sobą długą tradycję aplikacji ginekologicznych. Jak to przedstawiono w rozdziale o planowaniu brachyterapii, wykorzystuje się ją głównie w nowotworach nabłonkowych, zaawansowanych miejscowo i zlokalizowanych głównie w narządach rurowych.

Należy podkreślić, że standard postępowania jest inny dla każdego nowotworu – różna lokalizacja wymusza użycie innych metod, a to z kolei prowadzi do innych uzyskiwanych efektów terapeutycznych i innego rokowania po leczeniu brachyterapią. Wybrana opcja brachyterapii wewnątrzjamowej prowadzona przy użyciu Cs-137 LDR lub Ir-92 HDR może być zastosowana w celu leczenia radykalnego lub po to, by poprawić choremu komfort życia. Wymagania stawiane brachyterapii są zawsze takie same:

- określenie celu terapii z przewidywanymi skutkami odległymi w czasie,
- wybór sposobu leczenia pod kątem sposobu aplikacji i praktycznej możliwości jej przeprowadzenia.

Wielka różnorodność lokalizacji onkologicznych, a więc odmienna biologia różnych nowotworów wymaga dużej wiedzy z dziedziny radiobiologii oraz praktyki w postępowaniu się **źródłami o różnej mocy dawki**.

Leczenie powinno być prowadzone przez wyspecjalizowane ośrodki, posiadające równocześnie wykształconą kadrę specjalistów, nowoczesny sprzęt do planowania i wykonywania aplikacji oraz zaplecze logistyczne prowadzonej terapii. Skuteczność danej metody jest ściśle związana z profesjonalnym jej przeprowadzeniem oraz rzetelnym *follow up*, pozwalającym na ocenę jakości leczenia, *quality assurance*.

Piśmiennictwo

1. Gasińska A. Biologiczne podstawy radioterapii. JAK, Kraków 2001.
2. Łobodziec W. Dozymetria promieniowania jonizującego w radioterapii. WUŚ, Katowice 1999.
3. Mould RF (ed.). Brachytherapy 1984. Proceedings of the 3rd International SELECTRON Users Meeting 1984 Innsbruck Austria.
4. Nag S. High dose rate (HDR) brachytherapy; its clinical applications & treatment guidelines. Technol Cancer Res Treat 2004; 3: 269-287.
5. Skowronek J. Brachyterapia ogólna. Opracowanie wewnętrzne Wielkopolskiego Centrum Onkologii 2004.
6. Ślosarek K. Techniki konformalne w radioterapii. materiały VII Jesiennej Szkoły Fizyki Medycznej, Bydgoszcz 2002.
7. Bachtiary B, Dewitt A, Pintilie M et al. Comparison of late toxicity between continuous low dose rate (LDR) & pulsed dose rate (PDR) brachytherapy in cervical cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 1077-1082.
8. Beriwal S, Bhatnagar A, Heron DE et al. High dose rate (HDR) interstitial brachytherapy for gynecologic malignancies. Brachytherapy 2006; 5: 218-222.
9. Beriwal S, Heron DE, Mogus R et al. High dose rate (HDR) brachytherapy for primary of recurrent cancer in the vagina. Radiat Oncol 2008; 3: 7.
10. Bianchi C, Botta F, Conte L et al. Biological effective dose (BED) evaluation in gynaecological brachytherapy: LDR & HDR treatments, dependence on radiobiological parameters & treatment optimisation. Radiol Med 2008; 113: 1068-1078.
11. Charra-Brunaud C, Peiffert D. Preliminary results of a French prospective multi centre study of 3D pulsed dose rate (PDR) brachytherapy for cervix carcinoma. Cancer Radiother 2008; 12: 527-531.

12. Ebruli C, Demiral AN, Cetingoz R et al. The variability of applicator position among high dose rate (HDR) intracavitary applications in cervical cancer patients treated with ring & tandem applicator. *Tumori* 2007; 93: 432-438.
13. Falkenberg E, Kim RY, Meleth S et al. Low dose rate (LDR) versus high dose rate (HDR) brachytherapy for carcinoma of the cervix: the University of Alabama at Birmingham experience. *Brachytherapy* 2006; 5: 49-55.
14. Fayed A, Mutch DG, Rader JS et al. Comparison of high dose rate (HDR) & low dose rate (LDR) brachytherapy in the treatment of endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 480-484.
15. Ferrigno R, Nishimoto IN, Novaes PE et al. Comparison of low dose rate (LDR) & high dose rate (HDR) brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer: retrospective analysis of two sequential series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1108-1116.
16. Gerszten K, Gooding WE, Lin Y et al. A single institutional experience with definitive radiotherapy for cervical cancer using both high dose rate (HDR) & low dose rate (LDR) brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2006; 102 :500-507.
17. Haie-Meder C, Peiffert D. Innovation in gynaecological brachytherapy: new technologies, pulsed dose rate (PDR) brachytherapy, imaging, definition of new volumes of interest & their impact on dosimetry: application in the clinical research program "STIC". *Cancer Radiother* 2006; 10: 402-409.
18. Jain YS, Sarge MB, Singh KK et al. High dose rate (HDR) intracavitary brachytherapy applications & the difference in bladder & rectum doses: a study from rural centre of Maharashtra, India. *J Cancer Res Ther* 2007; 3: 116-20.

XI. Planowanie brachyterapii

dr n. med. Małgorzata RUSIECKA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

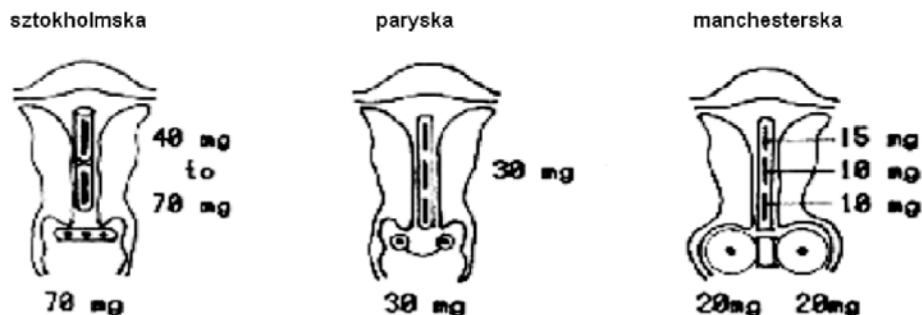
Każda czynność terapeutyczna powinna być przemyślana i celowa – jej adresatem jest przecież drugi człowiek, a stawką jego zdrowie i życie. Brachyterapia (*brachy* – grec. krótki, bliski) jest metodą leczenia energią jonizującą i jako taka musi być dokładnie zaplanowana. W metodzie tej wykorzystywane jest promieniowanie fotonowe, a tylko w szczególnych sytuacjach – elektronowe (np. oddziaływania na poziomie reakcji biochemicznych metabolizmu komórkowego w terapii radiojodem).

Historia

Za początek brachyterapii przyjmuje się zwyczajowo odkrycie radu przez Marię Skłodowską-Curie i Piotra Curie w 1898 r. Od 1901 do 1903 roku pojawiły się pierwsze doniesienia o zastosowaniu brachyterapii radem w leczeniu raka skóry i keloidu. Rok 1905 uznaje się za rozwinięcie brachyterapii śródtkankowej i założenie Instytutu Radowego w Manchester. W 1909 roku po raz pierwszy założono **planowo tubki radowe w ginekologii**. Lata 1914–1918, to rozwój brachyterapii radowej w Radium Hemmet w Sztokholmie i w Memorial Hospital w Nowym Jorku. W tym samym okresie powstaje i rozwija się Radium Institute w Paryżu. Ważne lata w rozwoju brachyterapii, to: 1914 – opracowanie zasad planowania leczenia **systemu sztokholmskiego**; 1919 – powstają zasady leczenia **systemu paryskiego**; 1934 – opracowanie zasad planowania **systemu manchesterskiego**, zasad Patersona-Parkera dotyczących implantacji izotopów oraz sposobów **obliczania dawki**. Rok ten uznaje się za początek utworzenia zbioru zasad leżących u podstaw współczesnej brachyterapii.

Był to okres, kiedy nie odkryto jeszcze promieniotwórczości sztucznej, a całość brachyterapii zdominował rad i jego aplikacje w ginekologii. W znacznie mniejszym zakresie stosowano Ra-226 w chirurgii i patologii.

METODY BRACHYTERAPII:



Ryc. 11.1 Schemat usytuowania ładunków radowych w trzech podstawowych metodach brachyterapii.

Aplikacji dokonywano ręcznie, nie znano sposobów obliczania dawki promieniowania ani planowania przestrzennego. Próbowano dokonywać dozymetrii, ale brak było danych odniesienia co do skutków odległych w czasie po terapii radowej. Można uznać, że brachyterapia opierała się prawie wyłącznie na radzie do 1955 roku.

W 1934 roku sztuczną promieniotwórczość odkrywają Irena i Frederic Joliot-Curie, w latach 50. XX wieku odkryto i zastosowano w brachyterapii nowotworów złośliwych Iryd, Cez i Jod. W 1953 roku zostają opracowane zasady **afterloading**, w 1956 odkryto Iryd-192, który do dnia dzisiejszego stanowi podstawowy izotop używany w brachyterapii.

Równoległe z postępowaniem w dziedzinie fizyki jądrowej dokonał się skok jakościowy w zakresie konstrukcji i oprogramowania urządzeń do brachyterapii. Współcześnie charakteryzują je:

- relatywnie niewielkie rozmiary
- mobilność – ważne, gdy jedno źródło obsługuje bardzo różne typy aplikacji
- niezawodne systemy ochrony radiologicznej
- prosta obsługa
- kompatybilność z powszechnie znanymi systemami programowania
- brak konieczności przygotowywania źródła – serwis firmowy urządzenia.

W 1964 roku skonstruowano Cathetron i Gammamed, w 1979 zbudowano Gammamed HDR, w 1983 – dokonano modyfikacji Gammamedu HDR, w 1991 wzbogacono Gammamed HDR o technikę pulsacyjną PDR (*Pulsed Dose Rate*).

Aż do lat 80. XX w. szybciej rozwijała się teleterapia. Zastosowano nowe typy akceleratorów liniowych, wyposażonych w kolimatory wielolistkowe MLC i programy symulacji przestrzennej wiązki terapeutycznej, a co za tym idzie rozkładu dawki w ciele pacjenta. W tym czasie dla brachyterapii palącym zagadnieniem była nadal ochrona radiologiczna personelu. Z jednej strony aplikacje i obsługa aparatury wymagały doświadczenia, a więc rotacja zespołu medycznego była niekorzystna, z drugiej strony modyfikacji wymagała opieka nad pacjentem w czasie ekspozycji. Dla bezpieczeństwa chorego oraz personelu medycznego udoskonalono technikę dozymetrii.

Równoległy, burzliwy postęp w technologii komputerowej pozwolił na stworzenie oprogramowania pozwalającego nie tylko na „obróbkę” danych obrazowych, uzyskanych przy

użyciu CT lub MRI, czy USG-3D/4D. Dane te stanowiły podstawę do planowania przestrzennego w czasie rzeczywistym, z koniecznymi modyfikacjami ekspozycji.

Od lat 90. ubiegłego wieku obserwuje się ponowny rozkwit brachyterapii. Rozszerzono wskazania do aplikacji w nowotworach ginekologicznych, a wprowadzenie radiochemioterapii jako standardu postępowania w leczeniu raka szyjki macicy pozwoliło w pewnym zakresie ograniczyć rolę teleterapii. Nastąpił spektakularny rozwój chirurgii endoskopowej. W 2006 roku skonstruowano Mikroelektron HDR/PDR.

Ośrodki onkologiczne posiadające możliwość interdyscyplinarnego leczenia skojarzonego wykreowały nowe podejście do zagadnień leczenia nowotworów kobiecych.

Brachyterapia w odniesieniu do radioterapii oznacza zastosowanie energii jonizującej z bezpośredniej odległości: źródło promieniowania = Izotop promieniotwórczy, wprowadzony do aplikatora, umieszczony jest bezpośrednio w nacieku nowotworowym, w łożu po usuniętym guzie lub w narządzie rurowym, objętym zmianą nowotworową. Może być też podany w formie roztworu lub zawiesiny radioizotopu: P-32, J-131, Tc-99 etc. W tym wypadku izotop wbudowywany jest w struktury komórkowe, np. gruczołu tarczowego lub kości. Zastosowanie brachyterapii zawsze pozwala na **precyzyjną koncentrację wysokiej dawki** w pobliżu izotopu.

Zastosowanie brachyterapii wiąże się z pewnymi warunkami:

- nowotwór leczony musi być promieniowrażliwy;
- powinien być promieniouleczalny;
- musi mieć ograniczony zasięg;
- jego lokalizacja powinna zapewnić **ochronę narządów krytycznych** (ORS – *organs of risk*);
- zasięg oddziaływania promieniowania jonizującego musi pozwolić na wygenerowanie jednorodnej dawki w objętości leczonej;
- objętość ta powinna być dość jednorodna;
- zastosowanie izotopu powinno być wykonywane przez odpowiedni aplikator;
- aplikator – przedmiot kształtem dostosowany do narządu objętego naciekiem nowotworowym – powinien być dokładnie opisany pod kątem swej geometrii;
- aplikator powinien być łatwy w obsłudze oraz prosty do sterylizacji;
- plan leczenia, wykonany w oparciu m.in. o znane parametry aplikatora, powinien być prosty w realizacji;
- pacjent może być leczony ambulatoryjnie;
- w każdej chwili powinna być możliwa weryfikacja położenia aplikatora w ciele pacjentki;
- w wypadku aplikatora stałego konieczna jest możliwość weryfikacji planu leczenia;
- aplikacja i weryfikacja ekspozycji powinna być możliwa w czasie rzeczywistym.

Należy pamiętać, że tak określone wymogi spełnia metoda inwazyjna – implantacji aplikatorów dokonuje się w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym.

Planowanie brachyterapii – rys historyczny

Za jego początek można uznać aplikację 70 mg radu w 1904 roku, którą wprowadził Abbe z *Memorial Hospital* w Nowym Jorku do raka szyjki macicy i po 9 latach opisał wyleczoną chorą. Jednak współczesne planowanie rozpoczęło się od opracowania trzech podstawowych metod aplikacji radu: metody paryskiej, sztokholmskiej i manchesterskiej.

Metoda sztokholmska – 1914 rok

Opracowana przez Forsella, a następnie przez Heymana i Kottmeiera zakładała różnorodność ładunków i indywidualizację aplikatorów dla różnych chorych. Do jamy macicy zakładano 40–70 mg radu, w zależności od jej długości, a do sklepień pochwy 60–70 mg radu na ok. 28 godzin. Po 3 tygodniach aplikację powtarzano. Określono zwyczajową „jednostkę” aplikacji radowych, która nie miała wiele wspólnego z jednostkami w rozumieniu fizyki: była to miligramogodzina – miligramy radu pomnożone przez czas leczenia w godzinach. W metodzie sztokholmskiej pacjentka otrzymywała ok. 7000 mgh.

Metoda paryska – 1919 rok

Opracowana przez Regouda, Lacassagne’a i Coutarda. Polegała na jednorazowej 120 godzinnej aplikacji radu: sonda do jamy macicy zawierająca 33,3 mg radu, a do sklepień pochwy 2 lub 3 ładunków po 13,3 mg radu każdy. W ten sposób chora otrzymywała ponad 7100 do 8700 mgh bez przerwy.

Metoda manchesterska – lata 1934–1938

Opracowana przez Patersona i Parkera na bazie doświadczeń francuskich i szwedzkich oraz w oparciu o doświadczenia własne. Następnie rozwinięta przez Toda i Mereditha zakładała przyjęcie pewnych, stałych punktów odniesienia. Określono punkty A i B w tej samej płaszczyźnie czołowej miednicy, które ze względu na jej symetryczną budowę były 4. Punkt A odpowiada skrzyżowaniu tętnicy macicznej z moczowodem, punkt B znajduje się w miejscu położenia węzłów chłonnych zaślonych.

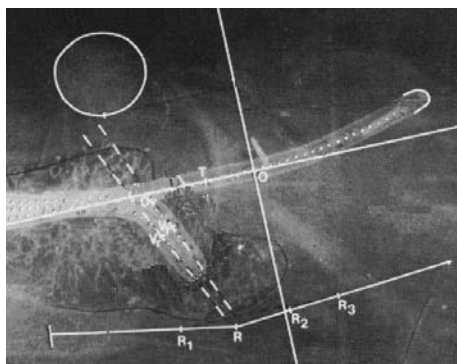
W systemie zakładano 3 rodzaje sond i 3 rodzaje aplikatorów pochwowych, tak zwanych ovoidów. Wykonywano 2 aplikacje przedzielone 10-dniową przerwą. Założenie radu trwało od 65 do 72 godzin i chora otrzymywała 8000–10 000 mgh.

Obecnie nie stosuje się już źródeł radowych, lecz zdefiniowane w latach trzydziestych ubiegłego wieku punkty A i B są nadal w powszechnym użyciu w wielu ośrodkach brachyterapii.

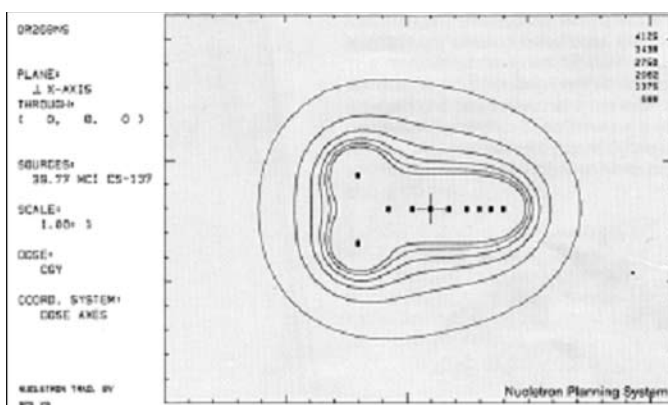
Założenia współczesnej brachyterapii:

1. Aplikacji dokonuje się dzięki technologii „**afterloading**”. Pierwsze urządzenia do ładowania następczego zawierały kobalt Co-60. Dokonywano również prób z kalifornem-252, który emituje oprócz promieniowania gamma również szybkie neutrony. Metody te zarzucono ze względu na ochronę radiologiczną i na koszty.
2. Aplikator umieszcza się w ciele pacjenta, a jego pozycję weryfikuje CT, MRI lub USG 3D.
3. Program komputerowy zawiera dane o izotopie promieniotwórczym, uwzględniające jego zmiany aktywności zachodzące stale w czasie.
4. Należy dobrać **początek układu współrzędnych** dla napromienianych struktur, pozycji źródeł promieniowania i rozkładu dawki.
5. Należy wyznaczyć punkty odniesienia tzw. **punkty referencyjne**.
6. Dane wyszczególnione w punkcie 4 i 5 zostają wprowadzone do programu komputerowego – **systemu planowania rozkładu dawki**.

Dawka = doza, to ta część wyemitowanej energii jonizującej, która zostaje rozproszona w objętości napromienianej. Oznacza to, że zostaje zdeponowana w tkance w formie oddziaływania z materią w postaci wzbudzenia elektronów ośrodka rozpraszającego e emitowania wtór-



Ryc. 11.2. Zdjęcie lokalizacyjne do brachyterapii cezowej LDR/MDR – zakład Brachyterapii w Gliwicach, rok 1989. Przekrój strzałkowy miednicy małej z uwidocznioną sondą dojamową oraz 2 aplikatorami w sklepieniach pochwy. Na kliszy fizyk zaznaczył układ współrzędnych oraz dodatkowe punkty referencyjne w rectum: R.



Ryc. 11.3. Rozkład izodoz dla powyższej lokalizacji (sonda dojamowa i dwa owoidy w sklepieniach pochwy) widziany w przekroju czołowym. System planowania BPS, Seletron cezowy, rok 1989.

nych fotonów. Zjawiska te są bardziej złożone i prowadzą w efekcie do powstania wolnych rodników w cząsteczkach $H_2O \rightarrow$ jony H^+ i OH^- . Praktycznie natychmiast uruchamiane są mechanizmy wczesnej naprawy w tkance guza. Zastosowana odpowiednio wysoka moc dawki niweluje ten efekt oraz przeciwdziała zjawisku repopulacji tkanki nowotworowej. Dzieje się tak zwłaszcza w wypadku źródeł o wysokiej mocy dawki Ir-192.

Graficznym zobrazowaniem **rozkładu dawki** w ciele pacjenta są linie łączące punkty o tej samej dawce tzw. **izodozy**.

Pierwotne plany brachyterapii zalecały podanie określonych i zmierzonych wysokości **dawek w punktach A i B**.

Mimo iż planowania dokonuje się w czasie rzeczywistym, to ostatecznym miernikiem dawki podanej choremu w czasie ekspozycji jest **dozymetria „in vivo”**.

Od końca lat 60. stale udoskonalano systemy planowania. W Katedrze Onkologii i Klinice Onkologii Ginekologicznej we Wrocławiu od 1987 roku używano Selektroonu LDR, a systemem planowania był BPS – *Brachytherapy Planning System*. W 1992 roku wprowadzono

do planowania system *Abacus* dla Gammamedu HDR, a istniejące w Selectronie możliwości aplikacji wzbogacono poprzez dodatkowe kanały i prowadnice oraz zmodyfikowane aplikatory. Ośrodek nadal nie posiada IBU ani systemu Plato.

Za podstawę planowania przyjęto **raport ICRU z 1985 roku**. Zakładał on poza punktem A wprowadzenie dodatkowych punktów referencyjnych w narządach krytycznych: pęcherzu moczowym i rectum. Plan sporządzano po usytuowaniu aplikatora o dokładnie opisanej geometrii w ciele pacjenta.

Następnie wykonywano zdjęcia RTG aplikatora, w dwóch płaszczyznach wzajemnie prostopadłych, a dane wprowadzano przy użyciu digitajzera do systemu planowania. Pozwalało to na zasyumulowanie trójwymiarowej objętości. Sporządzano 3 podstawowe graficzne przekroje aplikatora wraz z proponowanym układem źródeł cezowych: frontalnym, sagitalnym i horyzontalnym.

Położenie aplikatora w ciele pacjenta odnoszono do znanych punktów anatomii topograficznej. Najdokładniejsze punkty odniesienia stanowiły struktury kostne w pobliżu **targetu**. W takim systemie planowania izodoza terapeutyczna „podążała” za aplikatorem.

Przy pomocy dostępnych badań diagnostycznych – najczęściej ultrasonografii oraz zdjęć rentgenowskich – określano długość, szerokość i grubość targetowej objętości leczonej.



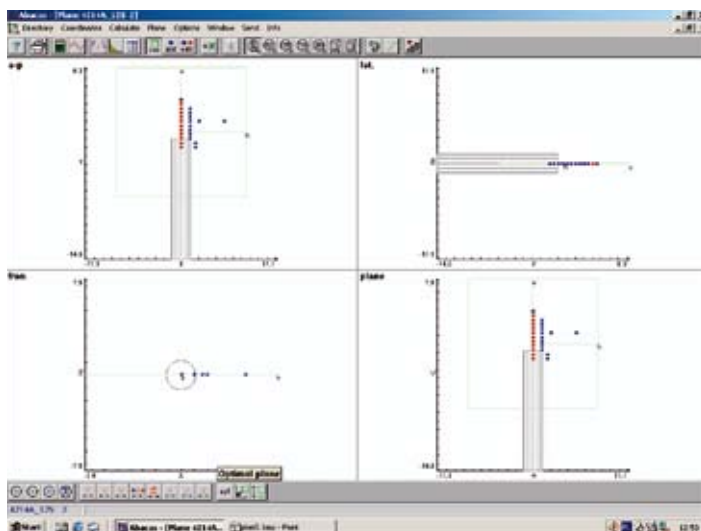
Ryc. 11.4. Aplikator ginekologiczny stosowany w brachyterapii HDR tzw. RING wraz z sondą dojadową. Taki aplikator jest zalecany przy określonej wielkości nacieczonej szyjki macicy. Przykłady różnej wielkości aplikatorów.



Ryc. 11.5. Rozkład izodoz = rozkład dawki wokół aplikatora płytkowego stosowanego w leczeniu raka szyjki macicy przy pomocy Selektroonu Cs-137. Przekrój horyzontalny i strzałkowy. Katedra Onkologii, 2003 rok, Zakład Brachyterapii DCO, system planowania BPS Dolnośląskiego Centrum Onkologii.

W dobie teleradioterapii 2D brachyterapia zawsze była techniką konformalną. Warunki te – jak wspomniano w rozdziale opisującym urządzenia do brachyterapii – narzuciły prawa fizyki dotyczące promieniowania emitowanego przez substancję radioaktywną i jego rozpraszania w otaczającym środowisku. Zawsze rozpatrywano **objętość** leczonych tkanek, a pierwsze planowane w ginekologii izodozy miały nieregularny, gruszkowaty kształt. Kiedy w teleradioterapii mówiono o punkcie referencyjnym – w brachyterapii posługiwano się (oprócz punktów referencyjnych) pojęciem izodozy referencyjnej.

Rozwój trójwymiarowych technik wizualizacyjnych i wprowadzenie najnowszych metod obrazowania do teleterapii wymusił unowocześnienie technologii stosowanych w brachyterapii. Stało się tak m.in. dzięki grupie badawczej GOG – *Gynecologic Oncology Group*.



Ryc. 11.6. Brachyterapia HDR, system planowania Abacus, miejsca postoju źródła irydowego w układzie współrzędnych dla planowania rozkładu dawki w pojedynczej sondzie dojamowej i pochwowym aplikatorze cylindrycznym. Plan dla chorej z inwazyjnym rakiem szyjki macicy. Specyfikacja dawki na powierzchni aplikatora, w odległości 1 cm, oraz w punkcie A.



Ryc. 11.7. Zdjęcie IBU z Zakładu Brachyterapii w Gliwicach (udostępnione przez dr n. med. Brygidę Białas, kierownika Zakładu Brachyterapii w Gliwicach). System przestrzennej wizualizacji położenia aplikatorów w ciele pacjentki w czasie rzeczywistym.

Prawdziwym wyzwaniem było wprowadzenie do planowania brachyterapii **metod 3D**. Dzięki zastosowaniu do akwizycji danych obrazowych specjalnie w tym celu zaplanowanych urządzeń IBU – *integrated brachytherapy unit* opisywano **geometrię** przede wszystkim **targetu**, podobnie jak to ma miejsce w planowaniu teleterapii.

Sam aplikator jest dokładnie uwidoczniany w narzędzie leczonym przy pomocy zdjęć lokalizacyjnych wykonywanych w dynamicznym systemie IBU. Do kontroli pozycji aplikatora można również użyć zdjęć wykonanych przez przystawkę TK, MR lub uzyskiwanych na bieżąco obrazów z sondy USG 3D. Cyfrowa „obróbka” przesłanych do systemu planowania obrazów pozwala na **trójwymiarową rekonstrukcję guza nowotworowego** i otaczających go tkanek.

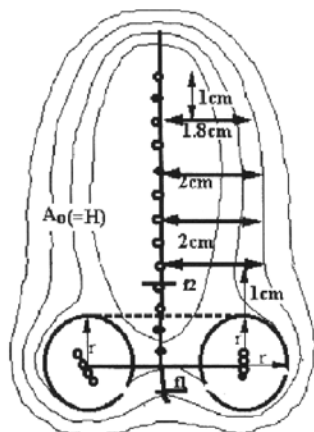
Taka metoda opisanego targetu, a następnie obliczenia rozkładu dawki i jej optymalizacji w czasie rzeczywistym – *real time* – aplikacji nosi nazwę **3D imaged based brachytherapy** lub **real time 3D brachytherapy**. Jest to możliwe dzięki **sprzężonym systemom akwizycji obrazu** z systemem **planowania** i aparaturą **do terapii**.



Ryc. 11.8. System planowania Plato, Gliwice 2007.



Ryc. 11.9. Obraz TK miednicy mniejszej: Przekrój poprzeczny przez największą masę guza u chorej z rakiem szyjki macicy w stadium IIB „bulky” po zastosowaniu dawki 30,6 Gy/p.ref. z teleterapii. ZP – znacznik prawy w ujściu zewnętrznym szyjki macicy, ZL – znacznik lewy na krzywiźnie zewnętrznej makroskopowego nacieku raka szyjki macicy.



Ryc. 11.11. Przekrój czołowy aplikatora typu fleczerowskiego. Optymalizacja rozkładu dawki w różnej odległości od aplikatora tak, aby izodoza 100% i 90% objęła TARGET. Plan dla chorej na raka szyjki macicy. Gliwice, Zakład Brachyterapii, 2006.

Ad 2. Narządy krytyczne konturujemy bardzo starannie. W planowaniu ginekologicznym pęcherz powinien być wypełniony, rectum powinno mieć okonturowaną ścianę, a nie tylko błonę śluzową. Jeśli to możliwe, konturujemy całą objętość jelita cienkiego.

Ad 3. W cyfrowym systemie planowania sprawdzamy kolejno maksymalne dawki dla 0,1 cc, 1,0 cc, 2,0 cc, 5,0 cc, 10,0 cc w wybranym narzędzie krytycznym w zależności od jego objętości oraz od wymiarów CTV. Pamiętajmy, że tylko nieliczne ośrodki dysponują oprogramowaniem sumującym dawki fizyczne z teleterapii z dawkami do terapii typu *image guided brachytherapy*.

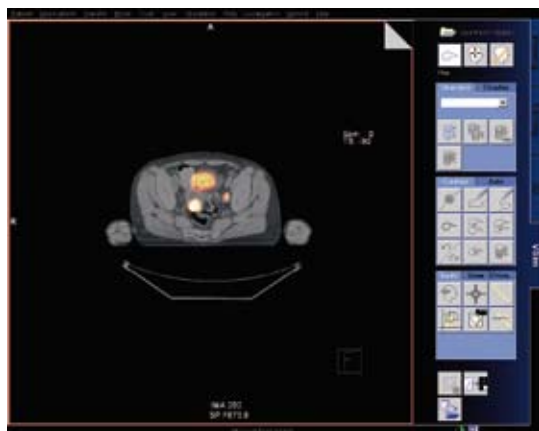
Ad 4. Optymalizacja rozkładu dawki wykonywana jest cyfrowo:

1. na bazie rekonstrukcji przestrzennych nacieku i zdrowych tkanek wyznaczane są kolejne objętości leczone;
2. „zadawana” jest dopuszczalna dawka w narządach krytycznych;
3. określana jest dawka terapeutyczna w przyjętych objętościach referencyjnych;
4. dokonuje się „odwrotnego planowania” *inverse planning* – jak w systemie dla IMRT;
5. wykonuje się weryfikację i akceptację uzyskanego planu;
6. jeśli to konieczne – zmienia się położenie aplikatora;
7. jeśli to konieczne, zmienia się założenia planu leczenia.

We współczesnej brachyterapii niezbędna jest dobra znajomość używanych w leczeniu swoich „narzędzi” pracy. Nawet najlepsze rekonstrukcje przestrzenne nie odzwierciedlają w 100% relacji w żywym i funkcjonującym organizmie, podobnie jak modele matematyczne nie oddają w pełni złożoności lub prostoty procesów zachodzących przyżyciowo w napromienianych tkankach.

Sama dyscyplina zakłada wysoki profesjonalizm poparty znajomością radiobiologii, fizyki promieniowania, ochrony radiologicznej i możliwości planowania cyfrowego.

Występujące w brachyterapii zjawisko bardzo wysokich gradientów dawki oraz użycie źródeł o wysokiej mocy dawki wymaga rozważań. Dawka frakcyjna podawana w krótkim czasie jest dość wysoka (5, 6, 7, 8, 10 Gy), lecz dawka całkowita musi być dostosowana do zdolności naprawczych tkanek zdrowych późno reagujących. Wykorzystuje się całą dostępną technologię pozyskiwania obrazu, oraz dokonuje się **fuzji obrazów** z TK, RM i PET/CT.



Ryc.11.12. Fuzja obrazów PET/CT i TK w systemie Coherence wykonana u chorej na raka szyjki macicy. Widoczne ogniska przerzutowe w macicy i węzłach chłonnych biodrowych.

Dla fuzji obrazów podstawowe znaczenie ma ułożenie chorej przy użyciu tego samego systemu unieruchamiającego.

Co ciekawe, wiodące ośrodki brachyterapeutyczne nie opracowują sztywnych zasad postępowania lecz **rekomendacje postępowania terapeutycznego** możliwe do przyjęcia w zależności od możliwości aparaturowych i kadry danego ośrodka. Stanowią one pewne wytyczne do planowania leczenia dla określonych lokalizacji narządowych.

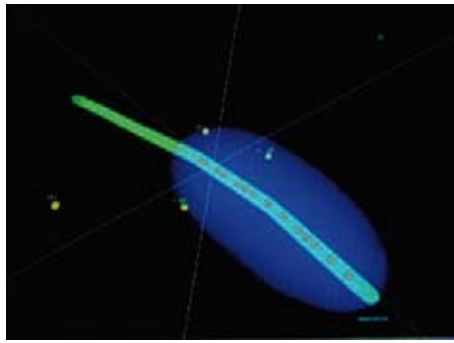
Najnowsze rekomendacje dotyczą zasad brachyterapii *3D image based brachytherapy* i nieco różnią się pomiędzy ABS – *American Brachytherapy Society* (2004-2005), oraz GEC -ESTRO – *Gynecology Group European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (2005-2006). Dotyczą brachyterapii ginekologicznej, w szczególności zawierają współczesne wytyczne dla brachyterapii raka szyjki macicy.

Reasumując, począwszy od diagnostyki:

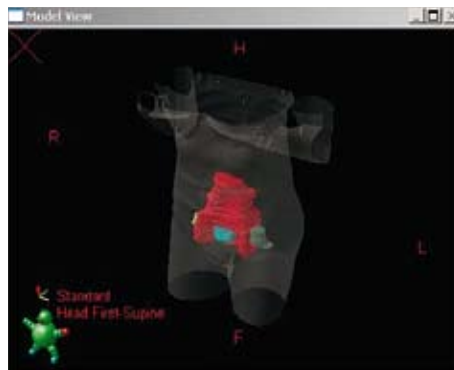
1. Brachyterapia wymaga określenia stadium klinicznego lezonego nowotworu;
2. Uzyskujemy możliwie dokładny trójwymiarowy obraz „guza” = target;
3. Umieszczamy aplikator w ciele pacjenta;
4. Zapewniamy stałą pozycję aplikatora i wykonujemy obrazową weryfikację jego położenia;
5. Wyznaczamy objętość narządów krytycznych;
6. We współpracy z fizykiem powstaje plan leczenia;
7. Dokonujemy akceptacji lub weryfikacji planu i pacjent otrzymuje ekspozycję.

Tak przygotowuje się każdą ekspozycję, niezależnie od stopnia trudności przy zakładaniu aplikatora lub przygotowaniu planu leczenia. Musimy pamiętać o nieodwracalności zastosowanej radioterapii i późnych odczynach popromiennych. Brachyterapia jest elementem terapii promieniami, gdzie dawka całkowita stanowi sumę dawek fizycznych z tele- i brachyterapii.

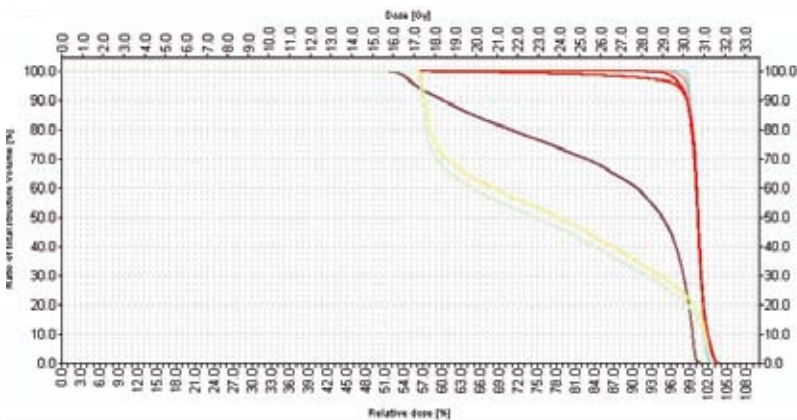
Miarą kontroli jakości planu są krzywe zależności **dawka – ryzyko odczynu popromiennego**, które dla potrzeb leczenia wyrażają ilościowy i jakościowy udział dawki promieniowania w wyznaczonych objętościach (**dawka – objętość**), tzw. *dose volume histograme DVH*.



Ryc. 11.13. Przestrzenny obraz izodozy 100% wokół sondy umieszczonej w jamie macicy pacjentki z rakiem szyjki macicy. Obraz umieszczono w układzie współrzędnych zaznaczając ZP – tuż przy ujściu zewnętrznym, ZL – najdalszy punkt nacieku obszaru HR CTV, oraz 2 symetryczne punkty A. BPS, Katedra Onkologii, 2004, planowała E. Pater.



Ryc. 11.14. Ta sama chora: PTV oraz CTV dla teleradioterapii. Zaznaczono narządy krytyczne. HR CTV oraz GTV w całości w objętości napromienianej wiązkami zewnętrznymi.



Ryc. 11.15. Przykład histogramu dla zaakceptowanego planu leczenia: zwraca uwagę podobny przebieg krzywych dla PTV, CTV, HR CTV jak i dla pęcherza moczowego – kolor turkusowy. Konieczne jest zastosowanie osłon obszaru wysokiej dawki celem uniknięcia zniszczenia ściany pęcherza moczowego. Rectum oznaczono kolorem granatowym.

Písmiennictwo

1. Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Pötter R. *Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1272-8. Epub 2008 May 19.
2. Lahanas M, Karouzakis K, Giannouli S et al. Planowanie odwrócone w brachyterapii. Nowotwory. *Journal of Oncology* 2004; 3: 195-201.
3. Mutic S, Grigsby PW, Lo DA et al. PET guided 3D treatment planning of intracavitary gynecologic implants. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1104-1110.
4. Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW et al. PET guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes: a dose escalation treatment planning study. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 28-35.
5. Nag S, Cardens H, Chang S et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from the Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1160-1172.
6. Nag S, Chao C, Erickson B et al. The American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for low dose rate (LDR) brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 33-48.
7. Aronowitz IN, Aronowitz SV, Robison RF. Classics in brachytherapy: Margaret Cleaves introduces gynecologic brachytherapy. *Brachytherapy* 2007; 6: 293-297.
8. Baltas D, Sakelliou L, Zamboglou N. *The Physics of Modern Brachytherapy for Oncology*. New York: Taylor & Francis/ CRC Press, 2007.
9. Cengiz M, Gurdalli S, Selek U et al. Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervix cancer: 3D computed tomography (CT) evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 464-468.
10. Chajon E, Dumas I, Touleimat M et al. Inverse planning approach for 3D MRI based pulse dose rate (PDR) intracavitary brachytherapy in cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 955-961.
11. Datta NR, Rajkumar A, Basu R. Variations in clinical estimates of tumour volume regression parameters & time factors during external radiotherapy in cervix cancer: does it mimic the linear-quadratic (LQ) model? *Indian J Cancer* 2005; 42: 70-77.
12. Datta NR. From "points" to "profiles" in intracavitary brachytherapy of cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 35-41.
13. Davidson MT, Yuen J, D'Souza DP et al. Image-guided high dose rate (HDR) brachytherapy treatment planning: does customised computed tomography (CT) planning for each insertion provide better conformal avoidance of organs at risk? *Brachytherapy* 2008; 7: 37-42.
14. de Brabandere M, Mousa AG, Nulens A et al. Potential of dose optimisation in MRI based PDR brachytherapy of cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 2007; 88: 217-226.
15. de Brabandere M, Nulens A, Gaber A et al. Retrospective dosimetric analysis of PDR treatment planning in cervix brachytherapy based on MR imaging. *Radiother. Oncol.* 2006; 8, suppl 1: S78-79.
16. de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A et al. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina *Radiother Oncol* 2008; 85: 362-370.
17. Dewitt KD, Hsu IC, Speight J et al. 3D inverse treatment planning for the tandem & ovoid applicator in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 :1270-1274.
18. Duan J, Kim RY, Elassal S et al. Conventional high dose rate (HDR) brachytherapy with concomitant complementary IMRT boost: a novel approach for improving cervical tumor dose coverage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 765-771.
19. Erickson B. Image-based brachytherapy: a forum for collaboration between radiation oncologists & diagnostic radiologists. *J Amer Coll Radio* 2005; 2: 753-8.

20. Georg D, Kroupa B, Georg P et al. Inverse planning: a competitive intersystem & interpatient constraint study. *Strahlentherapie Onko* 2006; 182: 473-480.
21. Gifford KA, Horton JL, Jackson EF et al. Comparison of Monte Carlo calculations around a Fletcher-Suit-Delclos ovoid with radiochromic film & normoxic polymer gel dosimetry. *Med Phys* 2005; 32: 2288-2294.
22. Haie-Meder C, Dumas I, Paumier A et al. Implementation of GEC-ESTRO recommendations on 3D based image brachytherapy. *Cancer Radiother* 2008; 12: 522-526.
23. Haie-Meder C, GYN GEC-ESTRO Working Group. 3D image-based concepts in brachytherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99, suppl. 1: S176.
24. van Dyk S, Bernshaw D. Ultrasound based conformal planning for gynaecological brachytherapy. *J Med Imaging Radiat Onco* 2008; 52: 77-84.

Słowniczek skrótów

BPS – brachytherapy planning system
CT – computed tomography
CTV – clinical target volume
DVH – dose volume histogram
GTV – gross tumor volume
HR – high risk
IBU – integrated brachytherapy unit
IMRT – intensity modulated radiation therapy
LR – low risk
MLC – multi leafs collimator
MRI – magnetic resonance
ORS – organ at risk
PET/CT – positron – emission CT
PTV – planning target volume
TK – tomografia komputerowa

XII. Radioterapia raka szyjki i trzonu macicy

dr n. med. Barbara IZMAJŁOWICZ

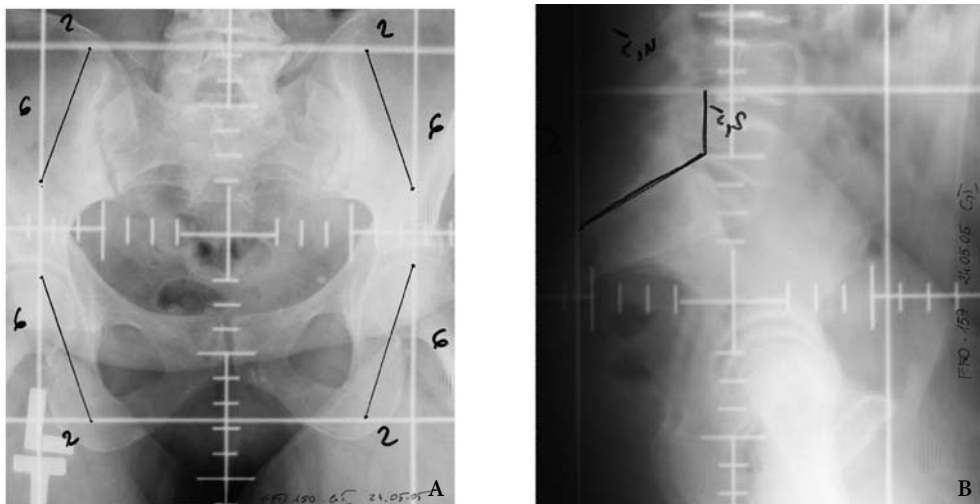
Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Obszar i technika napromieniania

Obszar i technika napromieniania u chorych na raka szyjki i trzonu macicy są zbliżone. Obszarem wymagającym podania wysokiej dawki promieniowania podczas radioterapii jest macica wraz z naciekiem nowotworowym w szyjce lub trzonie, sklepienia pochwy, jajniki, przymacicza i regionalne węzły chłonne (węzły chłonne biodrowe wspólne, biodrowe wewnętrzne, biodrowe zewnętrzne i okolica przedkrzyżowa). U pacjentek po leczeniu chirurgicznym napromienianiem objęty jest regionalny spływ chłonny i górna część pochwy. Narządami krytycznymi leżącymi w sąsiedztwie napromienianego obszaru są: pęcherz moczowy i dystalne odcinki moczowodów, odbytnica, jelito cienkie i grube oraz szpik kostny.

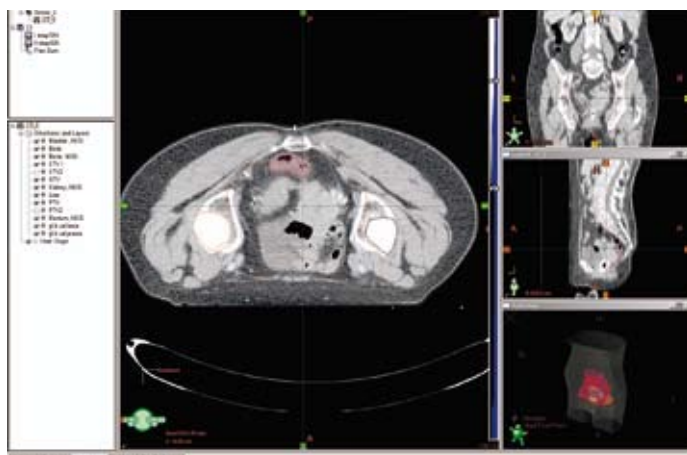
Planowanie teleterapii odbywa metodą konwencjonalną 2D lub metodą konformalną 3D. Planowanie radioterapii techniką 2D odbywa się na symulatorze, na podstawie klasycznych radiogramów i punktów kostnych. Stosowana jest technika 4-polowa, tzw. *box*, czyli jedno pole tylne, jedno pole przednie i dwa pola boczne. W polu tylnym i przednim granica górna przebiega pomiędzy trzonami kręgów L4 i L5, granica dolna 1 cm poniżej otworów zasłonowych (lub na dolnych brzegach guzów kulszowych, jeśli naciek nowotworowy zajmuje dolne 2/3 części pochwy), a granice boczne 1,5–2 cm na zewnątrz od wchodu miednicy [1-4]. W polach bocznych granica górna i dolna pokrywa się z granicami pola tylnego i przedniego, granica przednia przebiega na zewnętrznej powierzchni spojenia łonowego, a granica tylna pomiędzy kręgami S2 i S3. Przykładowe granice pól napromienianych wyznaczone na radiogramach w projekcji przednio-tylnej i bocznej w technice 2D przedstawia Rycina 12.1.

Planowanie radioterapii techniką 3D odbywa się z zastosowaniem tomografii komputerowej. U każdej pacjentki wykonywana jest tomografia komputerowa z kontrastem dożylnym i znaczni-



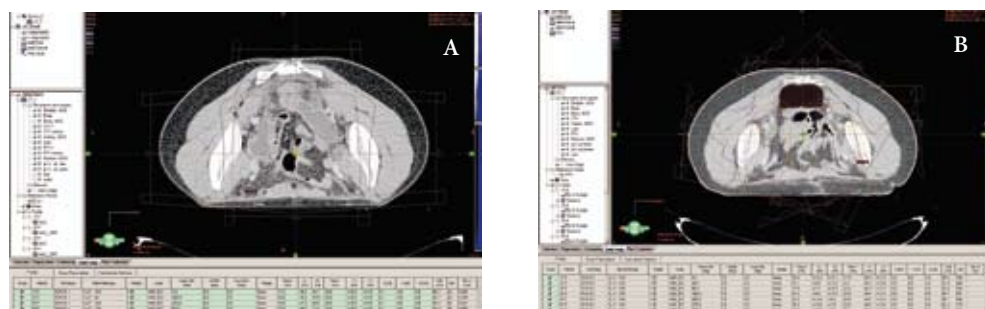
Ryc. 12.1. Granice pól napromieniowanych wyznaczone w technice konwencjonalnej 2D. A. Projektja przednio-tylna. B. Projektja boczna. Materiał własny Katedry Onkologii i Kliniki Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu.

kiem w pochwie. Zgodnie z zaleceniami 50 Raportu ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) na każdym skanie konturowany jest obszar GTV (*gross target volume*, obszar guza nowotworowego), CTV (*clinical target volume*, kliniczny obszar do napromieniania) i PTV (*planning target volume*, zaplanowany obszar do napromieniania) oraz narządy krytyczne. GTV obejmuje guz nowotworowy. CTV obejmuje macicę lub łóżę po zabiegu operacyjnym, górną 1/3 część pochwy, przymacicza, obszar przedkrzyżowy oraz węzły chłonne biodrowe wewnętrzne, zewnętrzne i wspólne. Obszar PTV obejmuje CTV z marginesem uwzględniającym ruchomość narządów wewnętrznych i ruchomość pacjenta. Konturowane są także narządy krytyczne. Przykładowe kontury w technice konformalnej przedstawia Rycina 12.2.



Ryc. 12.2. Technika konformalna: obszary do napromieniania i narządy krytyczne. Kolor żółty – GTV, kolor niebieski – CTV, kolor czerwony – PTV, kolor zielony – pęcherz moczowy, kolor brązowy – odbytnica. Materiał własny Katedry Onkologii i Kliniki Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu.

W technice 3D przy tworzeniu CTV obejmującego węzły chłonne przyjmowany jest margines 7 mm – 2 cm od światła odpowiednich naczyń krwionośnych, a następnie 0,5–2 cm w celu określenia PTV [4-9]. W technice konformalnej, w porównaniu z techniką konwencjonalną następuje zmniejszenie objętości narządów krytycznych objętych wysoką dawką dla jelita cienkiego o 10–30%, jelita grubego o 10–15%, a dla pęcherza moczowego o 10–20% [4,10,11]. Dalsze zmniejszenie objętości napromienianych narządów krytycznych o 30–60% ma miejsce w technice modulacji intensywności dawki (IMRT, *intensity modulated radiotherapy*) IMRT [11,12]. Porównanie rozkładu izodozowego w technice konformalnej i IMRT przedstawia Ryc. 12.3. Dawka całkowita z teleterapii waha się w granicach 45–50 Gy, dawka frakcyjna 1,8–2 Gy, napromienianie raz dziennie, 5 razy w tygodniu. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych paraaortalnych napromieniane są one do dawki 40–45 Gy, dawka frakcyjna 1,8–2 Gy. Stosowana jest terapia megawoltowa. W Katedrze Onkologii i Klinice Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu na bazie Dolnośląskiego Centrum Onkologii od kilku lat wszystkie chore na raka szyjki lub trzonu macicy zakwalifikowane do radykalnej radioterapii napromieniane są techniką konformalną, a u niektórych chorych stosowana jest technika IMRT i fuzja obrazów z tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i pozytronowej tomografii emisyjnej.



Rycina 12.3. Porównanie rozkładu izodozowego w technice konformalnej (A) i IMRT (B). Kolor różowy – PTV (A), kolor czerwony – PTV (B), kolor zielony – izodoza 95% obejmująca PTV (A i B). Materiał własny Katedry Onkologii i Kliniki Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej i Zakładu Fizyki Medycznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu.

Brachyterapia umożliwia podwyższenie dawki na obszar nacieku nowotworowego lub miejsca wysokiego ryzyka wznowy procesu nowotworowego przy jednoczesnej ochronie narządów krytycznych. Schematy frakcjonowania i dawka całkowita w brachyterapii są różne w brachyterapii samodzielnej, skojarzonej z teleterapią, pooperacyjnej. Zależą także od mocy źródła (HDR – wysoka moc dawki /*high dose rate*/, LDR – niska moc dawki /*low dose rate*/). Wykazują też duże zróżnicowanie w zależności od ośrodka leczącego. Brachyterapia u pacjentek leczonych samodzielnym napromienianiem, szczególnie w przypadku obecności cechy „bulky”, stosowana jest zwykle po 2–3 tygodniach stosowania teleterapii po ograniczeniu nacieku nowotworowego przez napromienianie z zewnątrz i powstaniu warunków anatomicznych umożliwiających aplikację. W przypadku niezadawalającej odpowiedzi na teleterapię brachyterapia stosowana jest po jej zakończeniu. U pacjentek po zabiegu operacyjnym brachyterapia może być stosowana przed, w trakcie lub po zakończeniu teleterapii.

Jeżeli radioterapia stosowana jest jako leczenie uzupełniające po zabiegu operacyjnym, napromienianie powinno rozpocząć się 3–6 tygodni i nie później niż 2 miesiące po operacji [13]. Zaleca się, aby całkowity czas radioterapii (teleterapii i brachyterapii łącznie) w raku szyjki i trzonu macicy nie przekraczał 8 tygodni [14,15].

Radioterapia paliatywna

Zarówno u chorych na raka szyjki macicy, jak i u chorych na raka trzonu macicy napromienianie można stosować również, jako leczenie paliatywne. Radioterapia paliatywna na obszar miednicy może być stosowana jako leczenie przeciwnowotworowe i przeciwbólowe. Napromienianie stosowane jest również w leczeniu przerzutów odległych w niektórych lokalizacjach (przerzuty do mózgu, kości, węzłów chłonnych nadobojczykowych). Najczęściej stosowane schematy napromieniania to 8 Gy/1 frakcja, 20 Gy/5 frakcji, 30 Gy/10 frakcji. W ostatnim czasie coraz częściej w leczeniu paliatywnym stosowane są nowoczesne techniki, jak np. napromienianie stereotaktyczne.

Radioterapia raka szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest w onkologii klasycznym przykładem zastosowania leczenia skojarzonego. W leczeniu chorych na raka szyjki macicy stosuje się leczenie chirurgiczne, napromienianie (teleterapię i brachyterapię), chemioterapię i skojarzenie tych metod w różnych konfiguracjach i sekwencjach czasowych. Podstawowe znaczenie dla wyboru właściwej strategii postępowania ma prawidłowe ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego, a więc przeprowadzenie pełnej diagnostyki. Dobór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania klinicznego [2,16,17]. W przypadku zakwalifikowania chorej do leczenia operacyjnego do ustalenia wskazań do leczenia uzupełniającego niezbędny jest dokładny opis zabiegu operacyjnego oraz opis pooperacyjnego badania histopatologicznego. Badanie histopatologiczne musi uwzględniać typ nowotworu, stopień złośliwości histopatologicznej, obecność przerzutów w węzłach chłonnych (ilość i ewentualne naciekanie torebki węzła), głębokość naciekania, wielkość guza, obecność komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego, przymaciach, jajnikach, trzonie macicy, przestrzeni naczyniowej. Na wybór metody postępowania wpływa również stan ogólny chorej i choroby współistniejące. Radioterapia stosowana może być jako leczenie samodzielne, skojarzone z chemioterapią lub jako leczenie uzupełniające po zabiegu operacyjnym. Potwierdzeniem dużej roli radioterapii w leczeniu raka szyjki macicy są dane z *Annual Report on the Results of Treatment In Gynaecological Cancer* z 2006 roku, z których wynika, że u około 33% chorych we wszystkich stopniach zaawansowania stosowana jest samodzielna radioterapia, 15% chorych leczonych jest operacyjnie z uzupełniającym napromienianiem, a około 14% chorych poddawanych jest radiochemioterapii. Łącznie radioterapia stosowana jest więc u ponad 60% chorych na raka szyjki macicy [18].

Zasady postępowania w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

W stopniu 0 i Ia₁ wg FIGO leczeniem z wyboru jest leczenie operacyjne o różnym zakresie. W przypadku przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego stosuje się radiote-

rapię. Jeżeli po zabiegu operacyjnym w linii cięcia chirurgicznego obecne są komórki raka należy poszerzyć zabieg operacyjny lub zastosować uzupełniającą brachyterapię. W stopniu zaawansowania Ia₂ stosuje się leczenie operacyjne, a uzupełniającą radioterapię w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych lub komórkach raka w linii cięcia chirurgicznego. W stopniu zaawansowania Ib₁, Ib₂ i IIa stosuje się, przede wszystkim w zależności od wielkości szyjki macicy (< lub >4 cm), leczenie operacyjne, radiochemioterapię opartą na cisplatynie, albo leczenie operacyjne skojarzone z radioterapią lub radiochemioterapią w różnych sekwencjach. Wskazaniami do uzupełniającej radioterapii po zabiegu operacyjnym są przerzuty w węzłach chłonnych, głębokie naciekanie, stopień złośliwości histologicznej G2 i G3, naciekanie przestrzeni naczyniowych. Podstawową metodą leczenia w stopniach zaawansowania IIb, IIIa, IIIb jest radiochemioterapia. W stopniu IVa zależnie od stanu miejscowego i stanu ogólnego pacjentki stosujemy radiochemioterapię lub leczenie paliatywne. W stopniu IVb w zależności od stanu miejscowego, lokalizacji przerzutów i stanu ogólnego stosuje się radioterapię, chemioterapię lub leczenie paliatywne. Wskazaniami do radioterapii lub radiochemioterapii uzupełniającej po zabiegu operacyjnym wg *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) są przerzuty do węzłów chłonnych, obecność komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego, obecność komórek nowotworowych w przymaciczach, naciek trzonu macicy, przerzuty w jajnikach, zatory z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i chłonnych, naciekanie powyżej połowy grubości szyjki macicy, wielkość guza powyżej 4 cm, rak gruczołowy, anaplastyczny i inne rzadkie postacie histopatologiczne.

Rola radioterapii w niskich stopniach zaawansowania raka szyjki macicy

Chore na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania Ib i IIa według FIGO mogą być leczone operacyjnie lub napromienianiem z podobnymi wynikami, jeśli chodzi o przeżycia i okresy wolne od choroby, ale z różnymi powikłaniami. Jak dowodzą badania, 5-letnie przeżycia całkowite dla chorych leczonych operacyjnie wynoszą 81–87%, a dla chorych leczonych napromienianiem 74–83% i różnice między tymi grupami nie są istotne statystycznie [19–21]. Włoskie badanie randomizowane Landoniego nie wykazało także istotnych różnic w odniesieniu do przeżyć wolnych od choroby, które w grupie chorych operowanych i napromienianych wynoszą 74% i w odniesieniu do ilości wznów, które wystąpiły odpowiednio u 25% i 26% [21]. Badanie to nie wykazało też różnic w przeżyciach całkowitych i przeżyciach wolnych od choroby niezależnie od wielkości szyjki macicy (<4 cm, >4 cm). Jedynie u chorych na raka gruczołowego wyniki leczenia operacyjnego były istotnie statystycznie lepsze niż wyniki napromieniania (*overall survival*, OS 70% vs 59%, *disease free survival*, DFS 66 vs 47%). Ciężkie powikłania wystąpiły u 28% chorych operowanych i u 12% chorych napromienianych, a różnica ta była istotna statystycznie. Wybierając metodę leczenia należy brać pod uwagę typ histologiczny nowotworu, wiek chorej, choroby współistniejące, ryzyko powikłań, jakość życia po leczeniu oraz możliwość leczenia wznowy. Wznowy w miednicy po leczeniu operacyjnym mogą być z powodzeniem leczone napromienianiem, natomiast leczenie operacyjne wznów po radioterapii obarczone jest dużym ryzykiem powikłań.

Rola radioterapii uzupełniającej po zabiegu operacyjnym w raku szyjki macicy

Przerzuty w węzłach chłonnych (także mikroprzerzuty), duży wymiar guza, głęboka inwazja, zajęcie przestrzeni naczyniowej związane są z większym ryzykiem wznowy miejscowej i odległej i gorszymi wynikami leczenia [22-24]. Istotny jest także fakt, iż takie czynniki ryzyka jak duży wymiar guza, głęboka inwazja i zajęcie przestrzeni naczyniowej występują u około 25% chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych [9]. Liczne badania potwierdzają możliwość poprawy wyników leczenia w wyniku zastosowania pooperacyjnej radioterapii lub radiochemioterapii [22,23,25]. U chorych z dużym wymiarem guza, głęboką inwazją i zajęciem przestrzeni naczyniowej leczonych wyłącznie operacyjnie wznowa miejscowa występuje w około 28% przypadków, a u leczonych uzupełniająco napromienianiem w około 15% przypadków, a różnica ta jest istotna statystycznie [22]. Wznowa odległa występuje odpowiednio u około 7% i 2% chorych [22]. Uzupełniająca radioterapia znacząco poprawia przeżycia wolne od choroby i zmniejsza ryzyko progresji w porównaniu do chorych wyłącznie operowanych [23]. Ponadto w grupie poddanej uzupełniającej radioterapii w porównaniu do chorych leczonych tylko operacyjnie mniejsza jest ilość zgonów całkowitych (około 20% vs 29%) i zgonów po wznowie (około 15% vs 24%) [24]. Zagadnienia dotyczące uzupełniającej radiochemioterapii u chorych w niskich stopniach zaawansowania z przerzutami w węzłach chłonnych omówione będą w dalszej części rozdziału.

Rola radiochemioterapii w raku szyjki macicy

W latach 1999–2000 opublikowano wyniki 5 randomizowanych badań klinicznych III fazy obejmujących 1912 pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniach zaawansowania Ib-IVa według FIGO dotyczących skojarzonej radiochemioterapii opartej na cisplatynie [25-29]. Badania SWOG 87-97 i GOG 123 dotyczyły chorych w niskich stopniach zaawansowania (Ia₂, Ib, IIa) i radioterapii lub radiochemioterapii skojarzonej z leczeniem operacyjnym. Badania GOG 85, GOG 120 i RTOG 90-01 dotyczyły radiochemioterapii u chorych w wyższych stopniach zaawansowania (IIb, III, IVa).

Badanie SWOG 87-97 obejmowało chore na raka szyjki macicy w stopniach Ia₂ - IIa leczone operacyjnie, u których stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych miednicy, dodatkowe marginesy pooperacyjne lub nacieki mikroskopowe w przymacicach. Czas wolny od nawrotu (*progression free survival*, PFS) oraz przeżycia całkowite (*overall survival*, OS) w grupie z radioterapią w stosunku do grupy z radiochemioterapią wynosiły odpowiednio 63% vs 80% i 71% i 81%. W grupie z radiochemioterapią częściej występowały powikłania hematologiczne i ze strony przewodu pokarmowego [25].

W badaniu GOG 123 porównywano wyniki samodzielnej przedoperacyjnej radioterapii i przedoperacyjnej radiochemioterapii u chorych na szyjkę macicy w stopniu Ib₂ wg FIGO. Czas wolny od nawrotu (*progression free survival*, PFS) oraz przeżycia całkowite (*overall survival*, OS) były istotnie statystycznie lepsze w grupie z radiochemioterapią. W grupie tej częściej występowały powikłania hematologiczne (21% vs 2%) i powikłania ze strony przewodu pokarmowego (14% vs 5%) [26].

Badania GOG 85 i GOG 120 dotyczyły radiochemioterapii chorych na raka szyjki macicy w stopniach IIb-IVa. Stosowano różne schematy chemioterapii (hydroksymocznik, cisplatyna, fluorouracylu). Czas wolny od nawrotu (*progression free survival*, PFS) oraz przeżycia

całkowite (*overall survival*, OS) były istotnie statystycznie lepsze w grupach z cisplatyną, a powikłania hematologiczne i ze strony przewodu pokarmowego częściej występowały w grupie otrzymującej hydroksymocznik [27, 28].

Badanie RTOG 90-01 obejmowało chore na raka szyjki macicy w stopniach IIb- IVa oraz Ib- Ila z guzem ≥ 5 cm albo zajęciem węzłów chłonnych miednicy. Pacjentki randomizowane były do radioterapii na obszar miednicy i węzłów chłonnych paraaortalnych lub radioterapii tylko na obszar miednicy i chemioterapii. Przeżycia całkowite i wolne od choroby w grupie z radiochemioterapią były lepsze niż w grupie z samodzielną radioterapią. Wznowy miejscowe i przerzuty odległe istotnie statystycznie częściej występowały w grupie z samodzielną radioterapią. Częstość poważnych powikłań była podobna w obu grupach, z wyjątkiem powikłań hematologicznych, które występowały częściej w grupie z cisplatyną [29,30].

Biorąc pod uwagę wyniki tych badań Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych w 1999 roku uznał radiochemioterapię opartą na cisplatynie za „złoty standard” w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy [31]. Od tego czasu odsetek chorych na raka szyjki macicy otrzymujących radiochemioterapię wzrósł z około 30% do około 60% [32].

Odmienne wyniki przyniosło badanie Pearcey’a opublikowane w 2002 roku obejmujące 259 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniach zaawansowania Ib-IIa (≥ 5 cm), IIb-IVa lub z zajęciem węzłów chłonnych miednicy [33]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciach 3-letnich i 5-letnich, które wynosiły odpowiednio w grupie z radiochemioterapią i samodzielną radioterapią 69% vs 66% i 62% vs 58%. Za prawdopodobne przyczyny odmiennych wyników tego badania uznano wyższy poziom hemoglobiny wymagany przy włączeniu do badania (12 mg% w porównaniu do 11–10 mg% w innych badaniach) oraz krótszy całkowity czas leczenia wynikający z zastosowanego schematu napromieniania, co mogło niezależnie od zastosowanej chemioterapii poprawić wyniki leczenia.

W kolejnych latach przeprowadzono i opublikowano liczne metaanalizy dotyczące radiochemioterapii raka szyjki macicy [34-38].

Metaanaliza Greena opublikowana w 2001 i 2005 roku obejmowała 17 badań przeprowadzonych w latach 1981–2000, w których udział brało 4580 chorych. Wykazano w grupie z radiochemioterapią w porównaniu do samodzielnej radioterapii poprawę o 13–16% PFS i o 10–12% OS. Poprawa wyników leczenia była niezależna od schematu chemioterapii. Częściej ostre odczyny popromienne (hematologiczne, przewód pokarmowy) oraz zgony w wyniku toksyczności leczenia występowały w grupie z radiochemioterapią. Większe korzyści z radiochemioterapii odnosiły chore w niższych stopniach zaawansowania (I i II wg FIGO) [34,35].

Metaanaliza Lukki opublikowana w 2002 roku obejmująca 8 badań randomizowanych wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu raka szyjki macicy u chorych poddawanych radiochemioterapii opartej na cisplatynie w porównaniu z leczonymi samodzielnym napromienianiem. Poprawa wyników leczenia dotyczyła chorych niezależnie od stopnia zaawansowania (samodzielna radiochemioterapia w zaawansowanym raku szyjki macicy, przedoperacyjna radiochemioterapia w stopniu Ib „bulky” oraz pooperacyjna radiochemioterapia w niskich stopniach zaawansowania z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi). W grupie z radiochemioterapią charakterystyczne było nasilenie wczesnych powikłań hematologicznych i jelitowych [36].

Metaanaliza Kirwana obejmująca 19 randomizowanych badań klinicznych i 4580 pacjentów dotyczyła powikłań radiochemioterapii. Wczesne powikłania hematologiczne i ze strony

przewodu pokarmowego częściej występowały w grupach z radiochemioterapią. Brak było różnic w częstości występowania powikłań wczesnych ze strony układu moczowego w grupach z radiochemioterapią i samodzielną radioterapią. Brak było również różnic w częstości występowania powikłań późnych w obu grupach chorych [37]. Szczegółową analizę powikłań przedstawia tab. 12.1.

Tabela 12.1. Toksyczność radiochemioterapii na podstawie metaanalizy Kirwana.

Parametr	Odczyn	RTCHTH	RT
Hb	G1–G2	39,3%	29,0%
	G3–G4	6,5%	4,1%
WBC	G1–G2	49,4%	40,0%
	G3–G4	16,4%	7,9%
PLT	G1–G2	20,5%	10,0%
	G3–G4	1,7%	0,4%
Przewód pokarmowy	G1–G2	45,2%	40,8%
	G3–G4	8,0%	4,2%
Pęcherz moczowy	G1–G2	17,5%	17,1%
	G3–G4	1,5%	1,6%

Opublikowana w 2008 roku londyńska metaanaliza Group MRC CTU obejmowała 15 badań z lat 1987–2006 i 3452 chore [38]. Poprawa 5-letnich przeżyć wolnych od wznowy miejscowej w grupie z chemioterapią wynosiła 9%, a poprawa 5-letnich przeżyć wolnych od choroby 8%. Poprawa 5-letnich przeżyć całkowitych w grupie z radiochemioterapią w porównaniu do samodzielnej radioterapii wynosiła średnio 6% i zależała od stopnia zaawansowania klinicznego. W stopniu Ib-IIa wg FIGO stwierdzono poprawę 5-letnich przeżyć o 10%, w stopniu IIb o 7% i w stopniu III-IVa o 3%. W przeciwieństwie do poprzednich metaanaliz wykazano lepsze wyniki w schematach zawierających wyłącznie cisplatynę. Ponadto stwierdzono poprawę przeżyć w grupach otrzymujących dodatkowo chemioterapię po radiochemioterapii. Wyniki radiochemioterapii były niezależne od wieku, typu histopatologicznego, stopnia złośliwości histologicznej i zajęcia węzłów chłonnych. Potwierdzono większą częstość ostrych odczynów hematologicznych i odczynów przewodu pokarmowego w grupie z chemioterapią.

Szczególną uwagę należy zwrócić na poziom hemoglobiny w trakcie radiochemioterapii. U pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy poddawanych radiochemioterapii poziom hemoglobiny >10 mg% przed leczeniem i w trakcie leczenia oraz jej nadir są niezależnymi czynnikami prognostycznym i predykcyjnym [39–43].

Z badań dotyczących przedoperacyjnej radiochemioterapii w raku szyjki macicy w stopniu zaawansowania Ib-IIa „bulky” wynika, że całkowita odpowiedź histopatologiczna uzyskiwana jest w 45–62% przypadków, rezydualne zmiany mikroskopowe obecne są w 29–50% przypadków, rezydualne zmiany makroskopowe w 5–19% przypadków, a w 6–8% obserwowany jest brak odpowiedzi na leczenie [44–49].

Podsumowanie

Rola napromieniania w leczeniu raka szyjki jest niepodważalna. W niskich stopniach zaawansowania wyniki radioterapii są takie jak leczenia chirurgicznego. U chorych po leczeniu operacyjnym z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi uzupełniające napromienianie poprawia wyniki leczenia.

Radiochemioterapia oparta na cisplatynie jest obecnie standardem postępowania w zaawansowanym raku szyjki macicy. Jako leczenie samodzielne stosowana jest w II, III i IVa stopniu zaawansowania. Jako leczenie uzupełniające po zabiegu operacyjnym stosowana jest w przypadku nacieków mikroskopowych w przymaciczach, przerzutów w węzłach chłonnych i w przypadku dodatnich marginesów pooperacyjnych. W stopniach zaawansowania Ib₂–IIa radiochemioterapia może być stosowana jako leczenie przedoperacyjne. Radiochemioterapia poprawia przeżycia całkowite o 10–12%, nasila jednak wczesne objawy uboczne leczenia, szczególnie ze strony układu krwiotwórczego i pokarmowego. Nierozstrzygniętych pozostaje jednak kilka problemów związanych z radiochemioterapią, takich jak znaczenie fluorouracylu, optymalna dawka cisplatyny, znaczenie radiochemioterapii w wyższych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy czy łączne stosowanie chemioterapii i radioterapii na obszar miednicy i węzłów chłonnych paraaortalnych.

Radioterapia raka trzonu macicy

Metodą z wyboru w leczeniu pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy jest zabieg operacyjny. Pozwala on na dokładne ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego i wskazań do leczenia uzupełniającego. Przeciwwskazaniami onkologicznymi do zabiegu operacyjnego są nacieki nowotworowe w przymaciczach, rozległy naciek w pochwie i pakiety powiększonych węzłów chłonnych. W przypadku przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego lub braku zgody pacjentki stosowana jest radioterapia. Napromienianie w leczeniu raka trzonu macicy może być stosowane jako leczenie samodzielne lub uzupełniające zabieg operacyjny. Na podstawie opisu zabiegu operacyjnego i opisu pooperacyjnego badania histopatologicznego, biorąc pod uwagę wiek chorej, stan ogólny i choroby współistniejące określa się czynniki ryzyka i ustala wskazania do leczenia uzupełniającego. Opis zabiegu operacyjnego powinien zawierać opis jajników, macicy, jajowodów, przymacicz, więzadeł, sieci, krezki okrężnicy, wątroby, okolic podprzeponowych, otrzewnej ściennej i trzewnej, ocenę makroskopową i palpacyjną węzłów chłonnych biodrowych i okołoaortalnych, wygląd wyrostka robaczkowego, obecności lub brak płynu w jamie brzusznej, opis ewentualnych innych zmian patologicznych, zakres wykonanej operacji, opis pozostawionej masy nowotworu, pobranie do badania histopatologicznego wszystkich makroskopowo nieprawidłowych tkanek. Dla zaplanowania pooperacyjnej radioterapii istotne znaczenie ma oklipsowanie patologicznych zmian stwierdzanych podczas zabiegu operacyjnego. Pooperacyjny wynik badania histopatologicznego powinien zawierać typ histopatologiczny raka, stopień złośliwości histopatologicznej, głębokość naciekania mięśniówki, naciekanie szyjki macicy, opis jajników i jajowodów, zajęcie węzłów chłonnych, lokalizację nacieku nowotworowego w jamie macicy (część górna/ dolna), wielkość guza oraz określenie obecności zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i chłonnych.

Szacuje się, że radioterapia samodzielna jest stosowana u 16%, a skojarzona z leczeniem operacyjnym u 64% pacjentek z rakiem trzonu macicy. Coraz większą rolę w leczeniu zaawansowanego raka trzonu macicy odgrywa obecnie również chemioterapia.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ustalając wskazania do uzupełniającej radioterapii, oprócz stopnia zaawansowania klinicznego bierze pod uwagę także czynniki ryzyka: wiek >60 lat, zajęcie naczyń chłonnych, wielkość guza i zajęcie dolnej części trzonu macicy [16]. Zarówno NCCN, jak i Centrum Onkologii w Warszawie ustalając swoje rekomendacje dotyczące uzupełniającej radioterapii biorą pod uwagę kompletność protokołu operacyjnego i patologicznego [13,16].

Zasady postępowania w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Zasady postępowania w raku trzonu macicy w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego podaje NCCN, Centrum Onkologii w Warszawie i Polska Unia Onkologii [13,16,50]. Zasady te różnią się nieznacznie.

W stopniu Ia NCCN zaleca niezależnie od czynników ryzyka przy G1 i G2 obserwację, przy G3 bez czynników ryzyka obserwację lub brachyterapię, a z czynnikami ryzyka obserwację, brachyterapię lub brachyterapię z teleterapią. Według rekomendacji Centrum Onkologii w Warszawie w stopniu Ia G1 i G2 chore wymagają jedynie obserwacji, a przy G3 brachyterapii.

W stopniu Ib NCCN zaleca przy braku czynników ryzyka i G1 obserwację, przy G2 i G3 obserwację lub brachyterapię, natomiast przy obecnych czynnikach ryzyka i G1 obserwację lub brachyterapię, przy G2 i G3 obserwację, brachyterapię lub brachyterapię z teleterapią. Według rekomendacji Centrum Onkologii w Warszawie w stopniu Ib G1 zalecana jest obserwacja, a przy G2 i G3 brachyterapia.

W stopniu Ic NCCN zaleca przy braku czynników ryzyka przy G1 i G2 obserwację lub brachyterapię, przy G3 obserwację, brachyterapię, brachyterapię z teleterapią oraz chemioterapię. W stopniu Ic z czynnikami ryzyka przy G1, G2 i G3 NCCN zaleca obserwację, brachyterapię lub brachyterapię z teleterapią, a przy G3 także chemioterapię. Centrum Onkologii w Warszawie zaleca w stopniu Ic, G1, G2 i G3 brachyterapię.

W stopniu IIa niezależnie od stopnia złośliwości histologicznej i czynników ryzyka NCCN zaleca uzupełniającą brachyterapię. Centrum Onkologii w Warszawie u chorych z pełnym protokołem operacyjnym niezależnie od stopnia złośliwości histologicznej również zaleca uzupełniającą brachyterapię, natomiast u chorych bez pełnego protokołu operacyjnego w stopniu złośliwości histologicznej G1 i G2 oraz przy G3 i nacieku mniej niż połowy grubości mięśniówki brachyterapię, natomiast przy G3 i nacieku więcej niż połowy grubości mięśniówki teleterapię.

W stopniu IIb NCCN zaleca przy G1, G2 i G3 teleterapię z brachyterapią, a przy G3 także chemioterapię. Centrum Onkologii w Warszawie u chorych w stopniu IIb z pełnym protokołem operacyjnym niezależnie od stopnia złośliwości histologicznej zaleca jedynie uzupełniającą brachyterapię, natomiast u chorych bez pełnego protokołu operacyjnego teleterapię.

W stopniu IIIa NCCN zaleca, jeśli dodatnia jest tylko cytologia przy G1 i G2 obserwację, przy G3 obserwację, brachyterapię, teleterapię z brachyterapią, a także chemioterapię, a w pozostałych wypadkach radioterapię lub radiochemioterapię. Centrum Onkologii w Warszawie

u chorych w stopniu IIIa z pełnym protokołem operacyjnym, jeśli dodatnia jest tylko cytologia zaleca obserwację, w pozostałych przypadkach teleterapię.

W stopniu IIIb NCCN zaleca radioterapię lub radiochemioterapię, Centrum Onkologii w Warszawie radioterapię.

W stopniu IIIc NCCN zaleca radioterapię lub radiochemioterapię, Centrum Onkologii w Warszawie radioterapię.

Polska Unia Onkologii zaleca zastosowanie uzupełniającej radioterapii w I stopniu zaawansowania w przypadku stopnia złośliwości histologicznej G3 lub nacieku powyżej połowy grubości mięśniówki oraz w stopniu II i III.

W stopniu IVa i IVb decyzja o metodzie leczenia podejmowana jest indywidualnie, a możliwa jest chemioterapia, hormonoterapia, radioterapia i skojarzenie tych metod. Należy zaznaczyć, że powyższe zalecenia nie uwzględniają klasyfikacji FIGO z 2009 r.

U chorych w stopniach zaawansowania I, II i III z przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego i u chorych, które nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne stosuje się radykalną samodzielną radioterapię składającą się z teleterapii i brachyterapii.

U chorych z rozpoznaniem rakiem jasnokomórkowym, surowiczobrodawkowatym i mięsakerakiem leczeniem uzupełniającym po zabiegu operacyjnym jest chemioterapia z radioterapią lub bez radioterapii. Rola uzupełniającego napromieniania w mięsakach trzonu macicy jest kontrowersyjna, ponieważ mimo wpływu na wyniki leczenia miejscowego, nie wpływa na przeżycia odległe. Uzupełniające napromienianie może być stosowane w III i IVa stopniu zaawansowania low grade endometrial stromal sarcoma (z hormonoterapią) oraz w I, II, III stopniu zaawansowania high grade undifferentiated sarcoma (HGUD) i leiomyosarcoma (w stopniu II, III i IV możliwa również chemioterapia).

Miejsce radioterapii i radiochemioterapii w raku trzonu macicy

Znaczenie radioterapii adjuwantowej w niskich stopniach zaawansowania klinicznego jest przedmiotem licznych kontrowersji i badań klinicznych. Zagadnieniu temu poświęcone były badania Norwegian Trial, PORTEC-1, GOG 99, ASTEC EN. 5 i PORTEC- 2.

Wyniki Norwegian Trial obejmującego 540 chorych w I stopniu zaawansowania opublikowane zostały w 1980 roku. Chore randomizowane były do samodzielnej brachyterapii lub brachyterapii skojarzonej z teleterapią. 5-letnie przeżycia całkowite nie różniły się znamienne (91% vs 89%). W grupie z samodzielną brachyterapią w porównaniu z pełną radioterapią istotnie statystycznie częściej występowały wznowy miejscowe (7% vs 2%, $p < 0,01$) [51].

Badanie randomizowane III fazy GOG 99, którego pełne wyniki zostały opublikowane w 2004 roku obejmowało 448 pacjentek w stopniach zaawansowania Ib-II według FIGO. Chore randomizowane były do uzupełniającej teleterapii lub obserwacji. W grupie poddanej napromienianiu wykazano znamienne zmniejszenie częstości wznów w pochwie (3% vs 12%) bez wpływu na przeżycia odległe [52]. W grupie z radioterapią stwierdzono więcej powikłań po leczeniu. Na podstawie tego badania określono czynniki ryzyka: wiek, stopień złośliwości G2 i G3, zajęcie naczyń chłonnych oraz zajęcie 1/3 zewnętrznej mięśniówki. Biorąc pod uwagę te czynniki ustalono wskazania do radioterapii pooperacyjnej: wiek >70 lat i jeden z powyższych czynników, wiek 50–70 lat i dwa z powyższych czynników oraz wiek <50 lat i trzy z powyższych czynników.

Badanie PORTEC-1 (*Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*), opublikowane w 2000 roku obejmujące 715 pacjentek w stopniach zaawansowania Ia G2 i G3, Ib G2 i G3 oraz Ic G1 i G2 również wykazało zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej (4% vs 14%) bez wpływu na przeżycia całkowite w grupie pacjentek otrzymujących uzupełniającą radioterapię w porównaniu do pacjentek leczonych wyłącznie operacyjnie [53]. Kolejne wyniki badania PORTEC publikowane zostały w latach 2003-2005. Na ich podstawie ustalono, że pacjentki w stopniach zaawansowania Ib G1 i G2 powinny podlegać jedynie obserwacji, a pacjentki w stopniach zaawansowania Ib G3 oraz Ic G1 i G2 radioterapii [54-56].

W 2009 roku opublikowane zostały wyniki badania ASTEC EN. 5 obejmującego 905 chorych w stopniach zaawansowania IA i IB G3, IC, IIA [57]. Chore randomizowane były do obserwacji lub uzupełniającej radioterapii (teleterapii na obszar miednicy małej i brachyterapii). 5-letnie przeżycia odległe w obu grupach nie różniły się i wynosiły 84%. Częstość wznów w pochwie i miednicy w grupie obserwowanej i napromienianej wynosiła odpowiednio 6,1% i 3,2%. W grupie napromienianej istotnie statystycznie częściej występowały zarówno powikłania ostre (57% vs 27%), jak i późne (61% vs 45%), w tym powikłania ciężkie. Na podstawie wyników tego badania uznano, że uzupełniająca radioterapia nie powinna być stosowana w rutynowym postępowaniu u chorych w niskich stopniach zaawansowania z czynnikami ryzyka z założeniem poprawy przeżyć, zysk w zapobieganiu wznowy miejscowej jest niewielki, a toksyczność większa. Również metaanaliza obejmująca badania PORTEC-1, GOG 99 i ASTEC EN. 5 nie wykazała istotnego zysku z zastosowania uzupełniającej radioterapii.

W 2010 roku opublikowane zostały wyniki badania PORTEC-2 obejmującego 427 chorych w stopniu IC G1-2, IB G3, IIA według FIGO. Chore randomizowane były do uzupełniającej teleterapii lub brachyterapii. Przeżycia całkowite wynosiły odpowiednio 79,6% i 84,8%, przeżycia wolne od choroby wynosiły odpowiednio 78,1% i 82,7%, wznowy w pochwie 1,6% i 1,8%, przerzuty odległe 5,7% i 8,3% i nie różniły się istotnie. Wznowy w miednicy w grupie z teleterapią wystąpiły u 0,5% chorych, a w grupie z brachyterapią u 3,8% chorych ($p=0,02$) [58]. Ostre odczyny popromienne znamienne częściej występowały w grupie z teleterapią, po dwóch latach po zakończeniu radioterapii różnica w częstości powikłań w obu grupach zanika. Na podstawie wyników tego badania stwierdzono, że brachyterapia powinna być uzupełniającym leczeniem z wyboru u chorych na raka trzonu macicy w niskich stopniach zaawansowania z czynnikami ryzyka po zabiegu operacyjnym.

Kolejnym problemem leczenia uzupełniającego raka trzonu macicy jest rola radioterapii i chemioterapii w wyższych stopniach zaawansowania. Randomizowane badanie kliniczne III fazy GOG122 opublikowane w 2006 roku wykazało wydłużenie czasu do progresji i poprawę przeżyć całkowitych w grupie pacjentek otrzymujących chemioterapię (doxorubicyna z cisplatyną) w porównaniu do grupy chorych napromienianych na całą jamę brzuszną u pacjentek w III i IVa stopniu zaawansowania (odpowiednio 42% vs 38% i 53% vs 42%) [59]. Kolejne badanie porównujące skuteczność radioterapii i chemioterapii nie wykazało różnic w przeżyciach wolnych od choroby i przeżyciach odległych, w ramieniu z radioterapią występowało mniej wznów miejscowych, a w ramieniu z chemiotera-

pią mniej przerzutów odległych [60]. Również badanie JGOG 2033 nie wykazało różnic w przeżyciach wolnych od choroby i przeżyciach odległych w ramieniu z chemioterapią i radioterapią [61].

Kolejnym zagadnieniem jest radiochemioterapia u chorych na raka trzonu macicy. Badanie NSGO-EC-9501/ EORTC 55991 obejmowało 372 chore w stopniach IC-IIIC według FIGO, ze stopniem złośliwości G3, głęboką inwazją, rakiem jasnokomórkowym, rakiem anaplastycznym, rakiem surowiczym. Chore randomizowane były do samodzielnej radioterapii (teleterapia na obszar miednicy $\pm$ brachyterapia) lub radiochemioterapii opartej na cisplatynie. Dawka z radioterapii wynosiła 44 Gy, chemioterapia podawana była przed lub po radioterapii. PFS w grupie z samodzielną radioterapią wynosiło 75%, a w grupie z radiochemioterapią 82%. W badaniu tym nie raportowano przeżyć całkowitych [62]. Kolejne badanie dotyczące pooperacyjnej radiochemioterapii, w którym wzięło udział 156 chorych w stopniach IA-B G3, IC-IIIA G1-3 porównywało wyniki samodzielnej radioterapii w dawce 56 Gy z sekwencyjną radiochemioterapią (3 kursy CEP). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w DFS i OS, w grupie z radiochemioterapią częściej występowały powikłania jelitowe wymagające interwencji chirurgicznej (9,5% vs 2,7%) [63]. Należy zwrócić uwagę na różne dawki promieniowania w tych badaniach. Niskie dawki w pierwszym z tych badań mogą wpływać na wyniki samodzielnej radioterapii, a wysokie w drugim badaniu istotnie zwiększać częstość powikłań. Toczą się kolejne badania dotyczące chorych na raka trzonu macicy w różnych stopniach zaawansowania porównujące samodzielną radioterapię z radiochemioterapią w różnych sekwencjach czasowych i z udziałem różnych cytostatyków (np. badanie PORTEC-3).

Piśmiennictwo

1. Barillot, I., Horiot, J., Maingon, P. [et al.]: Impact on treatment outcome and late effects of customized treatment planning in cervix carcinomas: baseline results to compare new strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, v.48, s. 189-200.
2. Bidziński, M., Krynicki, R., Bujko, K.: Diagnostyka, leczenie i monitorowanie po leczeniu raka szyjki macicy. *Ginekol Onkol*, 2004, v.2, s. 11-24.
3. Bidziński, M., Krynicki, R., Bujko, K.: Diagnostyka, leczenie i postępowanie po leczeniu raka trzonu macicy. *Ginekol Onkol*, 2004, v.2, s. 25-34.
4. Gerstner, N., Wachter, S., Knocke, T. [et al.]: The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol*, 1999, v.51, s. 71-78.
5. Brixey, C., Roeske, J., Lujan, A. [et al.]: Impact of Intensity-Modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, v.54, s. 1388-1396.
6. Roeske, J., Bonta, D., Mell, L. [et al.]: A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiother Oncol*, 2003, v.69, s. 201-207.
7. Taylor, A., Rockall, A., Reznick, R. [et al.]: Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity- modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, v.63, 1604-1612.
8. Van de Bunt, L., van der Heide, U., Ketelaars, M. [et al.]: Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: the impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, v.64, s. 189-196.

9. Small, W., Mell, K., Anderson, P. [et al.]: Consensus guidelines for the delineation of the clinical target volume for intensity modulated pelvic radiation therapy in the postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, v.71, s. 428-434.
10. Olofsen-van Acht, M., Quint, S., Seven, M. [et al.]: Three-dimensional treatment planning for post-operative radiotherapy in patients with node-positive cervical cancer. Comparison between a conventional and conformal technique. *Strahlenther Onkol*, 1999, v.175, s. 462-469.
11. Bednaruk-Młyński, E., Senkus-Konefka, E., Górczyński, M. [et al.]: Paralel-oposed fields vs. four fields, and two-(2D) vs. three-dimensional (3D) radiotherapy planning in thin patients with gynecological malignancies. *Reports of practical oncology and radiotherapy*, 2003, v.8, supl.2, s. 242.
12. Heron, D., Gerszten, K., Selvaraj, R. [et al.]: Conventional 3D versus intensity modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms small star, filled. *Gynecol Oncol*, 2003, v.91, s. 39-45.
13. Standardy w ginekologii onkologicznej. Rekomendacje postępowania onkologicznego. Rak trzonu macicy. *Gin Onkol*, 2009, v.7, s. 9-18.
14. Nag, S., Erickson, B., Thomadsen, B. [et al.]: The American Brachytherapy Society Recommendation for High Dose Rate Brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, v.48, s. 201-211.
15. Nag, S., Erickson, B., Parikh, S. [et al.]: The American Brachytherapy Society Recommendation for High Dose Rate Brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, v.48, s. 779-790.
16. NCCN, National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology- V. I. 2010 [online]: <http://www.nccn.org/professionals/physicians>
17. Krzakowski, M., Herman, K., Jassem, J.: *Onkologia w praktyce klinicznej*. Gdańsk, 2007.
18. Creasman, W., Odicino, F., Maisonneuve, P. [et al.]: Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006, v.95, s. 105-143.
19. Newton, M.: Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1975, v.123, s. 535-542.
20. Morley, G., Seski, J.: Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol*, 1979, v.126, s. 785-798.
21. Landoni, F., Maneo, A., Colombo, A. [et al.]: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*, 1997, v.350, s. 535-540.
22. Sedlis, A., Bundy, B., Rotman, M. [et al.]: A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, 1999, v.73, s. 177-183.
23. Rotman, M., Sedlis, A., Piedmonte, M. [et al.]: A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, v.65, s. 169-176.
24. Marchiole, P., Buenerd, A., Bendaib, M. [et al.]: Clinical significance of lymphovascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol*, 2005, v.97, s. 727-732.
25. Peters, W., Liu, P., Barrett, R. [et al.]: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*, 2000, v.18, s. 1606-1613.

26. Keys, H., Bundy, B., Stehman, F. [et al.]: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky Ib cervical carcinoma. *N Engl J Med*, 1999, v.340, s. 1154-1167.
27. Whitney, C., Sause, W., Bundy, B. [et al.]: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 1999, v.17, s. 1339-1348.
28. Rose, P., Bundy, B., Watkins, E. [et al.]: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 1999, v.340, s. 1144-1153.
29. Morris, M., Eifel, P., Lu, J. [et al.]: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med*, 1999, v.340, s. 1137-1143.
30. Eifel, P., Winter, K., Morris, M. [et al.]: Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*, 2004, v.22, s. 872-880.
31. Cancer trias. NCI issues clinical announcement on cervical cancer- chemotherapy plus radiation improves survival [online]: <http://www.cancer.gov.newscenter/cervicalcancer>.
32. Eifel, P.: Chemoradiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2006, v.16, s.177-185.
33. Pearcey, R., Brundage, M., Drouin, P. [et al.]: Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol*, 2002, v.20, s. 966-972.
34. Green, J., Kirwan, J., Tierney, J. [et al.]: Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2001, v.358, s. 781-786.
35. Green, J., Kirwan, J., Tierney, J. [et al.]: Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix [online]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005 <http://www2.cochrane.org/reviews/>
36. Lukka, H., Hirte, H., Fyles, A. [et al.]: Concurrent Cisplatin-based Chemotherapy plus radiotherapy for Cervical Cancer- a Meta-analysis. *Clin Oncol*, 2002, v.14, s. 203-212.
37. Kirwan, J., Symonds, P., Green, J. [et al.]: A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol*, 2003, v.68, s. 217-226.
38. Vale, C., Tierney, J., Stewart, L. [et al.]: Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol*, 2008, v.10, s. 5802-5812.
39. Winter, W., Maxwell, G., Tian, C. [et al.]: Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, 2004, v.94, s. 495-501.
40. Choi, Y., Yi, C., Sin, J. [et al.]: Impact of hemoglobin on survival cervical carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy is dependent on lymph node metastasis findings by magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, v.16, s. 1846-1854.
41. Ferrandina, G., Distefano, M., Smaniotto, D. [et al.]: Anemia in patients with advanced cervical carcinoma administered preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. *Gynecol Oncol*, 2006, v.103, s. 500-505.
42. Grogan, M., Thomas, G., Melamed, I. [et al.]: The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer*, 1999, v.86, s. 1528-1536.

43. Thomas, G.: The effect of hemoglobin level on radiotherapy outcomes: the Canadian experience. *Semin Oncol*, 2001, v.28, s. 60-65.
44. Noterman, D., Philippon, C., Hertens, D. [et al.]: Neoadjuvant radiochemotherapy and surgery of locally advanced cervical carcinoma: review of 22 patients treated at the Bordet Institute. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2006, v.35, s. 23-27.
45. Lerouge, D., Touboul, E., Lefranc, J. [et al.]: Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for operable bulky carcinomas of uterine cervix stages IB2, IIA, and IIB with proximal parametrial invasion. *Cancer Radiother*, 2004, v.8, s. 168-177.
46. Distefano, M., Ferrandina, G., Smaniotto, D. [et al.]: Concomitant radiochemotherapy plus surgery in locally advanced cervical cancer: update of clinical outcome and cyclooxygenase-2 as predictor of treatment susceptibility. *Oncology*, 2004, v.67, s. 103-111.
47. Kochbati, L., Ben Ammar, C., Benna, F. [et al.]: Preoperative concurrent chemotherapy and radiation therapy in cervix cancer: preliminary results. *Tunis Med*, 2005, v.83, s. 146-149.
48. Mariagrazia, D., Anna, F., Gabriella, F. [et al.]: Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: long- term outcome and complications. *Gynecol Oncol*, 2005, v.99, s. 66-70.
49. Houvenaeghel, G., Lelievre, L., Gonzague- Casabianca, L. [et al.]: Long- term survival after concomitant chemoradiotherapy prior to surgery in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2006, v.100, s. 3 38-343.
50. Polska Unia Onkologii [online]: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
51. Aalders, J., Abeler, V., Kolstad, P. [et al.]: Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol*, 1980, v.56, s. 419-427.
52. Keys, H., Roberts, J., Brunetto, V. [et al.]: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2004, v.92, s. 744-751.
53. Creutzberg, C., van Putten, W., Koper, P. [et al.]: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC Study Group Post Operative Radiation Therapy in endometrial Carcinoma. *Lancet*, 2000, v.355, s. 1404-1411.
54. Creutzberg, C., van Putten, W., Koper, P. [et al.]: Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from randomized trial. *Gynecol Oncol*, 2003, v.89, s. 201-209.
55. Creutzberg, C., van Putten, W., Warlam-Rodenhuis, C. [et al.]: Outcome of high-risk stage IC, Grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*, 2004, v.22, s. 1234-1241.
56. Scholten, A., Putten, W., Beerman, H. [et al.]: Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, v.63, s. 834-838.
57. Blake, P., Swart, A., Orton, J. [et al.]: Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trials results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*, 2009, v.373, s. 137-146.
58. Nouth, R., Smit, V., Putter, H. [et al.]: Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 2010, v.375, s. 816-823.
59. Randall, M., Filiaci, V., Muss, H. [et al.]: Randomized fase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chepothrapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2006, v.24, s. 36-44.

60. Maggi, R., Lissoni, A., Spina, F. [et al.]: Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*, 2006, v.95, s. 266-271.
61. Susumu, S., Sagae, Y., Udagawa, Y. [et al.]: Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2008, v.108, s. 226-233.
62. Hogberg, P., Rosenberg, G., Kristensen P. [et al.]: A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) {+/-} chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol*, 2007, v.25, s. 5503.
63. Kuoppala, T., Maenpää, J., Tomas, E. [et al.]: Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol Oncol*, 2008, v.110, s. 190-195.

Słowniczek skrótów

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements

GTV – obszar guza nowotworowego, gross target volume

CTV – kliniczny obszar do napromieniania, clinical target volume

PTV – zaplanowany obszar do napromieniania, planning target volume

IMRT – modulacja intensywności dawki, intensity modulated radiotherapy

LDR – niska moc dawki, low dose rate

HDR – wysoka moc dawki, high dose rate

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

OS – przeżycia całkowite, overall survival

DFS – przeżycia wolne od choroby, disease free survival

PFS – czas wolny od nawrotu, progression free survival

XIII. Radioterapia raka jajnika, sromu i pochwy

dr n. med. Barbara IZMAJŁOWICZ

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Radioterapia raka jajnika

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2007 roku zanotowano 3214 zachorowania na raka jajnika, co stanowiło 4,98% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet oraz 2485 zgonów na raka jajnika, co stanowiło 6,12% zgonów [1]. Niestety, u większości chorych nowotwór rozpoznawany jest wciąż często w stadiach zaawansowanych i pomimo postępu w technikach chirurgicznych i wprowadzaniu do użytku nowych cytostatyków wyniki leczenia chorych na raka jajnika nie uległy poprawie – 5-letnie przeżycia chorych na raka jajnika wynoszą zaledwie 37% [2,3]. Rola radioterapii w leczeniu chorych na raka jajnika jest od lat przedmiotem kontrowersji. W ostatnich latach znaczenie radioterapii w leczeniu chorych na raka jajnika jest coraz mniejsze z uwagi na rozwój chemioterapii. Przyjmuje się, że zgodnie z obecnymi wskazaniami radioterapia stosowana jest jedynie u około 4% chorych na raka jajnika [4].

Obszar i technika napromieniania

U chorych na raka jajnika obszarem wymagającym napromieniania z uwagi na sposób szerzenia się nowotworu jest cała jama otrzewnowa. Narządami krytycznymi są nerki, wątroba, jelito cienkie, jelito grube, pęcherz moczowy, szpik kostny. Napromienianie całej jamy otrzewnowej przez wiele lat odbywało się za pomocą 2 przeciwległych pól otwartych, których górna granica znajduje się 2 cm powyżej przyczepów przepony uwzględniając jej ruchomość oddechową, dolna granica znajduje się 1cm poniżej otworów zasłonowych, granice boczne 2 cm na zewnątrz od bocznych granic jamy otrzewnej. Na obszar całej jamy otrzewnowej podawano dawkę 22–30 Gy, dawki frakcyjne były niskie, 1,2–1,5 Gy. W drugim etapie napromieniano obszar miednicy lub dużych pól jajnikowych oraz ewentualnie obszar węzłów chłonnych paraaortalnych podwyższając dawkę do 45–50 Gy (dawka frakcyjna 1,8–2 Gy). Po

dawce 20 Gy wprowadzano osłonę nerek, po dawce 25 Gy osłonę wątroby. Stosowana była także technika 6-polowa, w pierwszym etapie napromieniano całą jamę brzuszną dwoma polami przeciwległymi AP/PA z górną granicą Th10/11 do dawki 20 Gy, dawka frakcyjna 1,6 Gy, następnie dolną część jamy brzusznej dwoma polami przeciwległymi AP/PA z górną granicą L3/4 do dawki 20 Gy, dawka frakcyjna 1,6 Gy, a następnie górną część jamy brzusznej od Th10/11 do L3/4 z pól bocznych do dawki 20 Gy, dawka frakcyjna 1,6 Gy [5]. Zastosowanie pól bocznych w trzecim etapie zmniejszało dawkę podawaną na nerki i wątrobę. Stosowano także techniką „moving strip”, czyli przesuwających się pasków [6].

W ostatnich latach w radioterapii chorych na raka jajnika zaczyna się stosować technikę IMRT w celu ochrony narządów krytycznych. W technice tej przy dawce całkowitej 30 Gy objętość kości, a tym samym szpiku, otrzymująca dawkę większą niż 21 Gy zmniejsza się o 60% w porównaniu z technikami konwencjonalnymi [7]. Także obszar jamy otrzewnowej objęty zadaną izodozą 95% zwiększa się z około 70% w technice konwencjonalnej do około 80% w technice IMRT [7]. Stosując technikę łukową IMRT można również uzyskać bardziej homogeny rozkład dawki w jamie otrzewnowej w porównaniu z techniką konwencjonalną [8]. Radioterapia IMRT jest dobrze tolerowana, nie zaobserwowano ostrych powikłań popromiennych w stopniu G4, ani cech przewlekłego popromiennego zapalenia jelit [9].

Napromienianie stosowane może być jako leczenie uzupełniające po zabiegu operacyjnym, jako leczenie konsolidujące po chemioterapii i jako leczenie ratujące u chorych ze wznową.

Radioterapia uzupełniająca

Z uwagi na sposób szerzenia się raka jajnika uzupełniająca teleterapia musi obejmować obszar całej jamy otrzewnowej. Leczenie takie jest skuteczne u chorych z pośredniej grupy ryzyka, czyli w I i II stopniu zaawansowania przy G2 i G3, w stopniu III przy G1 i przy zmianach resztkowych mniejszych niż 2 cm [10]. Przeprowadzono wiele badań randomizowanych i nierandomizowanych porównujących skuteczność pooperacyjnego napromieniania całej jamy otrzewnowej ze skutecznością pooperacyjnej chemioterapii z użyciem różnych cytostatyków, w tym cisplatyny lub skutecznością pooperacyjnej radiochemioterapii (napromienianie na obszar miednicy małej) [11]. Badania te nie wykazały jednoznacznie wyższości żadnej z tych metod leczenia. Problemem w radioterapii była duża ilość wczesnych powikłań popromiennych, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego i szpiku kostnego. Dembo wykazał, że 10-letnie przeżycia były lepsze w grupie napromienianej na obszar całej jamy otrzewnowej niż u chorych otrzymujących chemioterapię i napromienianych na obszar miednicy [12]. Kojas porównywał skuteczność pooperacyjnej radioterapii na obszar całej jamy brzusznej i pooperacyjnej chemioterapii według schematu PAC (cisplatyna, adriamycyna, cyklofosfamid) u chorych operowanych z powodu niezaawansowanego raka jajnika, bez makroskopowych zmian resztkowych, w stopniach zaawansowania IA i IB G2, G3 oraz w stopniach IC i IIA bez względu na stopień zróżnicowania nowotworu [13,14]. W obu grupach 5-letnie przeżycia wynosiły 81%, porównywalna była również toksyczność leczenia w obu grupach. W ostatnich latach wprowadzenie nowych, skutecznych cytostatyków, a szczególnie taksoidów, wyparło z codziennej praktyki uzupełniające, pooperacyjne napromienianie całej jamy brzusznej pomimo braku jednoznacznych dowodów na jego gorszą skuteczność.

W radioterapii uzupełniającej chorych na rak jajnika w stopniu I, II i III stosowano również śródotrzewnowo fosfor radioaktywny w postaci koloidu. Wyniki leczenia fosforem ra-

dioaktywnym nie odbiegały od wyników uzupełniającej teleterapii, czy chemioterapii [11, 15]. Fosfor jest emitерem beta o energii 0,69 MeV i zasięgu promieniowania 1,5–3 mm. Przeciętnie podawano 15–20 mCi ^{32}P , przy czym 10 mCi odpowiada dawce 30 Gy na powierzchni jamy otrzewnej. Właściwości radioaktywnego fosforu sprawiają, że leczenie było dobrze tolerowane, ale z uwagi na mały zasięg promieniowania był on skuteczny jedynie w naciekach mikroskopowych. Ponadto problemem było uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki w całej jamie otrzewnowej, penetracja do węzłów chłonnych miednicy i paraaortalnych oraz do miejsc zrostów pooperacyjnych. Z tych względów leczenie to zostało zarzucone.

Radioterapia uzupełniająca po zabiegu operacyjnym u chorych na raka jajnika może być stosowana w przypadku przeciwwskazań do leczenia cytostatykami lub braku zgody na takie leczenie.

Radioterapia konsolidacyjna

Radioterapia konsolidacyjna oznacza planowe napromienianie po zakończeniu chemioterapii u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, nawet, jeśli aktualnie nie stwierdza się ognisk choroby. Badania przeprowadzone u chorych w stopniach zaawansowania I, II G3, III porównywały wyniki leczenia po uzupełniającej chemioterapii i uzupełniającej radiochemioterapii (radioterapia konsolidacyjna po chemioterapii). Zarówno przeżycia wolne od nawrotu, jak i przeżycia całkowite były o 10–30% lepsze w grupie z radiochemioterapią [15,17]. Nie ma zgody, co do wielkości zmian rezydualnych kwalifikujących do konsolidacyjnej radioterapii, niektórzy autorzy uważają, że powinny to być zmiany tylko mikroskopowe, inni, że <0,5 cm, inni, że <2 cm [5]. Ryzyko powikłań popromiennych w leczeniu skojarzonym jest większe niż podczas stosowania jednej metody leczenia. Ostry odczyn popromienny ze strony przewodu pokarmowego w stopniu G1-2 występuje u około 80% chorych, a w stopniu G3-4 u około 20% chorych, toksyczność hematologiczna odpowiednio u około 70% i 30% chorych [6,18]. Późne odczyny popromienne w różnych lokalizacjach występują u około 20% chorych [18].

Radioterapia paliatywna

Radioterapia może być również stosowana u chorych ze wznową choroby nowotworowej po wyczerpaniu możliwości chemioterapii. Należy jednak pamiętać, że wyniki tego leczenia są lepsze u chorych z nawrotem mikroskopowym niż makroskopowym oraz jeśli nawrót występuje w miednicy, a nie w nadbrzuszu [18]. Radioterapia może być stosowana jako leczenie paliatywne u chorych z takimi objawami jak krwawienie z pochwy, ból, obrzęki, zagrażające objawy uciskowe [19]. Częściowe lub całkowite ustąpienie objawów występuje u 50–70% chorych, a najlepsze wyniki osiąga się w leczeniu przeciwbólowym i przeciwkrwotocznym [19].

Postępowanie w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii u chorych w I stopniu zaawansowania z pełnym protokołem operacyjno-histopatologicznym możliwe jest odstępianie od leczenia uzupełniającego po leczeniu operacyjnym [20]. W II stopniu zaawansowania klinicznego po leczeniu operacyjnym stosuje się uzupełniającą chemioterapię, a w szczególnych sytuacjach, przy braku zmian makroskopowych poza miednicą i zmianach w miednicy mniejszych niż 0,5 cm możliwa jest uzupełniająca radioterapia [20]. W III i IV stopniu zaawansowania po leczeniu

operacyjnym stosuje się chemioterapię. Radioterapia stosowana jest w przerzutach do mózgu i kości oraz może być rozważana we wznowach w miednicy małej. NCCN nie zaleca radioterapii w żadnym stopniu zaawansowania [21].

Rola radioterapii w nowotworach nienabłonkowych

Rozrodczak, dysgerminoma

NCCN zaleca w leczeniu uzupełniającym chemioterapię [21]. Uzupełniająca radioterapia na obszar węzłów chłonnych miednicy po stronie chorej i węzłów chłonnych paraaortalnych może być zastosowana u chorych w stopniu zaawansowania IA oraz w nawrotach, jeśli nie stosuje się chemioterapii.

Ziarniszcak, granulosa cell tumor

Rola leczenia uzupełniającego, w tym radioterapii, w I stopniu zaawansowania po radykalnym zabiegu operacyjnym nie jest jasna, chociaż czasami obserwuje się wydłużenie czasu wolnego od choroby i przeżyć całkowitych. U chorych z zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym nowotworem stosuje się chemioterapię [21-23]. Czynniki ryzyka są duży wymiar guza, wysoki indeks mitotyczny i pęknięcie guza w trakcie zabiegu operacyjnego, w tej grupie chorych zasadne jest leczenie uzupełniające, radioterapia lub chemioterapia [21, 24]. Radioterapia może być także stosowana w nawrotach miejscowych i niektórych lokalizacjach przerzutów odległych [25].

Podsumowanie

U chorych na raka jajnika radioterapia pooperacyjna może być stosowana w przypadkach, kiedy konieczne jest leczenie uzupełniające, a brak jest możliwości leczenia systemowego (brak zgody, przeciwwskazania). Radioterapia konsolidacyjna po leczeniu cytostatykami może być stosowana u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Chociaż nigdy nie wykazano jednoznacznie wyższości leczenia cytostatykami nad radioterapią, napromienianie nie jest powszechnie stosowane z uwagi na trudności techniczne w napromienianiu całej jamy otrzewnowej i duże ryzyko powikłań popromiennych.

Przyczyną niepowodzeń radioterapii może być oporność krzyżowa raka jajnika na napromienianie rozwijająca się po leczeniu cisplatyną [21]. Z drugiej strony zaobserwowano działanie synergistyczne paclitaxelu i radioterapii [21]. Są to jednak jedynie badania in vitro lub in vivo u zwierząt.

Pomimo agresywnych zabiegów cytoredukcyjnych i nowych cytostatyków wyniki leczenia chorych na raka jajnika, szczególnie w stadiach zaawansowanych nie są zadowalające, a leczenie wielodyscyplinarne z zastosowaniem radioterapii, a szczególnie nowoczesnych technik powinno być ponownie przeanalizowane.

Radioterapia raka sromu

Nowotwory sromu należą do rzadkich nowotworów. W Polsce w 2007 roku zanotowano 439 zachorowań, co stanowiło 0,68% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet i 280 zgonów, co stanowiło 0,69% zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet [1]. Podsta-

wową metodą leczenia raka sromu jest leczenie chirurgiczne. Radioterapia stosowana jest w określonych wskazaniach, jako leczenie uzupełniające zabieg operacyjny, rzadko, jako leczenie samodzielne, przedoperacyjne lub skojarzone z chemioterapią. Na wybór metody postępowania mają wpływ takie czynniki związane z nowotworem jak wielkość i lokalizacja ogniska pierwotnego, naciekanie sąsiednich struktur (cewka moczowa, odbyt) i związana z tym możliwość zachowania ich funkcji, zajęcie węzłów chłonnych oraz wiek, stan ogólny i choroby współistniejące chorej [26]. W ostatnich latach następuje tendencja do przeprowadzania mniej rozległych zabiegów operacyjnych i stosowania leczenia uzupełniającego [27-29]. U chorych operowanych do podjęcia decyzji o dalszym leczeniu niezbędna jest znajomość stanu miejscowego przed zabiegiem operacyjnym z uwzględnieniem wielkości i lokalizacji guza pierwotnego oraz stanu węzłów chłonnych oraz opis badania histopatologicznego uwzględniający typ nowotworu, stopień złośliwości, głębokość naciekania, ocenę marginesów, liczbę usuniętych i zajętych przez nowotwór węzłów chłonnych, wielkość ogniska przerzutowego w węzłach chłonnych, naciekanie torebki węzła chłonnego, zajęcie przestrzeni naczyniowych. Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi są: zajęcie węzłów chłonnych, wielkość i lokalizacja guza pierwotnego, stopień złośliwości histologicznej, głębokość naciekania, zajęcie przestrzeni naczyniowej [26,30]. Inwazja 2 mm związana jest z 9% ryzykiem przerzutów w węzłach chłonnych [31]. U chorych z operacyjnym rakiem sromu przerzuty w węzłach chłonnych pachwinowych występują u około 30% przypadków [30]. Jeśli w węzłach chłonnych pachwinowych obecne są przerzuty, przerzuty mikroskopowe w węzłach chłonnych miednicy występują w 15–20% [31]. U chorych bez zajęcia węzłów chłonnych 5-letnie przeżycia całkowite wynoszą 90%, u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych 50-60% [30]. Z obowiązujących wskazań do napromieniania u chorych na raka sromu wynika, że radioterapia powinna być stosowana u około 30% chorych, jednak w praktyce stosowana jest jedynie u około 10% chorych, co może być związane z wiekiem chorych i wynikającymi z tego komplikacjami [4].

Radioterapia uzupełniająca

Leczenie operacyjne raka sromu, które jest leczeniem podstawowym, polega na wycięciu miejscowym zmiany lub wycięciu całego sromu oraz usunięciu węzłów chłonnych pachwinowych i udowych. Wskazania do uzupełniającej radioterapii po zabiegu operacyjnym należy rozpatrywać w odniesieniu do stanu węzłów chłonnych i ogniska pierwotnego.

GOG przeprowadziło badanie porównujące limfadenektomię pachwinową i uzupełniającą radioterapię u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych z samodzielną radioterapią węzłów chłonnych pachwinowych [32]. Badanie to zostało przerwane ze względu na istotnie większą ilość wznów w pachwinach w grupie z samodzielną radioterapią. W badaniu tym jednak z uwagi na przyjętą technikę napromieniania i nieokreślenie położenia węzłów chłonnych na podstawie tomografii komputerowej obszar ten nie otrzymywał zaplanowanej dawki. Głębokość położenia węzłów chłonnych pachwinowych przyjęta była bowiem arbitralnie na 3 cm i stosowano niskoenerygetyczne elektrony, co powodowało niedodawkowanie. Z analizy badań tomograficznych wynika, że węzły chłonne pachwinowe leżą średnio na głębokości 6 cm [33]. Badania retrospektywne dotyczące tego zagadnienia wykazują jednak, że w przypadku zastosowania odpowiedniej techniki radioterapii wyniki samodzielnego napromieniania

są porównywalne z limfadenektomią i leczenie takie może być alternatywą dla chorych, które ze względów pozaonkologicznych nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego, lub nie wyrażają na niego zgody [30].

Badanie GOG porównywało również skuteczność pooperacyjnej radioterapii na obszar obu pachwin i całej miednicy do miednicznej limfadenektomii u chorych na raka sromu po limfadenektomii pachwinowej i wulwektomii z przerzutami w węzłach chłonnych pachwinowych. W badaniu wzięło udział 114 chorych. Badanie zostało przerwane, ponieważ w grupie z radioterapią odnotowano znacząco lepsze wyniki leczenia. Przeżycia 2-letnie w grupie z radioterapią wynosiły 68%, w grupie z limfadenektomią miedniczną 54% ($p=0,03$), a wznowy miejscowe 5% vs 24%. Poprawa wyników leczenia dotyczyła w grupie napromienianej chorych z przerzutami w 2 i więcej węzłach chłonnych. Na podstawie tego badania radioterapia uzupełniająca na obszar węzłów chłonnych pachwinowych i węzłów chłonnych miednicy jest zalecana w przypadku przerzutów w dwóch lub więcej węzłach chłonnych pachwinowych, jako rutynowe postępowanie [34]. Opublikowane w 2009 roku 6-letnie wyniki potwierdziły lepsze przeżycia całkowite w grupie z radioterapią w porównaniu do grupy z limfadenektomią miedniczną (51% vs 41%) [35]. Jeśli w 20% usuniętych węzłów chłonnych po stronie pierwotnego guza sromu obecne są przerzuty znacząco rośnie ryzyko zajęcia węzłów chłonnych po stronie przeciwnej, wznowy i zgonu [35].

Uzupełniająca radioterapia na obszar węzłów chłonnych jest również stosowana u chorych z przerzutem w jednym węźle chłonnym i naciekiem torebki lub ogniskiem inwazji większym niż 5 mm, są to bowiem również niekorzystne czynniki rokownicze [31].

Więcej kontrowersji budzi napromienianie uzupełniające u chorych z przerzutem w jednym węźle chłonnym. Fons i wsp. wykazali badając grupę 75 chorych z rakiem sromu i przerzutem w jednym węźle chłonnym bez nacieku torebki węzła, że DFS i DSS w grupie poddanej uzupełniającej radioterapii i poddanej jedynie obserwacji nie różniły się i wynosiły odpowiednio 63% vs 62% i 69% vs 68% [36].

Odmienne wyniki przynosi badanie Parthasarathy i wsp. Badali oni chore w III stopniu zaawansowania raka sromu z przerzutem w jednym węźle chłonnym, grupa liczyła 208 chorych, usuniętych było od 1 do 34, średnio 13 węzłów chłonnych. 102 kobiety poddane zostały uzupełniającej radioterapii, 106 jedynie obserwacji. 5-letnie DSS w grupie napromienianej wynosiło 77%, w grupie bez radioterapii 61,2% ($p=0,02$). Biorąc pod uwagę liczbę usuniętych węzłów chłonnych istotną statystycznie poprawę 5-letnich DSS w grupie napromienianej w porównaniu z obserwowaną wykazano u chorych z usuniętymi 12 i mniej węzłami chłonnymi (76,6% vs 55,1%, $p=0,035$). U chorych z usuniętymi ponad 12 węzłami chłonnymi wyniki również były lepsze w grupie napromienianej (77,3% vs 66,7%), ale różnica ta nie była istotna statystycznie [37].

Kontrowersyjne jest leczenie operacyjne lub napromienianie pachwiny po stronie zdrowej, jeśli po stronie chorej stwierdzono zmiany w węzłach chłonnych [29]. Obiecujące wyniki przyniosło badanie Jacksona, w którym chore po obustronnej limfangiektomii pachwinowej i przerzutami tylko po jednej stronie napromieniane były tylko na obszar pachwiny z przerzutami i jedną stroną miednicy. Nie zaobserwowano wznów po stronie pierwotnie bez przerzutów i nienapromienianej [38]. Takie ograniczenie obszaru napromieniania przyczynia się do zmniejszenia ilości i nasilenia odczynów popromiennych.

W leczeniu operacyjnym ogniska pierwotnego na sromie kluczowe znaczenie ma uzyskanie czystego w badaniu histologicznym marginesu minimum 8 mm, jeżeli czysty margines wynosi 4–6 mm możliwa jest ścisła obserwacja, jeżeli margines jest mniejszy niż 3 mm należy rozważyć reoperację [39,40]. W przypadku dodatnich marginesów reoperacja daje lepsze wyniki niż radioterapia, napromienianie zalecane jest, jeśli reoperacja powodowałaby znaczne okaleczenie i upośledzałaby istotne funkcje życiowe [39].

Uzupełniającą radioterapię miejscową nałożą pooperacyjną sromu może być wskazana u chorych, u których margines chirurgiczny był mniejszy niż 8 mm, głębokość nacieku większa niż 5 mm, w przypadku zajęcia przestrzeni naczyniowej, szczególnie, jeśli zajęte były węzły chłonne [30,31].

Przy marginesie mniejszym niż 8 mm w 50% przypadków następuje wznowa miejscowa, zastosowanie pooperacyjnej radioterapii u chorych z marginesem dodatnim lub mniejszym niż 8 mm zmniejsza wznowy miejscowe z 58% do 16% [31].

Rola radioterapii uzupełniającej ogniska pierwotnego u chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych nie jest w pełni jasna. Czynniki ryzyka wznowy miejscowej są duży wymiar guza, głęboka inwazja, zajęcie przestrzeni naczyniowej, mały margines chirurgiczny. Badania retrospektywne wykazują, że napromienianie ogniska pierwotnego zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej, brak jest jednak badań prospektywnych, a podjęta przez GOG próba przeprowadzenia takiego badania nie powiodła się z uwagi na powolny nabór chorych do badania [41].

Podsumowując, wskazaniami do uzupełniającej radioterapii są przerzuty w dwóch lub więcej węzłach chłonnych lub jednym węźle z naciekiem torebki lub ognisko przerzutowe w węźle chłonnym większe od 5 mm, margines pooperacyjny <8 mm, głębokość nacieku >5 mm i zajęcie przestrzeni naczyniowej [30,31]. Napromieniane mogą być jedynie węzły chłonne lub łoża pooperacyjna na sromie lub oba te obszary.

Radioterapia i radiochemioterapia przedoperacyjna

Radiochemioterapia przedoperacyjna może zapobiec okaleczającemu leczeniu chirurgicznemu, np. konieczności wyłonienia stomii u chorych na zaawansowanego raka sromu. Dawki stosowane wówczas w radioterapii są niższe niż w radioterapii samodzielnej lub pooperacyjnej. Gorsze jest gojenie się blizn pooperacyjnych.

Badanie II fazy GOG 101 dotyczyło radiochemioterapii u chorych w dwóch grupach: zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem sromu T3 i T4 oraz z nieoperacyjnymi węzłami chłonnymi N3 i N4 [42,43]. Chore poddawane były przedoperacyjnej radiochemioterapii. Napromienianie odbywało się dwa razy dziennie do dawki całkowitej 47,6 Gy z planowaną przerwą oraz podawano dwa kursy 5-fluorouracylu z cisplatyną. W 4–8 tygodni po radiochemioterapii chore poddawane były zabiegowi operacyjnemu usunięcia zmian resztkowych lub biopsji z miejsca pierwotnej zmiany w przypadku, jeśli uległa ona całkowitej makroskopowej regresji [42,43]. W grupie T3 i T4 było 71 chorych. U 34 chorych (48%) nastąpiła całkowita kliniczna remisja, 3 spośród tych chorych nie poddano leczeniu operacyjnemu, u pozostałych 22 chorych po leczeniu operacyjnym nie stwierdzono zmian nowotworowych w badaniu histopatologicznym pooperacyjnym. U 2 chorych z całej badanej grupy zmiany nowotworowe po radiochemioterapii były nadal nieoperacyjne. W ciągu 50 miesięcy obserwacji wznowa

miejscowa wystąpiła u 16% chorych [42]. W grupie N3 i N4 było 46 chorych, 4 chore nie ukończyły leczenia, 4 chore nie były operowane (2 z powodów pozaonkologicznych, 2 nadal miały zmiany nieoperacyjne). U 41% chorych operowanych pooperacyjne badanie histopatologiczne nie wykazało zmian nowotworowych w węzłach chłonnych [43]. Kolejne badanie II fazy GOG 205 dotyczące tego problemu toczy się aktualnie, stosowana jest wyższa dawka z radioterapii (57,6 Gy), wyeliminowano planowaną przerwę i zmieniono chemioterapię na cisplatynę podawaną raz w tygodniu [41].

Radiochemioterapia stosowana jest jako leczenie neoadjuwantowe przed zabiegiem operacyjnym w zaawansowanym raku sromu lub jako leczenie samodzielne. Brak jest jednak randomizowanych badań klinicznych III fazy na ten temat. Z cytostatyków stosowane są cisplatyna, mitomycyna C, 5-fluorouracyl i bleomycyna, dawki radioterapii wahają się od 30 do 74 Gy, a przeżycia wolne od nawrotu od 5% do 78% [44].

Radioterapia samodzielna

Radioterapia samodzielna może być stosowana u chorych, które nie zgadzają się na zabieg operacyjny lub, u których istnieją pozaonkologiczne przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego.

Obszary i technika napromieniania

W napromienianiu chorych na raka sromu tradycyjnie stosowana była radioterapia konwencjonalna oparta na klasycznych radiogramach. Granice pól napromienianych wyznaczone były na radiogramach tak, aby objęty był cały srom i węzły chłonne pachwinowo-udowe z lub bez objęciem węzłów chłonnych biodrowych wspólnych, wewnętrznych i zewnętrznych. Stosowano technikę 2-polową, ułożenie na plecach. W celu napromieniania węzłów chłonnych pachwinowych stosowane było również napromienianie elektronami, a w napromienianiu samego sromu jedno pole na wprost. Techniki te nie zapewniały jednak jednorodnego rozkładu dawki w obszarze napromienianym, prowadziły do „błędów geograficznych”, szczególnie w odniesieniu do położenia węzłów chłonnych pachwinowych oraz nie zapewniały odpowiedniej ochrony narządów krytycznych.

W technikach 2-wymiarowych przyjmowano, że dawka zadana na pachwiny powinna być zdeponowana na głębokości 3 cm, a analiza badań tomograficznych wskazuje, że naczynia udowe znajdują się średnio na głębokości około 6 cm [33]. Na podstawie limfogramów stwierdzono, że węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne miednicy leżą w odległości do 17 mm od odpowiednich naczyń krwionośnych [45]. Biorąc powyższe pod uwagę w leczeniu chorych na raka sromu zalecana jest radioterapia konformalna.

U chorych z przerzutami w 2 lub więcej węzłach chłonnych, lub 1 węzle chłonnym z naciekiem torebki lub ogniskiem w węzle chłonnym większym niż 5 mm napromieniane są węzły pachwinowe obustronnie i dolne węzły chłonne miednicy [31]. Granicę dolnych węzłów miednicy przyjmuje się na poziomie środkowych stawów krzyżowo-biodrowych, obejmowane są węzły chłonne biodrowe wewnętrzne, biodrowe zewnętrzne oraz pachwinowe przyśrodkowe i boczne [31]. W radioterapii miejscowej sromu obszar napromieniania powinien obejmować łożę pooperacyjną z marginesem obejmującym naciek mikroskopowy, brać pod uwagę błędy ułożenia chorego oraz ruchy chorego, obszar napromieniania nie musi obejmo-

nych w przypadku radioterapii przedoperacyjnej. Odczyny późne mają postać włóknienia, atrofi, teleangiektazji, owrzodzenia, martwicy.

W Katedrze Onkologii i Klinice Onkologii Ginekologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu na bazie Dolnośląskiego Centrum Onkologii wszystkie chore na raka sromu poddawane radykalnej radioterapii napromieniane są techniką konformalną.

Radioterapia paliatywna

Radioterapia paliatywna ma istotne znaczenie w zahamowaniu postępu choroby i łagodzeniu takich objawów jak ból i krwawienie. Stosowane są różne schematy frakcjonowania, np. 25 Gy/10 frakcji, 5 Gy/1 frakcja. Radioterapia ma również zastosowanie w leczeniu przerzutów odległych w niektórych lokalizacjach (kości, mózg).

Postępowania w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Polska Unia Onkologii rekomenduje w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego następujące postępowanie [20]:

I wg FIGO – wycięcie miejscowe z/bez jednostronnym usunięciem węzłów chłonnych pachwinowych i udowych.

II wg FIGO – radykalne usunięcie sromu z obustronnym usunięciem węzłów chłonnych pachwinowych i udowych +/- uzupełniająca radioterapia.

III wg FIGO – radykalne usunięcie sromu z obustronnym usunięciem węzłów chłonnych pachwinowych i udowych z uzupełniającą radioterapią.

IV wg FIGO – leczenie operacyjne z uzupełniającą radioterapią, radioterapia przedoperacyjna, leczenie paliatywne.

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę, że rak sromu jest rzadko występującym nowotworem trudno jest przeprowadzić prospektywne badania randomizowane trzeciej fazy, na podstawie których jednoznacznie zdefiniowane zostałyby metody postępowania. Wybierając sposób leczenia należy brać pod uwagę stan ogniska pierwotnego na sromie i stan węzłów chłonnych. W planowaniu radioterapii szczególną uwagę należy zwrócić na planowanie na podstawie tomografii komputerowej w celu zapewnienia objęcia zadaną dawką obszaru wyznaczonego do napromieniania. Dalsze badania potrzebne są w celu określenia roli radiochemioterapii w leczeniu chorych na raka sromu.

Radioterapia raka pochwy

Nowotwory pochwy należą do bardzo rzadkich nowotworów. W 2007 r. w Polsce stwierdzono 95 nowych zachorowań (0,15%) i 81 zgonów (0,2%) [1]. Najczęściej występuje rak płaskonabłonkowy (85%), a 80–90% zmian w pochwie to zmiany wtórne. Wybór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania wg FIGO, wielkość zmiany pierwotnej, typu histopatologicznego, lokalizacji zmiany, głębokości nacieku. Leczenie raka pochwy jest domeną radioterapii i przyjmuje się, że radioterapia powinna być zastosowana u prawie wszystkich chorych [4]. W niskich stopniach zaawansowania zastosowanie radioterapii umożliwia za-

chowanie warunków anatomicznych i funkcjonalnych pochwy, a w stadiach zaawansowanych uniknięcia okaleczających zabiegów operacyjnych i napromienianie węzłów chłonnych [47]. Czynniki prognostycznymi są typ histopatologiczny (rokowanie w raku płaskonabłonkowym jest lepsze niż w raku gruczołowym), wielkość nacieku nowotworowego (<3 cm vs >3 cm), stopień zaawansowania według FIGO, położenie nacieku (położenie w części dolnej i na ścianie tylnej rokuje gorzej) [48-50].

Sposób postępowania w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego

Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii w stopniu 0 stosuje się leczenie operacyjne lub brachyterapię śródpochwową w dawce 60–70 Gy z objęciem całej śluzówki pochwy [20]. W stopniu I w lokalizacji w 1/3 górnej pochwy stosuje się leczenie operacyjne z uzupełniającą radioterapią przy dodatnich lub wąskich marginesach, w pozostałych przypadkach radioterapię w postaci brachyterapii śróddjamowej lub śródtkankowej w zależności od głębokości nacieku ($<0,5$ cm) w dawce 60–70 Gy, a w przypadku zmian >2 cm, o niskim G, w dolnej 1/3 pochwy w postaci teleterapii. W stopniu II-IVa stosuje się pełną radioterapię składającą się z brachyterapii w dawce 70–80 Gy i teleterapii. W stopniu IV B postępowanie jest indywidualne.

Obszar i technika napromieniania

Obszar napromieniany obejmuje całą pochwę wraz z guzem, w przypadku zajęcia 1/3 górnej pochwy węzły chłonne miednicy, a w przypadku zajęcia dolnej części pochwy także węzły chłonne pachwinowe [50,51].

W teleterapii podawana jest dawka całkowita 45–50,4 Gy/25–28 fr, ewentualnie boost na powiększone węzły chłonne pachwinowe 10–15 Gy. Stosuje się także brachyterapię HDR lub LDR samodzielną lub skojarzoną z teleterapią w dawce 70–80 Gy [52]. W zależności od grubości nacieku nowotworowego w pochwie stosuje się brachyterapię śróddjamową lub śródtkankową [49]. Dawka brachyterapii obliczana jest na powierzchni błony śluzowej pochwy w przypadku radioterapii śróddjamowej, lub na izodozie obejmującej nacieki nowotworowe w przypadku radioterapii śródtkankowej. W większości przypadków brachyterapia może być zastosowana dopiero po ograniczeniu nacieku nowotworowego przez teleterapię [53]. W celu zniszczenia nacieku mikroskopowego wymagana jest dawka 50 Gy, a nacieku makroskopowego minimum 60 Gy, przy czym podwyższenie dawki na małym obszarze za pomocą brachyterapii pozwala uniknąć nasilonych odczynów popromiennych [49]. Przyjmuje się, że u chorych w wyższych stopniach zaawansowania (II, III według FIGO) dawka na obszar guza pochwy powinna wynosić 70–75 Gy, na przyśrodkową część przymacicz 65 Gy, a na boczne części przymacicz (węzły chłonne miednicy) 50 Gy [54]. Tolerancja górnej części pochwy na napromienianie jest lepsza niż dolnej (140 Gy vs 98 Gy) [50].

Istnieją również doniesienia o jednoczasowej radiochemioterapii opartej na cisplatynie u chorych na raka pochwy [55-57]. Leczenie takie prowadzone jest przez analogię do raka szyjki macicy. Najczęściej stosowane cytostatyki to cisplatyna, 5-fluorouracyl i mitomycyna. Leczenie skojarzone może być rozważane u chorych z czynnikami ryzyka, w dobrym stanie ogólnym. Niestety z uwagi na znikomą liczbę chorych brak jest randomizowanych badań klinicznych na ten temat. Prowadzone są również badania nad zastosowaniem radioterapii

w połączeniu z hipertermią. Leczenie takie nie zwiększa toksyczności leczenia i wydaje się być użyteczne u chorych z naciekiem >4 cm, jako alternatywa dla radiochemioterapii u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia cytostatykami [58,59].

Podsumowanie

Z powodu rzadkości występowania raka pochwy brak jest prospektywnych badań randomizowanych dotyczących leczenia chorych z tym nowotworem. Badania retrospektywne obejmują małe grupy chorych leczonych na przestrzeni wielu lat z zastosowaniem różnych technik radioterapii i różnych cytostatyków. Wszystko to utrudnia porównanie wyników leczenia i wprowadzenie standardów postępowania. Nie ulega jednak wątpliwości, że podstawową metodą leczenia u chorych na raka pochwy niezależnie od stopnia zaawansowania klinicznego jest radioterapia.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://www.onkologia.org.pl>
2. Sant M, Aareleid T, Berrino F i wsp. EURO CARE-3: Survival of cancer patients diagnosed 1990-94 – results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14:v61-v118.
3. Sant M, Allemani C, Santaquilani M. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 909-30.
4. Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimation of an radiotherapy utilization rate for gynecologic carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 671-681.
5. Einhorn N, Lundell M, Nilsson B i wsp. Is there place for radiotherapy in treatment of advanced ovarian cancer? *Radiother Oncol* 1999; 53: 213-18.
6. MacGibbon A, Bucci J, MacLeod C i wsp. Whole abdominal radiotherapy following second-look laparotomy for ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 62-67.
7. Hong L, Alektrial K, Chui C i wsp. IMRT of large fields: whole-abdomen irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 278-89.
8. Duthoy W, De Gerssem W, Vergote K i wsp. Whole abdominopelvic radiotherapy (WAPRT) using intensity-modulated arc therapy (IMAT): first clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1019-32.
9. Rochet N, Sterzing F, Jensen A i wsp. Intensity-modulated whole abdominal radiotherapy after surgery and carboplatin/ taxane chemotherapy for advanced ovarian cancer: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1382-89.
10. Dembo AJ. Abdominopelvic radiotherapy in ovarian cancer: a 10-year experience. *Cancer* 1985; 55: 2285-90.
11. Cardenes H, Randall M. Integrating radiation therapy in the curative management of ovarian cancer: current issues and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10: 61-70.
12. Dembo AJ, Bush RS, Beale FA i wsp. Ovarian carcinoma: improved survival following abdomino-pelvic irradiation in patients with completed pelvic operation. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 793-800.
13. Kojs Z. Porównanie skuteczności pooperacyjnej chemioterapii i teleradioterapii chorych na niezaawansowanego raka jajnika. *Nowotwory* 1999; 49: 417-23.
14. Kojs Z, Gliński B, Reinfuss M i wsp. Results of randomized prospective trial comparing postoperative abdominopelvic radiotherapy with postoperative chemotherapy in early ovarian cancer. *Cancer radiother* 2001; 5: 5-11.
15. Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VN i wsp. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992; 69: 741-49.

16. Pickel H, Lahousen M, Petru E i wsp. Consolidation radiotherapy after carboplatin-based chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 215-19.
17. Hoskins PJ, Swenerton KD, Wong F i wsp. Platinum plus cyclophosphamide plus radiotherapy is superior to platinum alone in "high risk" epithelial ovarian cancer (residual negative and either stage I or II, grade 3, or stage III, any grade). *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 134-42.
18. Dinniwell R, Lock M, Pintilie M i wsp. Consolidative abdominopelvic radiotherapy after surgery and carboplatin/ paclitaxel chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 104-110.
19. Gelblum D, Mychalczak B, Almadrones L i wsp. Palliative benefit of external-beam radiation in the management of platinum refractory epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 36-41.
20. Polska Unia Onkologii. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
21. NCCN, National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology- V. I. 2010: <http://www.nccn.org/professionals/physicians>
22. Koukourakis GV, Kouloulas VE, Koukourakis MJ i wsp. Granulosa cell carcinoma of the ovary: tumor review. *Integr Cancer Ther* 2008; 7: 204-15.
23. Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 1-12.
24. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1180-89.
25. Colombo N, Parna G, Zanagnolo V i wsp. Management of ovaria stroma cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2944-51.
26. Olaitan A, Murdoch J. Clinical management of vulvar cancer. *Rev Gynecol Pract* 2002; 2: 16-22.
27. Tyring SK. Vulvar squamous cell carcinoma: guidelines for early diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 17-23.
28. De Hullu JA, van der Avoort IA, Oonk MH i wsp. Management of vulvar cancers. *EJSO* 2006; 32: 825-31.
29. De Hullu JA, van der Zee AG. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60: 38-58.
30. Stratton JF, Tidy JA. The management of vulval cancer. *Curr Obstet Gynecol* 2000; 10: 18-22
31. Barnes EA, Thomas G. Integrating radiation into the management of vulvar cancer. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 168-76.
32. Stehman F, Bundy B, Thomas G i wsp. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 389-96
33. Koh WJ, Chiu M, Stelzer KJ i wsp. Femoral vessel depth and the implications for groin node radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 969-74.
34. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A i wsp. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 733-40.
35. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H i wsp. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 3: 537-46.
36. Fons G, Groenen SM, Oonk MH i wsp. Adjuvant radiotherapy in patients with cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 343-45.
37. Parthasarathy A, Cheung M, Osann K i wsp. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1095-99.
38. Jackson KS, Fankam EF, Das N i wsp. Unilateral groin and pelvic irradiation for unilaterally node-positive women with vulvar carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 283-87.
39. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema A i wsp. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002; 95: 2331-38.
40. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ i wsp. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 309-14.

41. Moore DH. Chemotherapy and radiation therapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the vulva: are two therapies better than one? *Gynecol Oncol* 2009; 113: 379-83.
42. Moore DH, Thomas GM, Montana GS i wsp. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 79-85.
43. Montana DH, Thomas GM, Montana GS i wsp. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1007-13.
44. Goonatillake S, Khong R, Hoskin P. Chemoradiation in gynaecological cancer. *Clin Oncol* 2009; 21: 566-72.
45. Chao KS, Lin BS. Lymphangiogram-assisted lymph node target delineation for patients with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1147-52.
46. Berival S, Heron D, Kim H i wsp. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of vulvar carcinoma: a comparative dosimetric study with early clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 5: 1395-1400.
47. Grigsby PW. Vaginal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 2: 125-30.
48. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA i wsp. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 891-905.
49. Tewari KS, Cappuccini F, Puthawala AA i wsp. Primary invasive carcinoma of the vagina. Treatment with interstitial brachytherapy. *Cancer* 2001; 91: 758-770.
50. Stryker JA. Radiotherapy for vaginal carcinoma: a 23-year review. *Br J Radiol* 2000; 73: 1200-05.
51. Samant R, Tam T, Dahrouge S i wsp. Radiotherapy for the treatment of primary vaginal cancer. *Radiation Oncol* 2005; 77: 133-36.
52. Mock U, Kucera H, Fellner C i wsp. High-dose-rate (HDR) brachytherapy with or without external beam radiotherapy in the treatment of primary vaginal carcinoma: long-term results and side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 950-57.
53. Frank SJ, Jhingram A, Levenback C i wsp. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 138-47.
54. Hintz BL, Kagan AR, Chan P i wsp. Radiation tolerance of the vaginal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 711-16.
55. Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW i wsp. Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 110-17.
56. Nashiro T, Yagi C, Hirakawa M i wsp. Concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the vagina: case series and literature review. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 335-39.
57. Samant R, Lau B, Choan E i wsp. Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using cis-platinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 746-50.
58. Aktas M, de Jong D, Nuytens JJ i wsp. Concomitant radiotherapy and hyperthermia for primary carcinoma of the vagina: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133: 100-04.
59. Franckena M, van der Zee J. Use of combined radiation and hyperthermia for gynecological cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 9-14.

XIV. Powikłania radioterapii

dr n. med. Jolanta SZELACHOWSKA

Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Każdemu rodzajowi leczenia onkologicznego towarzyszą powikłania. Radioterapia nie jest pod tym względem wyjątkowa – jej stosowanie nierozdzielnie związane jest z ryzykiem uszkodzenia tkanek zdrowych. Uszkodzenia te nazywamy odczynami popromiennymi lub powikłaniami radioterapii.

W istocie w tkankach pacjentów poddanych radioterapii zawsze pozostają ślady przebytego leczenia. Zmiany te są obecne nawet u pacjentów całkiem bezobjawowych. Dolegliwości (odczyny popromienne) pojawiają się dopiero wówczas, gdy uszkodzenie tkanek jest na tyle silne, że narząd przestaje funkcjonować prawidłowo.

Wiedza dotycząca wpływu radioterapii na tkanki zdrowe ewoluuje i jest stale pogłębiana. Dowodem na coraz lepsze zrozumienie mechanizmów prowadzących do uszkodzeń popromiennych jest porównanie obecnego stanu wiedzy z pierwszymi podręcznikami onkologii.

W „Zarysie Onkologii” z 1955 roku [1] możemy odnaleźć przyjęty wówczas podział odczynów popromiennych na miejscowe i ogólne. Do odczynów ogólnych zaliczane były objawy pojawiające się w trakcie napromieniania większych pól w okolicy klatki piersiowej, jamy brzusznej i czasami czaszki. Były to głównie nudności, wymioty, brak łaknienia, ogólne poczucie choroby i bóle głowy. Jako przyczynę tych dolegliwości przyjmowano „najprawdopodobniej ogólne zatrucie ustroju, chemicznymi produktami rozpadu tkanek na skutek procesów jonizacyjnych (działanie pośrednie), bardzo prawdopodobne jest także działanie drogą nerwową”. Do odczynu ogólnego zaliczano również „odczyn ze strony układu krwiotwórczego”, którego typowym objawem był spadek liczby krwinek białych. W podręczniku tym zaznaczone było, iż „zarówno odczyny miejscowe jak i ogólne mogą pojawić się w czasie lub bezpośrednio po leczeniu (uszkodzenia wczesne), lub też wiele miesięcy czy lat później (uszkodzenia późne)”.

Obecnie powszechnie przyjęty jest podział na odczyny popromienne wczesne (ostre) i późne. Podział ten oparty jest na różnicy w czasie wystąpienia objawów.

Z obserwacji klinicznych wiadomo, że cechą charakterystyczną dla odczynów ostrych jest nie tylko wczesne ich występowanie (w trakcie lub do 6 miesięcy po zakończeniu radioterapii), ale również to, iż ustępują one samoistnie lub po prostym leczeniu farmakologicznym. Przebieg tych odczynów jest stopniowy i narastający, zwykle nie zagrażający życiu pacjenta.

Odczyn późny natomiast występuje najczęściej po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia radioterapii. Zwykle pojawia się nagle i jest trwały (nieodwracalny), chociaż mogą pojawiać się mechanizmy kompensacyjne łagodzące jego objawy. W przypadku dużego nasilenia, zwłaszcza gdy dotyczy kluczowych narządów, może stanowić zagrożenie dla życia pacjenta [2].

Pojawienie się i przebieg odczynu zależny od rodzaju napromienianego narządu i komórek, które go budują. Podstawowa koncepcja wyjaśniająca różnicę w reakcji na radioterapię między tkankami reagującymi odczynem wczesnym i późnym została przedstawiona przez Michałowskiego w latach osiemdziesiątych XX wieku [3,4]. Michałowski zaproponował podział tkanek zdrowych na dwa typy: tkanki zbudowane hierarchicznie (typ H – *hierarchic*) i elastycznie (typ F – *flexible*). Różnica zaznaczona jest w organizacji komórkowej tkanek i ich zdolności do proliferacji.

Tkanki zbudowane hierarchicznie (typ H) reagują odczynem ostrym. W tkankach tych znajduje się przedział dzielących się komórek macierzystych, przedział komórek różnicujących się o ograniczonej zdolności podziałowej i przedział komórek dojrzałych pełniących swoją funkcję (nabłonki, szpik). Do ujawnienia się odczynu dochodzi w momencie, gdy zaczyna brakować komórek dojrzałych, pełniących swoją funkcję. Natomiast, dopóki ich liczba jest wystarczająca, aby zabezpieczyć prawidłową pracę tkanki, brak jest objawów popromiennych uszkodzeń, nawet jeśli radioterapia spowodowała bardzo znaczny spadek liczby komórek macierzystych i różnicujących się. Dlatego czas, w którym dochodzi do ujawniania się odczynu, jest pochodną czasu życia komórek dojrzałych. W przypadku tego typu tkanki, repopulacja komórek (regeneracja tkanki) zachodzi już w trakcie napromieniania i po zakończeniu leczenia możliwa jest jej pełna regeneracja.

Tkanki elastyczne (typu F) reagują późnymi odczynami popromiennymi. Są to powoli proliferujące tkanki i narządy, w których większość komórek pozostaje w spoczynku (faza G0 cyklu komórkowego). Tkanki typu F zbudowane są przez komórki dojrzałe, pełniące funkcje charakterystyczne dla danego narządu, o ograniczonej zdolności do proliferacji. Komórki te, w trakcie radioterapii, zachowują dużą zdolność do naprawy uszkodzeń wywołanych promieniowaniem jonizującym (o niewielkich dawkach frakcyjnych). Jednakże im wyższą dawkę otrzymają jednocześnie, tym mniej wydolne są ich mechanizmy naprawcze. Dlatego tkanki te są bardzo wrażliwe na wysokość dawki frakcyjnej (im wyższa dawka frakcyjna tym większe uszkodzenie).

W tkankach tych, gdy dojdzie do ubytku komórek, pozostałe (o ile nie zostały uszkodzone do tego stopnia, że nie mogą przejść przez cykl podziałowy) mają zdolność odbudowy tkanki. Jednakże jeśli komórki, które otrzymały wysokie dawki radioterapii, zostaną wprowadzone do cyklu podziałowego i okaże się, iż ich uszkodzenie uniemożliwia prawidłowy podział, to prowadzi to do ich śmierci i uszkodzenia narządu (efekt lawinowy – jedna umierająca komórka pociąga za sobą kolejne). W przypadku tkanek zbudowanych elastycznie prawdopodobieństwo i szybkość ujawnienia się odczynu zależy w znacznej mierze od wysokości podanej dawki i tolerancji danego narządu na napromienianie.

Rozwój biologii molekularnej i komórkowej spowodował, że w połowie lat dziewięćdziesiątych XX wieku koncepcja dotycząca mechanizmów powstawania odczynów popromiennych uległa pewnym zmianom. Zwrócono większą uwagę na rolę uszkodzenia naczyń krwionośnych i wpływ czynników humoralnych na rozwój popromiennego uszkodzenia tkanek. Wykazano, iż komórki naczyń krwionośnych i komórki mięszkowe nie są biernymi obserwatorami ginącymi w momencie, gdy chcą się dzielić, ale aktywnymi uczestnikami odpowiedzi na radioterapię [5].

Na poziomie histopatologicznym charakterystyczne dla wczesnych odczynów popromiennych są szybko pojawiające się zmiany, takie jak: obrzęk i apoptoza komórek endotelialnych, zwiększona przepuszczalność naczyń, obrzęk tkanki, czy też nacieki limfocytarne.

Odpowiedź tkanki naczyniowej na napromienianie pojawia się w dwóch falach.

Pierwsza, to wczesne zmiany, które pojawiają się w ciągu 24 godzin od napromieniania i są zdominowane przez apoptozę komórek endotelium [6]. Druga, późna reakcja naczyń rozwija się w ciągu miesięcy po radioterapii. Na poziomie histopatologicznym przedstawia się pod postacią zapadających się ścian naczyń włosowatych, pogrubiających błon podstawnych, zbliźnowacenia otaczających naczynie tkanek, teleangiektazji i spadku zdolności komórek do odbudowy tkanek [7].

Po napromienianiu dochodzi do obrzęku komórek endotelium, przylegania leukocytów do ścian naczyń i ich zwiększonej przepuszczalności [8]. Do charakterystycznych zmian po napromienianiu należy również odłączanie się komórek endotelium od błony podstawnej, tworzenie się zakrzepów i zniszczenie całych segmentów naczyń, co powoduje niedokrwienie otaczających tkanek lub odrost naczyń w niektórych narządach [9]. Takie uszkodzenie naczyń wpływa na rozwój późnych odczynów popromiennych w napromienianych narządach.

W porównaniu z dużymi naczyniami, włosniczki wykazują znacznie więcej zmian morfologicznych po napromienianiu, widoczna jest ich obliteracja z towarzyszącym poszerzeniem pozostałych naczyń [10]. Włosniczki są najbardziej wrażliwą na napromienianie składową układu naczyniowego. Uszkodzenie włosniczek może leżeć u podstaw radiowrażliwości tkanek [11,12].

Pod wpływem promieniowania jonizującego dochodzi również do przebudowy i włóknienia napromienionych narządów i tkanki łącznej. Proces, który prowadzi do powstania późnych odczynów popromiennych, zaczyna rozwijać się na poziomie molekularnym wkrótce po napromienianiu. W procesie tym bierze udział wiele komórek, komunikujących się ze sobą za pomocą cytokin i czynników wzrostu. Prawdopodobnie prowadzi to do akumulacji w tkance łącznej dojrzałych fibrocytów oraz zwiększonej syntezy i odkładania kolagenu i – w konsekwencji – do charakterystycznych zmian włóknieniowych [13].

Obserwacje kliniczne wskazują, że rozwój późnych odczynów popromiennych w tkance mięszkowej i łącznej może być konsekwencją przejścia wcześniejszej fazy zapalnej, po której rozwijają się zmiany popromienne w podścielisku. Na przykład, w płucach zwłóknienie następuje po popromiennym zapaleniu płuc. Podobnie w nerkach po popromiennym zapaleniu nerek następują zmiany marskie (*renal sclerosis*) [12]. Również wywołane napromienianiem uszkodzenie naczyń poprzedza wystąpienie popromiennego zwłóknienia narządów. W przypadku tkanki płucnej uznaje się, że uszkodzenie komórek endotelialnych naczyń włosowatych i pneumocytów II typu (najbardziej radiowrażliwych) może być przyczyną obrzęku pęcherzyków, wysięków i przekrwienia [14,15].

W tkankach pacjentów, którzy przeszli radioterapię, zawsze pozostają ślady przebytego leczenia [16]. Większość pacjentów, pozostaje jednak asymptomatyczna. Tylko u części z nich rozwijają się późne odczyny popromienne, które upośledzają funkcję uszkodzonych (napromienianych) narządów. Uszkodzenia te, są uznawane za nieodwracalne. W rzadkich przypadkach mogą one stanowić nawet zagrożenia dla życia pacjentów.

Wszyscy napromieniani pacjenci, a w szczególności ci, u których rozwinęły się późne uszkodzenia narządów, mają charakterystyczne zmiany histologiczne napromienianych tkanek – głównie są to zwłóknienia i zaniki (atrofia). Stopień nasilenia tych zmian i ich lokalizacja są zróżnicowane. Zwłóknienia dominują w wielu narządach – głównie piersi, skórze, jelicie cienkim, płucu, nerce i wątrobie. Atrofia i martwica dokonują się w późniejszych stadiach rozwoju odczynu popromiennego. Czynniki mającymi wpływ na rozwój martwicy są wysokie dawki radioterapii, często dodatkowo skojarzone z leczeniem chirurgicznym lub urazem. Kliniczne nasilenie zmian koreluje z zasięgiem zmian patofizjologicznych i stopniem utraty komórek miększu uszkodzonego narządu.

W rozwoju późnych odczynów popromiennych takich jak zwłóknienia tkanek miękkich i martwica kości biorą udział mechanizmy prowadzące do gojenia tkanek, z tym że w przypadku zwłóknienia działanie tego mechanizmu jest nadmierne, a przypadku martwicy nieprawidłowe [16].

Ryzyko rozwoju późnych odczynów popromiennych i ich natężenie zależy od kilku czynników. Do podstawowych należą czynniki związane z leczeniem (radioterapia, chirurgia, chemioterapia), zależne od pacjenta (stan fizjologiczny, wiek, obecność schorzeń współistniejących – w szczególności chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób kolagenow-naczyniowych – toczeń rumieniowaty układowy, twardzina, reumatoidalne zapalenie stawów, guzkowe zapalenie tętnic) oraz osobnicza nadwrażliwość i bardzo rzadkie choroby wrodzone.

Popromienne włóknienie tkanek, jest procesem dynamicznie zachodzących zmian histologicznych. Proces ten zmienia pod względem jakościowym i funkcjonalnym dotkniętym narząd. Schematycznie proces popromiennego włóknienia tkanek jest dzielony na 3 fazy, które pod względem histopatologicznym charakteryzują się stopniowym pogłębianiem obserwowanych zmian [17].

Pierwsza jest faza przedwłóknieniowa. Często przebiega ona bezobjawowo i cechuje się oznakami przewlekłego stanu zapalnego. W procesie tym szczególnie istotną rolę odgrywają zmiany w komórkach endotelialnych naczyń.

Druga faza jest to faza narastającego włóknienia. Charakteryzuje się pojawianiem się ognisk aktywnego włóknienia, z przylegającymi do nich obszarami zwłóknień ubogokomórkowych. Charakterystyczne dla obszarów aktywnego włóknienia jest występowanie tam dużej liczby miofibroblastów w niezorganizowanym podścielisku, natomiast ubogie w komórki obszary zwłókniałe zawierają starzejące się fibrocyty.

Trzecia faza, czyli późna faza włókniejąco-zanikowa, przebiega z postępującym włóknieniem i utratą komórek miększowych napromienianego narządu.

Mechanizm komórkowy i molekularny prowadzący do tych zmian polega na dysregulacji procesów związanych z gojeniem się ran. Nasilona proliferacja fibroblastów i przebudowa macierzy pozakomórkowej jest wynikiem działania cytokin i czynników wzrostu. Czynniki te są wydzielane w odpowiedzi na podwyższone stężenie wolnych rodników i reaktywnych cząsteczek azotowych (powstających na drodze przewlekłego lub powtarzalnego stresu komórkowego).

We wszystkich tkankach z zaawansowanym popromiennym włóknieniem istnieje wysokie ryzyko rozwinęcia się martwicy popromiennej, której jedną z częstszych lokalizacji są kości. U pacjentów z nowotworami głowy i szyi najczęściej pojawia się septyczna martwica kości. Powstaje ona w wyniku połączenia owrzodzenia śluzówki lub skóry z głębokim odsłonięciem kości żuchwy. Natomiast martwica aseptyczna może pojawić się jako wyraz uszkodzenia kości biodrowej po napromienianiu miednicy lub żeber po radioterapii raka piersi.

Zmiany w napromienianej kości pierwotnie są wywołane zaburzeniem równowagi między tworzeniem a resorpcją kości. W następnym etapie dochodzi do postępującego zaniku masy kostnej, tak że pojawiają się cechy charakterystyczne dla osteoporozy. Dochodzi do niszczenia beleczek kostnych drogą ich zwiększonej resorpcji przez osteoklasty. W przypadku martwicy kości beleczki kostne giną z powodu zniszczenia osteocytów i utraty osteoblastów a pojawiającym się samoistnym złamaniami mogą towarzyszyć ogniska infekcji.

Istnieją dwie podstawowe hipotezy dotyczące podłoża martwicy kości. Pierwsza z nich mówi o etiologii niedokrwiennej w wyniku uszkodzenia naczyń przez radioterapię. Druga jako główną przyczynę podaje zanik kości [18].

Postępowanie w przypadku wystąpienia odczynów popromiennych ma z reguły charakter wspomagający i objawowy. Postawa taka wynika z biologii odczynów. W przypadku odczynów wczesnych do ich ustąpienia i wygojenia się dochodzi samoistnie, często nawet bez jakiegokolwiek interwencji medycznej. Tak więc, głównym celem naszego postępowania będzie łagodzenie dolegliwości wywołanych przez odczyn wczesny, zapobieganiu zakażeniom i ewentualnym powikłaniom tych procesów.

Zmiany, które zachodzą w tkankach w wyniku późnych odczynów są nieodwracalne. Tak więc, w przypadku wystąpienia tych powikłań postępowanie również będzie miało głównie charakter wspomagający i łagodzący. Niekiedy w przypadku ciężkich powikłań niezbędna jest interwencja chirurgiczna, której celem nie jest jednak wyleczenie odczynu, a jedynie poprawa funkcjonowania organizmu. Wielokrotnie w tych wypadkach dochodzi do rozwoju mechanizmów kompensacyjnych.

Postępowanie uzależnione jest od rodzaju odczynu i narządu, którego dotyczy uszkodzenie. Nie mniej, wciąż prowadzone są badania mające na celu odnalezienie skutecznych sposobów leczenia i wpływania na istniejące już uszkodzenia popromienne. Badania te skupiają się głównie na skutecznym leczeniu odczynów późnych, co jest z podanych wyżej powodów oczywiste.

Strategia postępowania, w przypadku popromiennego zwłóknienia tkanek zależy od wielu czynników. Do głównych zalicza się stadium rozwoju późnego uszkodzenia tkanki. Podstawowe znaczenie ma identyfikacja, na jakim etapie rozwoju jest odczyn, czy jest to stadium przedwłóknieniowe, ugruntowane zwłóknienie, czy też już zaawansowane zwłóknienie z rozwijającymi się zanikami i martwicą. Próby leczenia ukierunkowane są tak, aby miały wpływ na podstawowy mechanizm działający w danej fazie odczynu – faza zapalna, faza naczyniowa i faza podścieliskowa.

Ponadto, aby zmniejszyć ryzyko dalszego rozwoju ciężkich odczynów popromiennych powinno się przeanalizować obecność innych niekorzystnych czynników i je ewentualnie wyeliminować. Do najczęściej występujących czynników mających negatywny wpływ na rozwój odczynów zaliczyć należy spożywanie alkoholu i palenie papierosów. Gdy to możliwe, zalecić należy pacjentowi zaprzestanie palenia, zakończenie nadużywania alkoholu, prawidłową kontrolę cukrzycy i nadciśnienia oraz unikanie urazów miejscowych w okolicy napromienianej

(także nowych zabiegów operacyjnych lub biopsji). Powinno się również unikać chemioterapii opartej na bleomycynie lub gemcytabinie. Miejskowe infekcje powinny być natychmiast leczone z użyciem antybiotyków lub antyseptyków.

Ocena kliniczna powikłań radioterapii dokonywana jest na każdym etapie leczenia i po jego zakończeniu. W tym celu w wielu ośrodkach zostały opracowane różnorodne skale, w których odpowiedniemu nasileniu odczynu w danym narządzie przyporządkowana jest ocena. Do najczęściej stosowanych należą: skala EORTC/RTOG, skala Dischego i SOMA-LENT i WHO. Zostały one powszechnie zaakceptowane, a nazwy swoje często wywodzą od organizacji zalecających ich stosowanie (WHO – *World Health Organization*, RTOG – *Radiation Therapy Oncology Group*, EORTC – *European Organization for Research and Treatment of Cancer*).

Skala RTOG (Acute Radiation Morbidity Scoring) służy do oceny wczesnych odczynów popromiennych. Według zaleceń po 90 dniach od rozpoczęcia radioterapii powinna być stosowana skala EORTC/RTOG opracowana dla oceny późnych powikłań radioterapii. Osoba oceniająca powinna rozróżniać objawy wywoływane przez samą chorobę od objawów związanych z zastosowanym leczeniem. Każde powikłanie prowadzące do zgonu pacjenta oceniane jest jako 5. stopień toksyczności. W tabelach 14.1–5 przedstawione są skale powikłań radioterapii wg RTOG (dla odczynów wczesnych) i EORTC/RTOG (dla odczynów późnych) dla jelit, pęcherza moczowego i skóry.

Tabela 14.1. Skala EORTC/RTOG dla jelit

0	bez zmian
1	niewielkie biegunki (≤ 5 /dobę), mierne krwawienia i dolegliwości bólowe odbytnicy
2	nasilona biegunka i śluzowe stolce (> 5 /dobę), stałe krwawienia
3	krwawienia lub niedrożności wymagające leczenia chirurgicznego)
4	martwica, perforacje, przetoki

Tabela 14.2. Skala RTOG dla jelit (cienkie, grube i odbytnica)

0	bez zmian
1	częstość lub zmiana konsystencji wypróżnień, bóle odbytnicy niewymagające leczenia
2	biegunka z śluzowatymi stolcami, bóle odbytnicy lub brzuszne wymagające leczenia
3	śluzowa biegunka, krwawienia wymagające leczenia, odwodnienie, konieczność żywienia pozajelitowego
4	przetoki, perforacje, krwawienia żołądkowo-jelitowe wymagające przetoczeń krwi

Tabela 14.3. Skala EORTC/RTOG dla pęcherza moczowego

0	bez zmian
1	małe zmiany zanikowe nabłonka, nieznaczne teleangiektazje, krwimocz mikroskopowy
2	częstomocz, krwimocz, znaczne teleangiektazje
3	częstomocz z dolegliwościami dyzurycznymi, uogólnione teleangiektazje, poj. pęcherza < 150 ml
4	martwica, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, poj. pęcherza < 100 ml

Tabela 14.4. Skala RTOG dla pęcherza moczowego

0	bez zmian
1	częstsze oddawanie moczu lub nykturia, dolegliwości dyzuryczne (bez leczenia)
2	częstomocz lub nykturia (>1/godz), dolegliwości dyzuryczne wymagające leczenia
3	częstomocz i nykturia z dolegliwościami bólowymi wymagającymi narkotycznych leków p/bólowych
4	krwimocz z wtórną niedokrwistością, ostre bóle skurczowe, owrzodzenia, martwica

Tabela 14.5. Skóra (wczesne i późne)

0	bez zmian
1	zmiana zabarwienia, częściowa utrata włosów
2	całkowita utrata włosów, ograniczony zanik
3	rozległy zanik, silne teleangiektazje
4	owrzodzenie

Skala Dische została opracowana w 1989 roku, w trakcie analizy wyników leczenia metodą CHART – *continuous hyperfractionated radiation therapy* (ciągłą hyperfrakcjonowaną radioterapią). Stwierdzono że, odczyn popromienny jest to nie jeden objaw lub zmiana, ale zespół objawów takich jak ból, osłabienie, zmiany morfologii tkanek i zaburzenia czynności poszczególnych narządów. Dlatego nasilenie każdego z tych objawów jest osobno oceniane wg rosnącej skali liczbowej, a następnie wyniki są sumowane [2]. Skala ta jest powszechnie stosowana w trakcie badań klinicznych, gdyż precyzyjnie obrazuje narastanie, gojenie się i nasilenie odczynów popromiennych. Jednakże w praktyce codziennej jest dość czasochłonna i w większości przypadków stosowane są systemy mniej precyzyjne, ale za to prostsze.

W 2003 roku Dische i Saunders zaproponowali uproszczoną skalę oceniającą wpływ powikłań leczenia onkologicznego na życie pacjenta (Tab. 14.6) [19]. Jest to krótka i prosta skala przy pomocy której można ocenić toksyczność leczenia w tym radioterapii. Jest ona bardzo przydatna w codziennej praktyce klinicznej i łatwa w użyciu, nie wymaga dużo czasu i środków.

Tabela 14.6. Wpływ powikłań wywołanych leczeniem onkologicznym na życie pacjenta: prosty system zapisu

0	Brak objawów, które mogą być wywołane leczeniem nowotworu, lub objawy tak łagodne, że nie wymagają regularnego stosowania leków i innych interwencji medycznych. Objawy nie zaburzają normalnego życia.
1	Łagodne objawy związane z leczeniem nowotworu, które są całkowicie lub prawie całkowicie kontrolowane przez leki i/lub inne interwencje medyczne i nie prowadzą do niczego więcej poza niewielką zmianą stylu życia.
2	Umiarkowane objawy wywołane leczeniem nowotworu, wymagają stałego stosowania leków i/lub innych interwencji medycznych. Pacjent jest w stanie prowadzić samodzielną egzystencję, bez pomocy innych, jednakże pewne modyfikacje aktywności i stylu życia są konieczne.
3	Objawy życia pacjenta znacząco gorsze, z powodu powikłań terapii przeciwnowotworowej ze znaczącym i stałym spadkiem aktywności. Leczenie szpitalne i duże zabiegi chirurgiczne mogą być konieczne.

Skala SOMA LENT (*Subjective Objective Management and Analytic/Late Effects of Normal Tissue*) należy do jednego z najpopularniejszych systemów, służących do opisywania późnych odczynów popromiennych. Skala SOMA LENT w wyczerpujący sposób dostarcza nam wiele informacji o stanie pacjenta. Uwzględnia zarówno subiektywną jak i obiektywną ocenę leczenia, włączając w to wyniki badań obrazowych i testów laboratoryjnych. Skala ta pozwala również dokładnie ustalić poprawę, stabilizację, czy też pogorszenie stanu narządu, gdyż uwzględnia nie tylko zgłaszane objawy, ale również konieczność stosowania leków i interwencji chirurgicznych (Tabl. 14.7).

Jednakże jest ona niewygodna i trudna do zastosowania w codziennej praktyce, poza badaniami klinicznymi. Ponadto jednym z problemów w trakcie jej stosowania jest zdefiniowanie co oznacza „akceptowalna toksyczność”. Gdyż zupełnie inaczej będzie tę samą sytuację oceniał pacjent i lekarz. Idealny system oceny późnych efektów radioterapii powinien być czuły, odtwarzalny, łatwy i wygodny w użyciu. Pomimo że, system SOMA LENT częściowo posiada takie cechy, to jednak nie jest idealny i wymaga poprawy.

Tabela 14.7. Skala SOMA/LENT (Subjective Objective Management and Analytic/Late Effects of Normal Tissue)

1	słabe objawy nie wymagające leczenia
2	umiarkowane objawy wymagające tylko leczenia zachowawczego
3	ciężkie dolegliwości wymagające bardziej agresywnego leczenia
4	nieodwracalne uszkodzenia wymagające dużych interwencji terapeutycznych (chirurgii)
5	zgon lub utrata narządu

Skala WHO (*The World Health Organisation*) [20] jest jedną z najczęściej stosowanych i pomimo swojej prostoty z powodzeniem jest stosowana w wielu badaniach klinicznych. System ten oparty jest na ocenie zmian następujących w wyniku leczenia, ale zawiera też informacje dotyczące funkcjonowania pacjenta. W tabeli 14.8 przedstawiono przykładową skalę WHO dla wczesnych odczynów śluzówek.

Tabela 14.8. Skala WHO dla oceny wczesnych odczynów ze strony śluzówek

0	Brak reakcji
1	Rumień, bolesność
2	Rumień, epitelioza, dieta normalna
3	Rozłana epitelioza, dieta płynna
4	Krwawienie ze śluzówek, sonda odżywcza, odżywianie pozajelitowe

Z całą pewnością nadal nie ma jednej, ogólnie obowiązującej skali powikłań radioterapii, która byłaby jednocześnie czuła, odtwarzalna i przyjazna dla użytkowników.

Spośród różnych badanych metod leczenia późnych odczynów popromiennych pewną skuteczność wykazano w przypadku poniżej przedstawionych leków. Pentoksyfilina jest le-

kiem stosowanym w leczeniu chorób naczyniowych, takich jak np. chromanie przestankowe. W badaniach *in vivo*, przy samodzielnym stosowaniu, jak do tej pory, nie wykazano oczekiwanego wpływu na włóknienie, ale badania są nadal prowadzone.

Tabela 14.9. Terapie o częściowo potwierdzonej skuteczności w leczeniu popromiennego zwłóknienia tkanek (RIF) i popromiennej martwicy (RN)

	Anti-inflammatory Therapies		Vascular-Directed Therapies		Anti-oxidant Therapies	
	RIF	RN	RIF	RN	RIF	RN
Corticosteroids	+	+	?	?	?	?
Interferons	+					
Clodronate (C)	±	±			?	?
Pentoxifylline (P)	±	±	+	++	±	±
HBO			±	+		
SOD	+	+	?	?	+++	±
Tocopherol (E)					+	?
PE	?	?	+	+	+++	+++
PEC	++	++	+	+	++++	++++

Wg S. Delanian (*Current Management for Late Normal Tissue Injury: Radiation-Induced Fibrosis and Necrosis*. Sylvie Delanian and Jean-Louis Lefaix; Semin Radiat Oncol 17:99-107;2007)

Terapia hiperbarycznym tlenem (HBO) zmniejsza obrzęk, stymuluje angiogenezę, proliferację fibroblastów i formowanie kolagenu w napromienianej, słabo utlenowanej, tkance. Paradoksalnie, wzmacnia to właściwości komórkowe i macierzy pozakomórkowej. Brak jest dowodów na skuteczność HBO w przypadku rozwiniętego już zwłóknienia.

W kilku badaniach wykazano, że terapia antyoksydantami (*superoxide dismutase*) (LipSOD liposomalna forma nadtlenu dysmutazy) spowodowała zmniejszenie się nasilenia zwłóknienia i martwicy u pacjentów po radioterapii [21,22]. Jest to pierwszy opisany lek mający korzystny wpływ na istniejący już późny odczyn popromienny. We francuskim badaniu lek ten stosowany był w postaci zewnętrznej (peg-SOD 2x dziennie) u pacjentek ze zwłóknieniami po napromienianiu z powodu raka piersi. Zastosowanie go spowodowało u połowy pacjentek zmniejszenie obszaru zwłóknienia i obniżenie natężenia bólu w 92% przypadków [23,24]. W kilku badaniach, opisano radioprotekcyjne działanie SOD podawanego w trakcie radioterapii miednicy malej i odnotowano spadek ilości popromiennych zapaleń pęcherza moczowego i odbytnicy [25,26].

Samodzielnie stosowana pentoksyfilina lub witamina E (tokoferol) nie są skuteczne w leczeniu powikłań po radioterapii. Delanian wykazał jednak pozytywny wpływ codziennego podawania 800 mg Pentoksyfiliny i 1,000 IU witaminy E na ograniczenie zwłóknień. Stwierdził on zmniejszenie o 50–60% obszaru zwłóknień u pacjentów leczonych uprzednio z powodu nowotworów regionu głowy szyi i raka piersi [27,28]. Stwierdził ponadto, że kombinacja tych

leków stanowi bezpieczną i efektywną terapię, pacjentów z umiarkowanie ciężkimi odczynami popromiennymi. Nawet w przypadku występowania martwicy skojarzenie tych leków przynosi zmniejszenie dolegliwości. Delanian opisał również zmniejszenie obszaru odsłoniętej kości o 84%, z całkowitym powrotem do zdrowia u 9/10 pacjentów z martwicą popromienna żuchwy powstałą po wyleczeniu nowotworu głowy i szyi [29].

Większość martwic tkanek jest septyczna i umiejscawia się na skórze lub błonach śluzowych. Martwice rozwijające się głębiej, np. w mózgu lub kości, są aseptyczne. We wszystkich tych przypadkach podstawową rolę odrywają leki przeciwzapalne. Często leki te stosowane są w połączeniu z antybiotykami. Takie leczenie przeciwzapalne prowadzone jest przez wiele tygodni lub miesięcy, zarówno przed, jak i w trakcie innego leczenia.

W leczeniu martwicy kości stosowane są bisfosfoniany. Jednakże najlepszy profil działania cechuje kłodronian. Lek ten zwiększa formowanie tkanki kostnej, bez działania antyangiogennego [30,31].

W leczeniu martwicy tkanek miękkich Delanian z dobrym efektem zastosował również pentoksylinę, tokoferol, clodronian (1600 mg/d przez 5 dni w tygodniu) i prednizon 20 mg/d przez 2 dni w tygodniu [27].

Terapia hiperbarycznym tlenem (HBO) zmniejsza ryzyko popromiennej martwicy kości u pacjentów po ekstrakcji zębów polu napromienianym. Zmniejsza też krwawienia z przewodu pokarmowego będące skutkiem przebytego napromieniania, gdyż pozytywnie wpływa na powierzchowne teleangiektazje [32]. Co prawda wyniki tych badań są zachęcające, jednakże nie zostały one wszystkie wprowadzone do użytku codziennego.

Jak do tej pory, najskuteczniejszym sposobem w walce z ciężkimi późnymi powikłaniami radioterapii okazał się postęp techniczny w radioterapii, w tym wprowadzanie nowych metod planowania i przeprowadzania leczenia. Ograniczanie obszaru zdrowych tkanek, które są napromieniane, stało się codzienną praktyką przy planowaniu trójwymiarowym radioterapii i zastosowaniu takich technik napromieniania, jak IMRT czy też IGRT. Konsekwencją tego jest spadek liczby obserwowanych ciężkich powikłań radioterapii.

W praktyce klinicznej na co dzień wykorzystywana jest wiedza dotycząca tolerancji narządów zdrowych na radioterapię. Jest to w znacznym stopniu wiedza empiryczna, oparta na licznych badaniach, prowadzonych od początku rozwoju radioterapii. Za tolerancję narządu przyjmuje się jego zdolność do naprawy uszkodzenia popromiennego i przywrócenia jego funkcji. Dawką tolerancji danego narządu lub tkanki określa się najwyższą dawkę, z podaniem której związane jest akceptowalne ryzyko jej poważnego uszkodzenia. Na przykład, gdy dawka tolerancji dla badanego narządu wynosi 20 Gy i istnieje adnotacja TD 5/5-20 Gy, oznacza to, że dla danego narządu po podaniu dawki 20 Gy ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań w ciągu pięciu lat od zakończenia leczenia wynosi 5%. Jeśli ta sama dawka tolerancji (20 Gy) zapisana jest w postaci TD 50/5, to oznacza, iż po podaniu dawki 20 Gy prawdopodobieństwo uszkodzenia wynosi 50% w ciągu 5 lat obserwacji. Dane dotyczące tolerancji tkanek zdrowych dostępne są w licznych publikacjach, i ich znajomość wymagana jest od radioterapeuty [33,34].

Na tolerancję tkanek zdrowych wpływa wiele czynników, które można podzielić na cztery podstawowe grupy. Pierwszą stanowią czynniki związane z leczeniem. Są to między innymi: wysokość dawki frakcyjnej, wysokość dawki całkowitej, całkowita długość czasu trwania

leczenia, energia zastosowanego promieniowania, wielkość objętości leczonej oraz zastosowanie równoczesowej chemioterapii lub radioprotektorów (czynników radioprotekcyjnych). Do czynników związanych z pacjentem należą schorzenia współistniejące, radiowrażliwość tkanek pacjenta i jego wiek. Czynnikiem ograniczającym tolerancję narządu są również jego wcześniejsze uszkodzenia i ograniczenie jego wydolności, tak więc w rzeczywistości koncepcja tolerancji narządu jest bardzo skomplikowana. Koncepcja tolerancji tkanek zdrowych ulega stałym zmianom – w ostatnim okresie za kluczową uznaje się objętość tkanki zdrowej otrzymującej wysoką dawkę radioterapii.

Tolerancja tkanek zdrowych ogranicza wysokość dawki, którą można podać w trakcie leczenia nowotworów złośliwych. Od wielu lat jedyną możliwością zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań popromiennych było ograniczenie dawki i objętości napromienianych tkanek zdrowych. Na podstawie publikowanych tablic z dawkami tolerancji narządów zdrowych można tylko oszacować ogólne ryzyko powikłania, natomiast nie można wyciągnąć bardziej precyzyjnego wniosku, jak zachowują się tkanki konkretnego pacjenta. Dlatego w ostatnim czasie wiele badań jest prowadzonych w celu znalezienia biologicznych markerów umożliwiających identyfikację pacjentów o zmniejszonym lub zwiększonym ryzyku uszkodzeń popromiennych [35].

Nadal pozostaje wiele niewyjaśnionych kwestii dotyczących powikłań radioterapii, zarówno jeśli idzie o patomechanizm ich powstawania, jak i sposoby unikania i radzenia sobie z nimi w praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Zarys Onkologii. Praca zbiorowa pod redakcją doc. Hanny Kołodziejskiej; PZWL Warszawa 1955. Odczyn popromienny 173-177.
2. Gasińska A. Biologiczne Podstawy Radioterapii; Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie Ośrodek Edukacji Niestacjonarnej. Kraków 2001.
3. Michalowski A.: Effects of radiation on normal tissues: hypothetical mechanisms and limitations of in situ assays of clonogenicity. *Radiat Environ Biophys.* 19:157-172, 1981.
4. Michalowski A.: A critical appraisal of clonogenic survival assays in the evaluation of radiation damage to normal tissues. *Radiother Oncol.* 1: 241-246, 1984.
5. Moulder J. E. and Cohen E. P.: Future Strategies for Mitigation and Treatment of Chronic Radiation-Induced Normal Tissue Injury. *Semin Radiat Oncol* 17:141-148, 2007.
6. Pena LA, Fuks Z, Kolesnick R: Stress-induced apoptosis and the sphingomyelin pathway. *Biochem Pharmacol* 53:615-621, 1997.
7. Pena LA, Fuks Z, Kolesnick RN: Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: Protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency. *Cancer Res* 60: 321-327, 2000.
8. Jaenke RS, Robbins ME, Bywaters T, et al: Capillary endothelium: Target site of renal radiation injury. *Lab Invest* 68:396-405, 1993.
9. Fajardo LF: The complexity of endothelial cells. *Am J Clin Pathol* 92: 241-250, 1989.
10. Dimitrievich GS, Fischer-Dzoga K, Griem ML: Radiosensitivity of vascular tissue: I-Differential radiosensitivity of capillaries: A quantitative in vivo study. *Radiat Res* 99:511-535, 1984.

11. Morris GM, Coderre JA, Bywaters A, et al: Boron neutron capture irradiation of the rat spinal cord: Histopathological evidence of a vascular-mediated pathogenesis. *Radiat Res* 146:313-320, 1996.
12. Fajardo LF, Bathrong M, Anderson RE: *Radiation Pathology*. New York, Oxford University Press, 2001.
13. Rodemann P. and Blaese M. A.: Responses of Normal Cells to Ionizing Radiation. *Semin Radiat Oncol* 17:81-88, 2007.
14. Coggle JE, Lambert SR, Moores SR: Radiation effects in the lung. *Environ Health Perspect* 70:261-291, 1986.
15. Tada H, Ogushi F, Tani K, et al: Increased binding of chemotactic capacities of PDGF-BB on fibroblasts in radiation pneumonitis. *Radiat Res* 159:805-811, 2003.
16. Delanian S. and Lefaix J. L.: Current Management for Late Normal Tissue Injury: Radiation-Induced Fibrosis and Necrosis. *Semin Radiat Oncol* 17:99-107, 2007.
17. Delanian S, Lefaix JL: The radiation-induced fibroatrophic process Therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 73:119-131, 2004.
18. Delanian S, Lefaix JL: Mature bone necrosis: from recent pathophysiological aspects to a new therapeutic action [in French]. *Cancer Radiother* 6:1-9, 2002.
19. Dische S, Saunders ML: Complexity and simplicity in the measurement and recording of adverse effects of cancer treatment. *Radiother Oncol*. 66: 249-51, 2003.
20. World Health Organisation, Handbook for reporting results of cancer treatment, WHO Offset Publication No. 48. Geneva: WHO; 1979.
21. Emerit J, Michelson A, Robert H, et al: Treatment with superoxide dismutase of two cases of radiation-induced sclerosis [in French]. *Sem Hop* 59:277-281, 1983.
22. Delanian S, Baillet F, Huart J, et al: Successful treatment of radiation induced fibrosis using liposomal Cu/Zn superoxide dismutase: Clinical trial. *Radiother Oncol* 32:12-20, 1994.
23. Benyahia B, Campana F, Perdereau B, et al: The effects of superoxide dismutase topical treatment on human skin radiofibrosis: A pathological study. *Breast* 5:75-81, 1996.
24. Campana F, Zervoudis S, Perdereau B, et al: Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis. *J Cell Mol Med*. 8:109-116, 2004.
25. Nielsen O, Overgaard J, Overgaard M, et al: Orgotein in radiation treatment of bladder cancer. A report on allergic reactions and lack of radioprotective effect. *Acta Oncol* 26:101-104, 1987.
26. Sanchy F, Milla A, Artola N, et al: Prevention of radiation-induced cystitis by orgotein: A randomized study. *Anticancer Res* 16:2025-2028, 1996.
27. Delanian S, Porcher R, Rudant J, et al: Kinetics of response to long term treatment combining pentoxifylline and tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 23:8570-8579, 2005.
28. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, et al: Randomized placebocontrolled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 21:2545- 2550, 2003.
29. Delanian S, Depondt J, Lefaix J-L: Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck* 27:114-123, 2005.
30. Fromiguet O, Body J: Biphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest* 25: 539-546, 2002.

31. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg T, et al: osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62:527-534, 2004.
32. Bennett M, Feldmeier J, Hampson N, et al: Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 20: CD005005, 2005.
33. Milano M.T, Constone L. S and Okunieff P: Normal Tissue Tolerance Dose Metrics for Radiation Therapy of Major Organs. *Semin Radiat Oncol* 17:131-140, 2007.
34. Emami B, Lyman J, Brown A, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:109-122, 1991.
35. Fleckenstein K, Gauter-Fleckenstein B, Jackson I. L, Rabbani Z, Anscher M and Vujaskovic Z.; Using Biological Markers to Predict Risk of Radiation Injury. *Semin Radiat Oncol* 17:89-98, 2007.

XV. Ochrona radiologiczna i procedury kontroli jakości w radioterapii

dr inż. Dominika OBORSKA-KUMASZYŃSKA

New Cross Hospital, Wolverhampton, UK
Akademicki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Zadaniem ochrony radiologicznej jest całkowite zabezpieczenie ludzi przed szkodliwymi efektami deterministycznymi, będącymi wynikiem oddziaływania promieniowania jonizującego oraz ograniczenie prawdopodobieństwa efektów stochastycznych do poziomów uznawanych za akceptowalne. Zapobiega narażeniu ludzi i skażeniu środowiska, a w przypadku niemożności zapobieżenia tym sytuacjom, odpowiada za ograniczenie ich skutków do poziomu tak niskiego, jak to jest rozsądnie osiągalne, przy uwzględnieniu czynników ekonomicznych, społecznych i zdrowotnych. Międzynarodowa Komisja Ochrony Radiologicznej (ICRP) sformułowała zalecenie, które brzmi: *Nie wolno dopuścić żadnej praktyki związanej z ekspozycją, dopóki praktyka ta nie przyniesie dostatecznej korzyści osobom eksponowanym lub społeczeństwu, przewyższając straty w postaci radiacyjnego uszczerbku na zdrowiu, związanego z tą praktyką* [1]. W praktyce jest to realizowane poprzez system oparty na trzech regułach: uzasadnienia, optymalizacji i limitowania dawek indywidualnych.

Uzasadnienie ekspozycji – zastosowanie każdego źródła promieniowania w postępowaniu radiologicznym musi być uzasadnione korzyściami indywidualnymi lub społecznymi, przewyższającymi potencjalne szkody zdrowotne wynikające z ryzyka radiologicznego.

Optymalizacja ochrony – miarą jest średnia dawka, wynikająca z określonego postępowania, powodującego ekspozycję ludzi na promieniowanie, lub liczba narażonych osób – obie miary powinny być tak małe, jak jest to tylko możliwe w danych warunkach społeczno-ekonomicznych (zasada ALARA – ang. As Low As Reasonably Achievable).

Limitowanie – dla zapobieżenia nadmiernemu ryzyku radiologicznemu u pojedynczych osób, wynikającemu z sumowania się dawek z różnych źródeł – do oceny narażenia wprowadzone zostały **dawki graniczne** (dolna granica wielkości ryzyka uznanego za niedopuszczalne). Limity dawek nie odnoszą się do narażenia pacjentów diagnozowanych lub leczonych przy użyciu promieniowania jonizującego [2].

Stosowanie promieniowania jonizującego w celach medycznych obejmuje ekspozycje: **pacjentów** (badania diagnostyczne i leczenie, wstępne i okresowe badania pracowników); **osób poddawanych badaniom przesiewowym** z zastosowaniem promieniowania jonizującego; **zdrowych osób lub pacjentów uczestniczących w eksperymentach medycznych**; **osób poddawanych badaniom z zastosowaniem promieniowania jonizującego w celach medyczno-prawnych**; osób, które poza obowiązkami zawodowymi, świadomie i z własnej woli udzielają pomocy pacjentom i opiekują się nimi [3].

W radioterapii przy realizacji napromienienia objętości tarczowej przepisaną dawką leczniczą, zaaplikowaną w takim reżimie czasowym, który zapewni jej maksymalną skuteczność (wyleczalność choroby), optymalizacja ochrony radiologicznej pacjenta wymaga możliwie maksymalnej ochrony przed promieniowaniem zdrowych narządów i tkanek. Jest to realizowane w ramach czynności zmierzających do zminimalizowania narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące, przy jednoczesnym zapewnieniu uzyskania pożądanych i uzasadnionych informacji diagnostycznych lub efektów leczniczych. Jednym z aspektów optymalizacji dawek w radioterapii jest systematyczna i zestandaryzowana kontrola jakości aparatury terapeutycznej, urządzeń pomocniczych, symulatorów, systemów planowania leczenia oraz aparatury kontrolno-pomiarowej.

Podstawowym celem radioterapii jest zastosowanie takich technik radiacyjnych, aby przy podaniu dostatecznie wysokiej dawki promieniowania jonizującego do objętości tarczowej, ograniczyć do minimum dawkę pochłoniętą przez tkanki zdrowe. Leczenie przy użyciu promieniowania jonizującego jest realizowane w oparciu o zależność odpowiedzi tkanki nowotworowej i tkanki zdrowej od dawek pochłoniętych w napromienianych objętościach.

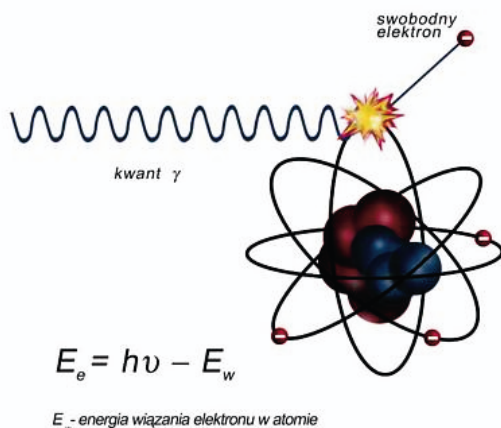


Ryc. 15.1. Aparaty terapeutyczne (akcelerator i aparat kobaltowy) i symulator terapeutyczny.

Stosowanymi najczęściej w radioterapii rodzajami promieniowania są: promieniowanie gamma (fala elektromagnetyczna, emisja promieniowania wzbudzonych jąder atomu pierwiastka promieniotwórczego), fotonowe (fala elektromagnetyczna, promieniowanie hamowania) lub elektronowe (strumień cząsteczek obdarowanych ładunkiem).

Promieniowanie gamma i promieniowanie hamowania (promieniowanie elektromagnetyczne) jest strumieniem kwantów promieniowania elektromagnetycznego (fotony – nośniki pozbawione ładunku elektrycznego). Oddziaływanie fotonów z materią zachodzi na drodze różnych procesów, w których fotony oddziałują z elektronami, jądrami i polami elektrycznymi atomów materii. Ponieważ większość tych procesów zachodzi z minimalnym prawdopodobieństwem, znaczenie praktyczne mają zasadniczo: zjawisko fotoelektryczne, efekt Comptona, zjawisko tworzenia par elektronowych. W każdym w tych trzech procesów dochodzi do pełnego lub częściowego przekazania energii fotonu elektronowi środowiska absorbującego (zanik lub zmiana energii fotonu).

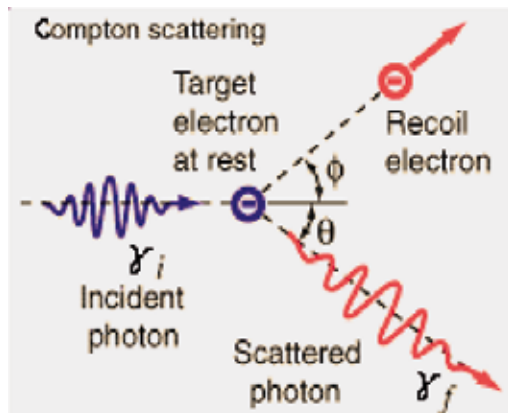
W zjawisku fotoelektrycznym bierze udział cały atom absorbentu. Największe prawdopodobieństwo zajścia procesu zachodzi dla elektronów z powłoki znajdującej się najbliżej jądra atomowego (elektrony związane w atomach) (Ryc. 15.2). Wynika to z zasady kinematycznej, ponieważ część pędu fotonu musi zostać przejęta przez trzecie ciało, jakim jest w tym wypadku jądro atomowe. Dla energii promieniowania γ rzędu kilkuset keV fotoelektron przejmuje większość energii fotonu. Powstała w wyniku wybicia fotoelektronu „dziura” może zostać zapełniona przez elektron z jednej z dalszych elektronowych powłok energetycznych atomu. Temu zjawisku towarzyszy emisja kwantu niskoenergetycznego z zakresu promieniowania rentgenowskiego. Wyemitowany kwant może zostać pochłonięty w analogicznym procesie absorpcji fotoelektrycznej, angażującym elektrony ze słabiej związanych powłok (cała energia początkowego kwantu γ może zostać zaabsorbowana w materiale). Może zajść również zjawisko przekazania energii innemu elektronowi w atomie i jego emisja (elektron Auger’a).



Ryc. 15.2. Zjawisko fotoelektryczne.

Źródło danych: Wielka Interaktywna Encyklopedia Multimedialna, Onet.pl S.A.

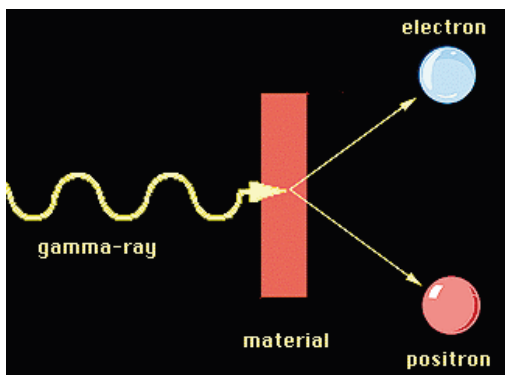
Zjawisko Comptona (Ryc. 15.3) dla stosowanych w radioterapii energii kwantów jest dominującym oddziaływaniem promieniowania elektromagnetycznego z elektronami absorbentu. Zjawisko polega na rozpraszaniu kwantów promieniowania na swobodnych elektronach (z powłok zewnętrznych atomu), przy czym elektrony związane na powłokach wewnętrznych można także uznać za swobodne (tzw. quasi-swobodne), jeżeli energie fotonów znacznie przekraczają energię wiązania tych elektronów.



Ryc.15.3. Zjawisko Comptona

Źródło: Nave R., Georgia State University, Department of Physics and Astronomy, Hyper Physics, Compton Scattering.

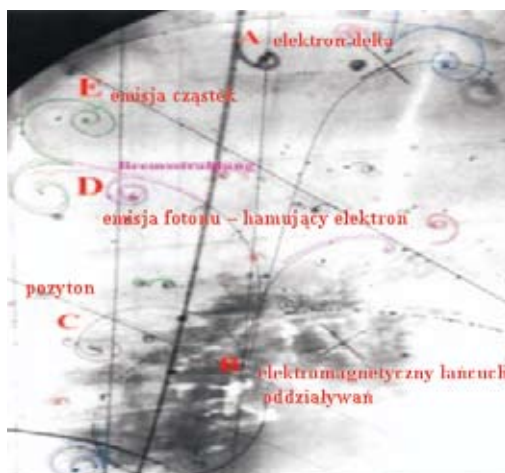
Do efektu tworzenia par elektron-pozyton (Ryc. 15.4) może dojść tylko wtedy, gdy energia kwantu promieniowania elektromagnetycznego, oddziałującego z materią, osiąga tzw. energię progową, dwukrotnie przekraczając energię masy spoczynkowej elektronu (min. 1,022 MeV). Po spowolnieniu w materiale absorbentu powstały pozyton anihiluje z jednym z napotkanych na swej drodze elektronów, a energia uwieczniona w masie spoczynkowej tej pary zostaje przekazana powstającym w tym procesie fotonom anihilacyjnym – zazwyczaj dwu kwantom o energii 0.511 keV, rzadziej trzem o odpowiednio niższej energii.



Ryc. 15.4. Zjawisko tworzenia par elektron-pozyton

Źródło: NASA/Goddard Space Flight Center, High Energy Astrophysics Science Archive Research Center, Imagine the Universe, The Pair Telescope.

Dozymetria promieniowania fotonowego, które nie jest promieniowaniem bezpośrednio jonizującym, opiera się na detekcji efektów jego oddziaływania z materią (Ryc. 15.5). W wyniku oddziaływania powstają elektrony, których energia kinetyczna zależy od energii fotonów. Obdarowane energią kinetyczną elektrony przekazują energię środowisku i jonizują materię (wzbudzają atomy), a jeżeli energia jest wystarczająca to powstają elektrony wtórne i nowe tory cząsteczek (elektrony δ). W przypadku oddziaływań elektromagnetycznych elektronów z materią następuje ich hamowanie w środowisku, a w wyniku strat energii kinetycznej powstaje promieniowanie hamowania (elektromagnetyczne). Udział strat energii elektronów na akty jonizacji i na promieniowanie hamowania zmienia się wraz z energią tych elektronów – wraz ze wzrostem energii elektronów rośnie prawdopodobieństwo straty energii na promieniowanie hamowania, które nie pochłonięte przez materię (nie oddziałujące z materią) nie daje bezpośrednich efektów biologicznych oraz nie podlega detekcji w pomiarach dozymetrycznych.

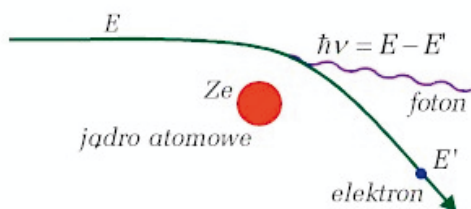


Ryc. 15.5. Zdjęcie wykonane w komorze pęcherzykowej – zjawiska jakie zachodzą podczas oddziaływania promieniowania γ (i innych) z materią: **Zdarzenie A** – powstanie elektronu delta, wybitego podczas oddziaływania materii z wysokoenergetycznym promieniowaniem, **Zdarzenie B** – rozpoczyna mini-elektromagnetyczny łańcuch oddziaływań, **Zdarzenie C** – pozyton gwałtownie traci energię emitując foton (promieniowanie synchrotronowe) – powstały w takim procesie foton wybija z atomu elektron, a mechanizm tego wybicia działa na zasadzie efektu Comptona, **Zdarzenie D** – emisja fotonu przez zwalniający elektron (Bremsstrahlung – promieniowanie hamowania charakterystyczne dla cząstek naładowanych poruszających się ruchem przyspieszonym), **Zdarzenie E** – emisja dwóch podobnych cząstek, których tor zawią się w odwrotnych kierunkach (elektron i pozyton powstałe w procesie tworzenia par elektronowych w polu jądra, wywołanym wysokoenergetycznymi kwantami γ).

Źródło: European Organisation for Nuclear Research, CERN Online Resources, Teacher Programmes.

W przypadku promieniowania elektronowego, elektron poruszający się w ośrodku absorbującym ma taką samą masę spoczynkową, jak elektrony atomowe, z którymi oddziałuje, stąd podczas zderzenia z elementami struktury może stracić znaczną część swojej energii początkowej. W przypadku oddziaływań elektronów z jądrami atomów ośrodka może następować gwałtowna zmiana kierunku ich toru. Strata energii elektronów oddziałujących

z materią następuje zazwyczaj skokowo, a tory elektronów mogą ulegać wielokrotnemu zakrzywieniu w różnych kierunkach. Elektron traci energię również w procesach radiacyjnych (promieniowanie hamowania) – gwałtowne hamowanie i zmiany kierunku ruchu (zmiana wektora prędkości) prędkich elektronów przechodzących przez materię powodują radiacyjne straty energii praktycznie wzdłuż całego toru (Ryc. 15.6). Całkowita strata energii prędkiego elektronu na jednostkę drogi jest sumą wszystkich strat wywołanych oddziaływaniem coulombowskim (oddziaływania elastyczne z elektronami i jądrami atomowymi), stratami radiacyjnymi (oddziaływania nieelastyczne, na skutek których emitowane jest promieniowanie elektromagnetyczne – promieniowanie hamowania) i stratami na jonizację. W przypadku elektronów o niewielkich energiach, główną rolę odgrywają straty energii wywołane jonizacją i zderzeniami elastycznymi.



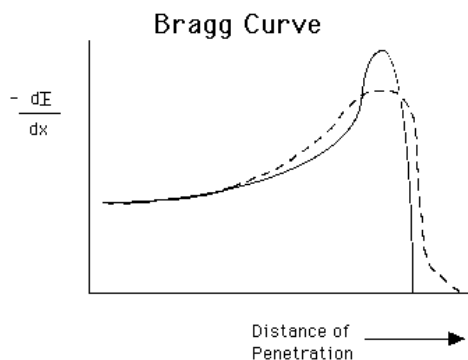
Ryc. 15.6. Proces emisji promieniowania hamowania (Brehmsstrahlung).

Źródło: Pluta J., Metody i techniki jądrowe w środowisku, przemyśle i medycynie, Wykład 2003/2004.

Ciężkie cząstki naładowane: protony, cząstki α – oddziałują z materią głównie za pośrednictwem siły coulombowskiej, dzięki której dodatni ładunek elektryczny cząstki i ujemny ładunek elektronów atomów absorbentu wzajemnie się przyciągają (oddziaływania z jądrami atomowymi są bardzo rzadkie). Ciężka cząstka naładowana oddziałuje na swojej drodze z wieloma elektronami, wywołując wzbudzenie atomów, a częściej ich jonizację. W kolejnych zderzeniach z pojedynczymi elektronami zachodzą małe zmiany kierunku pędu i w zasadzie cząstka porusza się po linii prostej, wyznaczonej przez pęd początkowy. W każdym zderzeniu z elektronem cząstka traci małą część swojej energii i w ciągły sposób ulega spowolnieniu, aż do pełnego zatrzymania się – ciężkie cząstki naładowane charakteryzuje określony zasięg, który zależy od energii cząstki i właściwości materiału absorbującego (Ryc. 15.7). W niektórych zderzeniach wybity elektron może uzyskać energię kinetyczną, która jest dostatecznie duża, by wywołać jonizację kolejnych atomów (elektrony δ) [4,5,6,7,8].

Kontrola jakości w radioterapii

Procedury kontroli w radioterapii mają na celu: przyswojenie testów do ustalenia podstawowych parametrów aparatury po instalacji lub po dużej naprawie; wykrycie i rozpoznanie odchyśleń od prawidłowego stanu pracy urządzeń zanim zaczną wpływać na jakość terapii; sprawdzenie, czy wszystkie przyczyny nieprawidłowego działania aparatury zostały usunięte. W ramach kontroli parametrów dozymetrycznych i technicznych aparatów do radioterapii wykonywane są testy odbiorowe (bazowe) wraz z wprowadzeniem danych do systemów planowania leczenia, testy rutynowe (kontrola parametrów w odniesieniu do pomiarów odbiorowych) oraz testy poserwisowe.



Ryc. 15.7. Wykres obrazujący zmianę straty energii na jednostkę drogi wzdłuż toru cząstki przedstawiany jest przez Krzywą Bragga. Strata energii na jednostkę drogi wzdłuż toru cząstki alfa. Linia ciągła pokazuje straty energii pojedynczej cząstki, natomiast linia przerywana – straty energii wiązki równoległej cząstek.

Źródło: Wagenaar D., Radiation Physics Principles, Charged Particles Interactions 1995.

Pomiary dozymetryczne promieniowania jonizującego pozwalają na określenie ilości energii pochłoniętej przez absorbent przy oddziaływaniu tego promieniowania z materią. W praktyce dozymetria obejmuje ustalenie wielkości dawki pochłoniętej lub wielkości energii przekazanej przez cząstki jonizujące bezpośrednio w materiale odniesienia w danym punkcie; liczby lub energii cząstek lub fotonów, padających na dany punkt materii. Zatem podstawową wielkością określającą skutki oddziaływania promieniowania jonizującego na materię jest dawka pochłonięta promieniowania D :

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad [D] = 1\text{Gy} = \frac{1\text{J}}{1\text{kg}}$$

gdzie: ΔE – jednostką energii pochłoniętą w wyniku oddziaływania promieniowania jonizującego z materią, Δm – jednostka masy absorbenta.

Bezpośredni pomiar energii pochłoniętej w absorbencie jest praktycznie niemożliwy. Wielkością mierzoną bezpośrednio jest ilość ładunku jednego znaku jaka powstaje w jednostce masy powietrza na skutek padającego promieniowania, czyli dawka ekspozycyjna X :

$$X = \frac{\Delta Q}{\Delta m} \quad [X] = \frac{1\text{C}}{1\text{kg}}$$

gdzie: ΔQ – ładunek powstający w jednostce masy w wyniku aktów jonizacji, Δm – jednostka masy absorbenta.

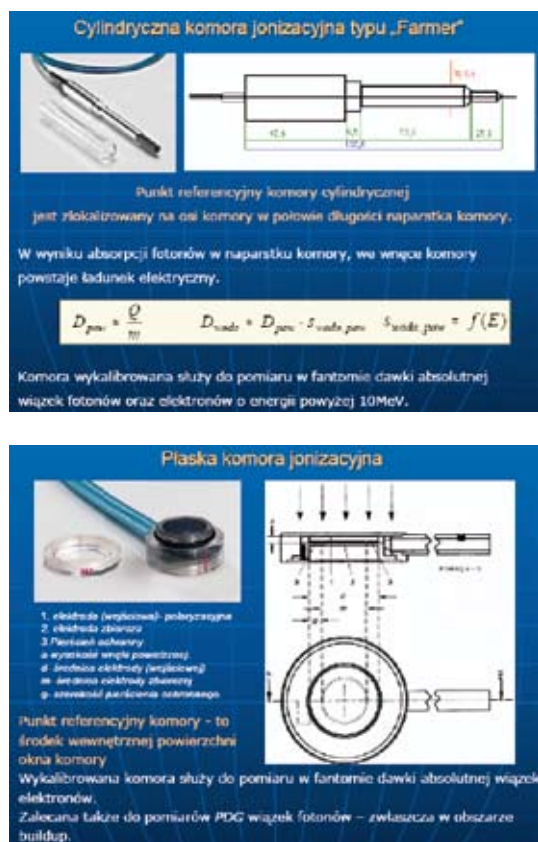
Mierząc ekspozycję w powietrzu można obliczyć dawkę pochłoniętą w powietrzu, gdzie dawka ekspozycyjna jest sumą ładunków elektrycznych jonów jednego znaku wytworzonych

wskutek jonizacji wywołanej promieniowaniem elektromagnetycznym w jednostce masy suchego powietrza w warunkach normalnych ($t = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p = 1013\text{ hPa}$, wilgotność 50%):

$$D_{\text{powietrze}} = \frac{E_j}{e} \cdot X = \frac{W}{e} \cdot X$$

gdzie: E_j – energia jonizacji cząsteczek powietrza, e – ładunek elementarny, $W/e=33,97[\text{J/C}]$ – energia potrzebna do wytworzenia jednej pary jonów.

Pomiar dawki ekspozycyjnej jest realizowany przy pomocy elektrometru i komory jonizacyjnej, czyli kondensatora gazowego, do którego okładek przyłożone jest napięcie (Ryc. 15.8). Cząstka promieniowania jonizującego przenikająca przez komorę jonizuje gaz i ładunki dopływające do elektrod powodują przepływ prądu, który jest rejestrowany przez elektrometr. Dawka ekspozycyjna po uwzględnieniu odpowiednich współczynników korekcyjnych może być przeliczana na dawkę pochłoniętą w materii [4,9].



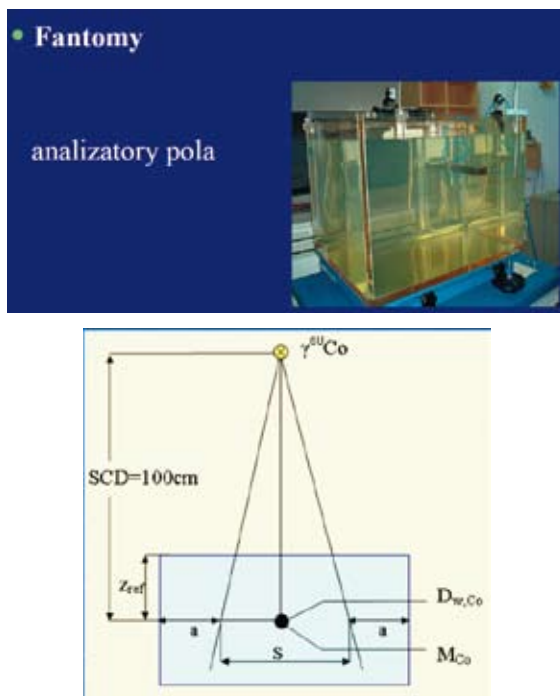
Ryc. 15.8. Komory jonizacyjne – cylindryczna i płaska.

Źródło: Pomiary dawek promieniowania wytwarzanego w liniowych przyspieszaczach na użytek radioterapii Włodzimierz Łobodziec, Zakład Radioterapii Szpitala im. S. Leszczyńskiego w Katowicach, materiały szkoleniowe, Szkoła Akceleratorów, ZDAJ, Świerk, 2007.

Teleradioterapia

W radioterapii konwencjonalnej źródłami promieniowania jonizującego najczęściej są elektronowe akceleratory liniowe. Również stosowane są aparaty ze źródłami radioaktywnymi – najczęściej Co-60 (kobalt). Rozwój współczesnych technik radioterapeutycznych, spowodowany najczęściej potrzebą bardzo precyzyjnej realizacji naświetlania pacjentów, jak i dążeniem do eskalacji wysokich dawek w leczonym obszarze przy możliwie maksymalnej ochronie tkanek zdrowych, determinuje powstawanie nowych rozwiązań technologicznych w konstruowaniu aparatów do radioterapii (imrt, stereotaksja, gammaknife, tomoterapia).

Pomiary dla aparatów w teleradioterapii realizowane są przy użyciu urządzeń i fantomów pozwalających określić parametry urządzeń terapeutycznych: geometryczne (fantomy, miarki) i dozymetryczne (elektrometry wyposażone w różnego rodzaju detektory promieniowania jonizującego, fantomy). W pomiarach bazowych lub specjalistycznych w układach pomiarowych stosuje się fantomy wodne (Ryc. 15.9), ponieważ woda stanowi standardowy materiał w dozymetrii zarówno promieniowania fotonowego i elektronowego. W przypadku testów podstawowych stosuje się fantomy stałe (mieszanka odpowiednich komponentów, najczęściej PMMA lub solid water). Fantom stały powinien imitować wodę pod względem: gęstości, liczby elektronów w gramie materiału, efektywnej liczby atomowej Z_{eff} .



Ryc. 15.9. Fantom wodny trójwymiarowego analizatora pola i schemat układu pomiarowego.

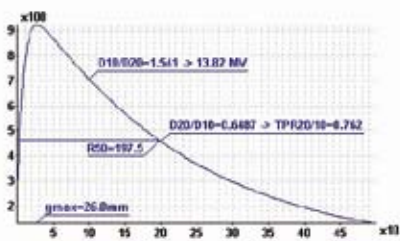
Źródło:

1. Pomiary dawek promieniowania wytwarzanego w liniowych przyspieszaczach na użytek radioterapii Włodzimierz Łobodziec, Zakład Radioterapii Szpitala im. S. Leszczyńskiego w Katowicach, materiały szkoleniowe, Szkoła Akceleratorów, ZDAJ, Świerk, 2007.
2. Kontrola parametrów aparatów stosowanych w teleterapii, Joanna Rostkowska, Zakład Fizyki Medycznej, COI w Warszawie, materiały szkoleniowe, Szkoła Akceleratorów, ZDAJ, Świerk, 2007.

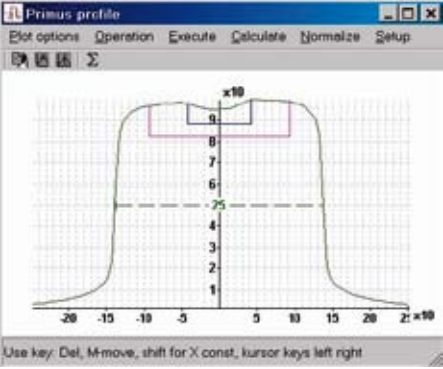
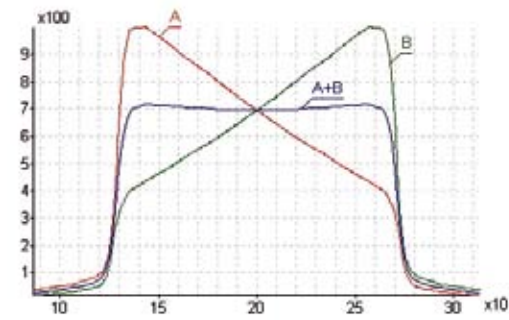
Pierwsza ocena i zdefiniowanie parametrów pracy aparatu terapeutycznego (także dotyczy to symulatorów – urządzeń pomocniczych przy planowaniu i weryfikacji leczenia radio-terapeutycznego) są realizowane podczas pomiarów bazowych, które stają się podstawą dla danych wprowadzanych do systemów planowania oraz są źródłem wartości referencyjnych, w stosunku do których odnoszone są wyniki pomiarów rutynowych lub poserwisowych. W ramach pierwszych pomiarów aparatu terapeutycznego ocenie podlegają wszystkie parametry techniczne, mechaniczne i dozymetryczne, które określają jakościowe i ilościowe cechy pracy urządzenia (Tablica 15.1). Wszystkie z tych parametrów (a zwłaszcza ich niezmiennosc w czasie) są kontrolowane podczas testów rutynowych, wynikających z ustalonego harmonogramu ich realizacji oraz po wszelkich działaniach serwisowych w zakresie, wynikającym z przeprowadzonej naprawy aparatu terapeutycznego.

W przypadku aparatów kobaltowych dodatkowo kontrolowane są: czas martwy, czas przesuwu źródła i działanie czasomierza, który określa czas postoju źródła w pozycji terapeutycznej.

Tablica 15.1. Rodzaje pomiarów bazowych i rutynowych w teleradioterapii.

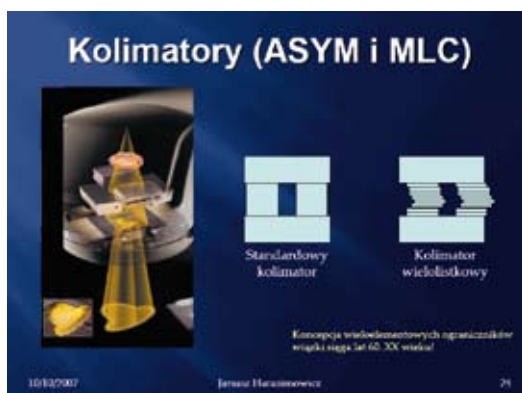
Typ parametru	Nazwa parametru	Tolerancja
Parametr geometryczny	Kontrola telemetru (skala świetlna do określenia odległości od źródła promieniowania), wskazania w izocentrum i kontrola izocentrum mechanicznego	+/- 1 mm
	Kontrola symulacji świetlnej pola promieniowania, kontrola zgodności pola promieniowania z polem świetlnym dla położenia ramienia 0°, 90°, 270°	+/- 2 mm
	Kontrola centratorów bocznych, strzałkowego i back-pointera	+/- 2 mm, +/- 1 mm
	Kontrola położenia 0°, 90°, 270° i 180° (z obu stron) dla ruchu obrotowego ramienia i kolimatora	Skala mechaniczna +/- 1° Skala elektroniczna +/- 0,5°
	Kontrola stołu terapeutycznego: • poziom blatu wzdłuż osi X i Y i skala ruchów blatu stołu wzdłuż osi X, Y i Z • zgodność osi obrotu kolumny stołu z osią obrotu kolimatora • kontrola skali obrotu kolumny stołu	+/- 2,0 mm Skala mechaniczna +/- 1° Skala elektroniczna +/- 0,5°
Parametr dozymetryczny	PDG (procentowa dawka głęboka) dla pól otwartych i dla pól z klinami fizycznymi 	

Ryc. A. Krzywa PDG dla promieniowania fotonowego.

	Profil wiązki dla pól otwartych – jednorodność i symetria  Ryc. B. Profil wiązki promieniowania fotonowego.	promieniowanie fotonowe jednorodność – +/-3% symetria – 2% promieniowanie elektro- nowe jednorodność – +/-5% symetria – 2%
	Kontrola jakości wiązek promieniowania X i e Warunki referencyjne – promieniowanie fotonowe: technika SSD lub SAD, pole 10x10 zref = 5 cm dla TPR < 0,7, zref = 10 cm dla TPR > 0,7 Parametr jakościowy: $Q = \frac{TPR(20)}{TPR(10)} = 1,2661 \cdot \frac{PDD(20)}{PDD(10)} - 0,0595$ Warunki referencyjne – promieniowanie elektronowe: technika SSD, pole 15x15, zref = 0,6*R50,D – 0,1 Parametr jakościowy: R 50,D = 1,029*R 50,j – 0,06 g/cm³	Parametry jakościowe: promieniowanie fotonowe TPR – +/- 0,5% promieniowanie elektronowe R50 – +/- 1,0 mm
	Profil wiązki dla pól klinowanych  Ryc. C. Profil wiązki promieniowania fotonowego z klinem fizycznym.	

	Wydajność wiązek promieniowania dla pól otwartych (warunki referencyjne) oraz współczynniki wydajności (kxy): $Dw = M \cdot Nd_w \cdot k_Q \cdot k_s \cdot k_{pol} \cdot k_{p,t} / t$ gdzie: Dw – moc dawki w wodzie, M – nieskorygowane wskazania elektrometru, Nd_w – współczynnik kalibracyjny, k_Q – współczynnik korekcyjny na inną energię promieniowania w stosunku do promieniowania, dla którego była kalibrowana komora jonizacyjna, k_s – współczynnik korekcyjny na rekombinację (nie wszystkie cząstki naładowane, powstałe w wyniku oddziaływania promieniowania z materią docierają do elektrody zbiorczej, część z nich ulega rekombinacji), k_{pol} – współczynnik korekcyjny na polaryzację komory jonizacyjnej, k_{p,t} – korekcja na warunki temperaturowo-ciśnieniowe.	promieniowanie fotonowe – +/- 1,5% promieniowanie elektronowe – +/- 1,5%
	Wydajność wiązek promieniowania dla pól klinowych (warunki referencyjne) oraz współczynniki wydajności (kxy)	promieniowanie fotonowe – +/- 1,5% promieniowanie elektronowe – +/- 1,5%
	Kontrola wydajności wiązek promieniowania w różnych położeniach ramienia akceleratora G=0°, 90°, 270° i 180°	+/- 1,5%
	Kontrola stabilności względnej wartości mocy dawki podczas całego dnia pracy	+/- 2,0%
	Kontrola proporcjonalności dawki od MU	odchylenie zmierzonych wartości dawki od wartości dopasowanych ≤ 1%, dopasowana prosta powinna przechodzić przez początek układu z dokładnością do 1 MU
	Współczynniki klinowe	+/- 1,5%
	Współczynniki transmisji przez tacę na osłony i osłonę	+/- 1,0% <5% sygnału zmierzonego dla pola otwartego

Kontrole dodatkowych opcji aparatu – MLC
(geometria, transmisja przez MLC, kontrola technik dynamicznych dla imrt): test stabilności szybkości MLC (Leaf Speed Stability),
test stabilności przesuwu MLC (Sweeping gap test),
test dokładności pozycjonowania MLC (Garden Fence), test stabilności MLC w różnych położeniach głowicy (Gravity Test),
„Pozaosiowa” płaskość dla pola referencyjnego realizowanego przez „dynamiczną szczelinę”,
Szczelina dozymetryczna (Dosimetric leaf gap)



Ryc. D. Kolimator wielolistkowy (MLC).

Kontrola urządzeń do obrazowania portalowego oraz weryfikacji on-line geometrycznych warunków realizacji terapii



Ryc. E. Urządzenia do obrazowania portalowego.

Kontrola wszelkich parametrów wymaganych dla technik specjalistycznych



Ryc. F. Radioterapia śródoperacyjna i TBI.



Ryc. G. Aparat do tomoterapii.

Parametry systemu planowania	Weryfikacja geometrii wiązki promieniowania, weryfikacja kalkulacji dawek dla pól otwartych i z akcesoriami w różnych warunkach geometrycznych	
------------------------------	--	--

Źródła rycin w Tablica 1.

1. Pomiary dawek promieniowania wytwarzanego w liniowych przyspieszaczach na użytek radioterapii Włodzimierz Łobodziec, Zakład Radioterapii Szpitala im. S. Leszczyńskiego w Katowicach, materiały szkoleniowe, Szkoła Akceleratorów, ZDAJ, Świerk 2007.
2. Kontrola parametrów aparatów stosowanych w teleterapii, Joanna Rostkowska, Zakład Fizyki Medycznej, COI w Warszawie, materiały szkoleniowe, Szkoła Akceleratorów, ZDAJ, Świerk 2007.
3. Wprowadzenie do zagadnień akceleratorów elektronów, Janusz Harasimowicz, HITECH, Szkoła Akceleratorów, ZDAJ, Świerk 2007.

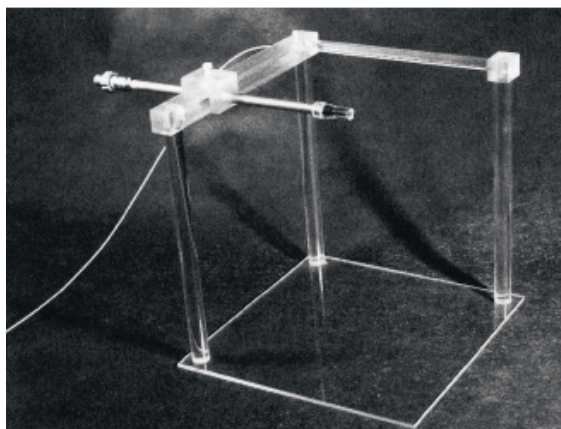
Brachyterapia

Brachyterapia jest techniką, w której stosuje się najczęściej izotopowe źródła radioaktywne promieniowania γ i β (np. Ir-192, Cs-137, w przypadku „permanent implant” Au-196). Są one najczęściej realizowane w postaci tubek, igieł lub drutów. Źródła są umieszczane w bezpośrednim sąsiedztwie napromienianych tkanek (aplikacje dojamowe, doprzewodowe, kontaktowe, naczyniowe) lub wewnątrz tych tkanek (brachyterapia śródtkankowa). Większość przeprowadzanych zabiegów w brachyterapii wykonywana jest przy pomocy specjalnych aparatów do następowego ładowania źródeł (afterloading) (Ryc. 15.10) [10].



Ryc.15.10. Aparaty do brachyterapii (system ładowania źródeł – afterloading) i aplikatory.
Źródło: Brachyterapia, Janusz Skowronek, WCO, Poznań, 2004.

Tak jak w przypadku aparatury do teloradioterapii kontroli w zakresie parametrów technicznych i fizycznych podlegają urządzenia stosowane w brachyterapii. Zakres oraz metodologia tych kontroli różnią się ze względu na inny charakter pracy tych urządzeń oraz inne źródła promieniowania jonizującego. Ocena warunków geometrycznych jest związana z parametrami aplikatorów oraz pozycjonowaniem źródła. W przypadku parametrów dozymetrycznych kontrolowana jest aktywność źródeł radioaktywnych. Podstawowa różnica między teleterapią a brachyterapią wynika z rozkładu mocy dawki wokół źródła promieniowania – duża moc dawki w objętości leczonego obszaru, szybko malejąca w z odległością od źródła. To determinuje układ pomiarowy oraz wybór urządzeń i detektorów promieniowania (komora studzienkowa, komory cylindryczne w przypadku pomiarów w powietrzu lub w fantomie kalibracyjnym z PMMA) (Ryc. 15.11). Kontroli także podlegają wszystkie elementy zabezpieczeń i mechanizmów awaryjnych (Tablica 15.2) [10].



Ryc. 15.11. Układ pomiaru aktywności źródła w powietrzu i komorą studzienkową.

Źródło: Izotopy stosowane w brachyterapii. Metody specyfikacji i kalibracji źródeł w brachyterapii. Renata Kabacińska, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Barchyterapia, Kielce, 2008.

Tablica 15.2. Rodzaje pomiarów bazowych i rutynowych w brachyterapii.

Typ parametru	Nazwa parametru	Tolerancja
Parametry techniczne	działanie świateł ostrzegawczych, interfonii i interwizji	
	przerwanie napromieniania po zadanym czasie	
	przerwanie napromieniania przyciskiem awaryjnym i po otwarciu drzwi do pomieszczenia terapeutycznego	
	działanie zasilania zastępczego w przypadku wyłączenia zasilania sieciowego	
	poprawność daty, godziny i aktywności źródła na dany dzień w systemie planowania leczenia i sterującym pracą aparatu terapeutycznego	
	poprawność działania wszystkich mechanizmów awaryjnych	
	poprawność działania złączek między kateterem, aplikatorem i urządzeniem terapeutycznym i sprawdzenie komunikatów błędów wadliwych połączeń na złączkach	
Parametry dozymetryczne	wskazania czasomierza	+/- 1 sek
	aktywność źródła / źródeł	+/- 5,0%
	czas przejścia źródła do pozycji terapeutycznej	+/- 1 sek
	pozycjonowanie źródła	+/- 1 mm
Parametry systemu planowania	poprawność obliczania czasu postojowego źródła	+/- 1 sek
	obliczanie dawki terapeutycznej	+/- 5,0%

Co jeszcze jest kontrolowane?

W ramach systemu kontroli procesu terapeutycznego w radioterapii wykonywana jest dozymetria in vivo (Ryc. 15.12), która pozwala na określenie dawki w punkcie referencyjnym, aplikowanej podczas realizacji leczenia przy użyciu promieniowania jonizującego. Przygotowanie systemu pomiarowego jest związane z wyznaczeniem współczynników kalibracyjnych i korekcyjnych dla detektorów (np. półprzewodnikowe, MOSFET) w odniesieniu do metod jonometrycznych. Współczynniki kalibracyjne stanowią odniesienie wskazania detektora półprzewodnikowego do dawki zmierzonej komorą jonizacyjną, natomiast współczynniki korekcyjne uwzględniają różnice między odpowiedzią systemów pomiarowych na różne warunki ekspozycji: wielkość pola, ssd, kąt wejścia wiązki, temperatura ciała pacjenta, dodatkowe akcesoria. Zmierzone współczynniki pozwalają na przeliczenie wskazań miernika na dawkę zdeponowaną w wyznaczonym punkcie ciała pacjenta oraz ocenę zgodności z dawką zaplanowaną.



Ryc.15.12. Miernik oraz detektory do pomiarów in vivo.

Również kontroli podlegają urządzenia pomocnicze w planowaniu, weryfikacji i realizacji radioterapii – np. symulatory, urządzenia portalowe i systemy obrazowania, tomografy i CBCT. W przypadku tych urządzeń kontrolowane są przede wszystkim ich parametry geometryczne (dokładność i powtarzalność ustawienia oraz przesuwu elementów mechanicznych), a dla systemów obrazowania: zniekształcenia obrazu, dokładność odtwarzania obrazu, jednorodność detektorów obrazowych oraz ich jakość.

Systematycznemu procesowi weryfikacji podlegają także narzędzia pomiarowe. Elektrometry, zgodnie z obowiązującymi standardami i przepisami, są poddawane legalizacji w laboratorium „secondary standard”, po której wydawany jest dokument zawierający wartość współczynnika kalibracyjnego dla zestawu pomiarowego (elektrometr i komora jonizacyjna). Współczynnik kalibracyjny pozwala na przeliczenie wskazań elektrometru, uzyskanych w pomiarach jonometrycznych, na dawkę pochłoniętą w wodzie w punkcie pomiarowym. Realizowane są także procedury rutynowej kontroli dozymetrów radioterapeutycznych, w ramach których wykonywane są pomiary upływności przyrządu, zgodność, dokładność i powtarzalność wskazań w pomiarach przy użyciu źródła wzorcowego.

Powstanie tak złożonego systemu kontroli wszystkich elementów procesu leczenia przy użyciu promieniowania jonizującego oraz stworzenie standardów tej kontroli na poziomie

międzynarodowym (standardy IAEA, AAPM, IPEM) wyniknęło z pojawiających się wypadków w radioterapii. W przypadku teleterapii najczęstszymi przyczynami wydarzeń niepożądanych były niezidentyfikowane awarie sprzętu terapeutycznego i brak właściwego poziomu ich kontroli, zła kalibracja wiązek promieniowania (zwłaszcza w przypadku aparatów kobaltowych – było to złe obliczenie aktywności źródła z uwzględnieniem krzywej rozpadu), nieprawidłowe działanie aplikacji systemu planowania leczenia lub złe zaimplementowane dane bazowe w systemach planowania, wadliwa realizacja procedur medycznych. W brachyterapii wypadki były związane z przypadkowym pozostawieniem źródła w ciele pacjenta, złą kalibracją źródeł oraz błędami proceduralnymi realizacji terapii.

Obowiązujący w Polsce stan prawny (Ustawa Prawo atomowe i rozporządzenia wspóluczestniczące) porządkuje standardy realizacji zarówno procedur medycznych oraz zasad i zakresu kontroli jakości. Wprowadzony został także obowiązek stworzenia i wprowadzenia w jednostkach służby zdrowia stosujących promieniowanie jonizujące w celach medycznych systemu zarządzania jakością wraz z oceną skuteczności jego działania (audyty kliniczne wewnętrzne i zewnętrzne). Również jednoznacznie przypisano odpowiedzialność za realizację poszczególnych elementów procedury radioterapeutycznej. W przypadku odpowiedzialności klinicznej, za przebieg terapii przy użyciu promieniowania jonizującego, jednoosobowo odpowiada lekarz specjalista, realizujący procedury diagnostyczne i terapeutyczne – w szczególności za uzasadnienie ekspozycji, optymalizację ochrony przed promieniowaniem, kliniczną ocenę wyników leczenia, współpracę z innymi specjalistami i personelem. Odpowiedzialność dozymetryczna dotyczy fizyków medycznych w zakresie pełnionych zadań. Technicy elektroradiologii w ramach obowiązków zawodowych ponoszą odpowiedzialność, za prawidłową realizację procedury medycznej podczas ekspozycji leczonego pacjenta [2,3,11].

W rozporządzeniach również określono zasady bezpiecznej realizacji teleterapii, w ramach których wymagane jest:

- obecność lekarza ze specjalizacją z radioterapii onkologicznej podczas pierwszego napromieniania pacjenta oraz bieżąca kontrola kliniczna pacjenta co najmniej jeden raz w tygodniu w trakcie trwania leczenia,
- układanie pacjenta w pozycji terapeutycznej przez dwóch techników elektroradiologii oraz stała obserwacja pacjenta podczas seansu terapeutycznego przez techników elektroradiologii lub lekarza,
- weryfikacja geometrii naświetlania przy pierwszej ekspozycji – zdjęcia portalowe, CBCT,
- planowanie leczenia i sprawdzanie fizycznych parametrów dozymetrycznych przez pracowników Zakładu Fizyki oraz udział fizyka medycznego na życzenie lekarza lub technika przy pierwszej ekspozycji,
- podwójna weryfikacja planu leczenia – czas ekspozycji, dawka, obszar napromieniany itd. oraz sprawdzenie zgodności karty z realizacją leczenia przez technika,
- udokumentowanie medycznych procedur radiologicznych,
- kontrola, kalibracja i dozymetria oraz okresowy serwis aparatów terapeutycznych,
- jednoznaczne i czytelne wypełnianie karty napromieniania, która zawiera co najmniej: jednoznaczne dane identyfikacji pacjenta, dane lekarza prowadzącego, lekarza zastępującego, lekarza nadzorującego, jednoznaczna dyspozycja lekarza dotycząca realizacji napromieniania, parametry ekspozycji, określenie pozycji pacjenta na stole terapeutycznym i punktów

topograficznych, określenie obszaru targetu, określenie przedziału czasowego między kolejnymi frakcjami, określenie dawki całkowitej i sposób akumulacji, histogram dawek dla narządów krytycznych, zdefiniowanie użytych modyfikatorów promieniowania.

W przypadku brachyterapii bezpieczna realizacja terapii wymaga co najmniej:

- wyboru optymalnych aplikatorów i wykonania zdjęć sprawdzających,
- przygotowania pacjenta przez lekarza specjalistę i jego obecności podczas rozpoczęcia napromieniania oraz stałej obserwacji pacjenta podczas napromieniania,
- zabezpieczenia źródeł przed przypadkowym przemieszczeniem się podczas aplikacji, sprawdzenia położenia źródeł przy długotrwałych aplikacjach i ilości źródeł po aplikacji,
- odizolowania pomieszczeń oraz stosowania osłon osobistych personelu przy źródłach otwartych [2,3,11,12].

Piśmiennictwo

1. Radiation Protection no 91, CRITERIA FOR ACCEPTABILITY OF RADIOLOGICAL (INCLUDING RADIOTHERAPY) AND NUCLEAR MEDICINE INSTALLATIONS European Commission 1997 (97/43/Euratom).
2. Ustawa Prawo atomowe.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie warunków bezpiecznego stosowania promieniowania jonizującego dla wszystkich rodzajów ekspozycji medycznej z dnia 18.02.2011.
4. Fizyka Medyczna. T. 1. Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000, Warszawa, 2002.
5. Nave R.: Compton Scattering. Hyper Physics, Georgia State University, Department of Physics and Astronomy, 2000.
6. Broda R.: Oddziaływanie promieniowania jonizującego z materią. Warszawa, 2001.
7. Wagenaar D.: Charged Particles Interactions. Radiation Physics Principles, 1995.
8. Dobrzyński L., Droste E., Trojanowski W: Raport 14. Elementy Fizyki Promieniowania Jonizującego. Świerk, 2002.
9. IAEA TRS-398, Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY IAEA, 2004.
10. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. ESTRO, Brussels 2002.
11. Oborska-Kumaszyńska D.: Zadania systemu kontroli jakości w jednostkach służby zdrowia stosujących promieniowanie jonizujące w celach medycznych – zapobieganie przypadkowemu radiologicznemu narażeniu personelu i pacjentów (program bezpieczeństwa jądrowego i ochrony radiologicznej). Wykład dla specjalizacji ginekologia onkologiczna. Wrocław 2010.
12. Oborska-Kumaszyńska D.: Kontrola Jakości w jednostkach służby zdrowia stosujących promieniowanie jonizujące w celach medycznych. Wykład dla specjalizacji ginekologia onkologiczna. Wrocław 2010.

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 978-83-62110-20-9

EGZEMPLARZ BEZPŁATNY



KAPITAŁ LUDZKI
CZŁOWIEK – NAJLEPSZA INWESTYCJA!