

Wykłady

W001

Kliniczne implikacje postępów w biologii molekularnej guzów glejopochodnych

R. Rola

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Guzy glejopochodne OUN stanowią grupę nowotworów o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Jednym z kluczowych czynników odpowiadających za niewielką efektywność stosowanych protokołów terapeutycznych jest duża heterogenność tych nowotworów, prowadząca do dużych różnic w odpowiedzi na stosowane standardy. Wskazuje to na konieczność opracowania nowych, personalizowanych schematów postępowania, w oparciu o charakterystyki molekularne poszczególnych podtypów nowotworów. Pierwszymi markerami molekularnymi, w przypadku których udało się wykazać istotne znaczenie rokownicze wśród pacjentów z nowotworami glejopochodnymi, jest poziom metylacji genu *MGMT* oraz utrata heterozygotyczności (*LOH*) *1p/19q*. Dopiero jednak zainicjowany w 2009 roku program The Cancer Genome Atlas, będący pierwszą zakrojoną na tak dużą skalę próbą analizy genomu w wybranych typach nowotworów, umożliwił skatalogowanie zaburzeń genetycznych występujących w najbardziej złośliwym z guzów glejopochodnych — glejaku wielopostaciowym (GBM). Na ich podstawie opracowano nową, molekularną klasyfikację GBM wyróżniając 4 jego podtypy tj. podtyp klasyczny, proneuronalny, neuronalny i mesenchymalny, różniące się między sobą obecnością aberacji lub poziomem ekspresji genów odpowiednio dla *EGFR*, *PDGFRA/IDH1*, *NEFL/GABRA1/SYT1* czy *SLC12A5* oraz *NF1/PTEN/AKT*. Udało się również wykazać, że przynależność do poszczególnych podtypów ma istotny wpływ na przeżywalność i odpowiedź na aktualnie stosowane protokoły terapeutyczne. Możliwe jest także, że poszczególne podtypy molekularne GBM mogą mieć różne etiologie i/lub wywodzić się z różnych typów komórek jak również wpływać na naturalny przebieg choroby. Kluczowa jednak jest tutaj możliwość prospektywnej stratyfikacji pacjentów w oparciu o ich profil genetyczny [http://tcga-data.nci.nih.gov/docs/publications/gbm_exp/], a więc przynajmniej częściowej „personalizacji” schematów postępowania w przyszłych próbach klinicznych z zastosowaniem nowych leków dobranych specyficznie do rodzaju stwierdzonych w danej grupie mutacji. Wyzwaniem dla neuro-

chirurgów w najbliższych latach będzie również analiza konieczności doboru strategii postępowania chirurgicznego, jak i ich udziału w doborze metod dostarczania nowo stosowanych leków, takich jak dostarczanie wspomaganie konwekcją (CED), w celu uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego leku w zależności o podtypu molekularnego guza u danego pacjenta.

W002

Czynniki prognostyczne w wysokorozóżnicowanych glejakach mózgu (Prognostic factors in low grade gliomas)

H. Majchrzak

Katedra i Oddział Kliniczny Neurochirurgii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Sosnowcu

The assessment of prognostic factors in surgical treatment of low-grade gliomas (LGGs) is still under discussion. To assess surgical outcomes in adults diagnosed with hemispheric LGGs, a prospective volumetric analysis of extent of resection was carried out. 68 consecutive patients diagnosed with LGGs were enrolled in the study. Pre- and post-operative tumor volumes and the extent of resection (EOR) were measured based on FLAIR MRI. Dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging (DSC MRI) was used for the assessment of relative cerebral blood volume (rCBV). Three outcome measures were assessed: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and malignant degeneration-free survival (MFS). OS was predicted by age at diagnosis (HR 1.12, 95% CI 1.01–1.25, $p=0.032$), and rCBV (HR 7.39, 95% CI 2.13–25.7, $p=0.002$). Progression and malignant transformation occurred in 22 (32%) and 11 (16%) out of 68 patients. PFS was predicted by preoperative tumor volume (HR 1.01, 95% CI 1.00–1.02, $p=0.005$), postoperative tumor volume (HR 1.01, 95% CI 1.00–1.02, $p=0.008$), the EOR (HR 5.17, 95% CI 1.90–14.06, $p=0.001$), and by the rCBV (HR 1.70, 95% CI 1.04–2.76, $p=0.033$). MFS was predicted by preoperative tumor volume (HR 1.01, 95% CI 1.00–1.02, $p=0.034$), the EOR (HR 8.02, 95% CI 1.40–46.05, $p=0.020$), and by rCBV (HR 2.15, 95% CI 1.12–4.15, $p=0.022$). Postoperative tumor volume was associated with a trend of improved MFS (HR 1.01, 95% CI 1.00–1.02, $p=0.072$). The univariate analysis shows the statistical trend for the relationship between

histological subtype and PFS and MFS ($p=0.079$, $p=0.078$, respectively). Multivariate analysis selected preoperative tumor volume and rCBV as independently associated with PFS (HR 1.02, 95% CI 1.00–1.03, $p=0.009$; HR 1.85, 95% CI 1.10–3.11, $p=0.019$, respectively) and MFS (HR 1.02, 95% CI 1.00–1.04, $p=0.023$; HR 2.34, 95% CI 1.06–5.18, $p=0.035$, respectively). EOR was associated with a trend of improved PFS, and MFS (HR 0.97, 95% CI 0.95–1.00, $p=0.069$; HR 0.97, 95% CI 0.93–1.01, $p=0.094$, respectively).

Conclusion: Preoperative tumor volume constitutes an independent variable of crucial prognostic significance related to PFS and MFS. EOR has a significant influence on PFS and MFS. The rCBV assessment may constitute one of crucial factors in the prognosis of treatment outcomes in LGG patients.

W003

Znaczenie śródoperacyjnego rezonansu magnetycznego (iMRI), monitorowania elektrofizjologicznego oraz znieczulenia z wybudzeniem w operacjach guzów okolic elokwentnych mózgu

M. Czyż

Klinika Neurochirurgii, Akademicki Szpital Kliczniczny we Wrocławiu

Celem pracy było przedstawienie możliwości i znaczenia zastosowania niskopolowego rezonansu śródoperacyjnego (iMRI) w połączeniu z monitorowaniem neurofizjologicznym i wybudzeniem śródoperacyjnym w operacjach guzów pierwotnych i przerzutowych okolic elokwentnych mózgu. Szczegółowej analizie poddano dane pacjentów operowanych z powodu guzów pochodzenia glejowego oraz guzów przerzutowych okolic elokwentnych mózgu. Na wybranych przykładach przedstawiono technikę przygotowania do zabiegu, przebieg operacji oraz jej bezpośredni i odległy wynik. Omówiono techniczne aspekty zastosowania obrazowania śródoperacyjnego z wykorzystaniem iMRI, monitorowania neurofizjologicznego oraz znieczulenia z wybudzeniem oraz możliwość jednoczesnego wykorzystania tych metod w określonych sytuacjach.

Choć zastosowanie nowoczesnych technik istotnie wydłuża czas przygotowania do zabiegu, jak i czas samej operacji, pozwala ono na uzyskanie znamienne lepszych wyników funkcjonalnych. Śródoperacyjna zmiana strategii operacji oparta na analizie obrazów iMRI wpływała pozytywnie i znamienne statystycznie na zmniejszenie odsetka powikłań i pooperacyjną poprawę stanu neurologicznego. Nie wykazano negatywnego wpływu żadnej z technik monitorowania śródoperacyjnego iMRI na przebieg i wczesne wyniki operacji.

Niskopolowy iMRI może być bezpiecznie i efektywnie wykorzystywany w operacjach resekcji guzów w okolicach

elokwentnych mózgu. Zastosowanie iMRI wydaje się poprawiać wczesne wyniki operacji — umożliwia śródoperacyjną kontrolę zakresu resekcji oraz — w połączeniu z monitorowaniem neurofizjologicznym — pozwala zapobiegać pooperacyjnym deficytom neurologicznym.

W004

Zabiegi endoskopowe przykomorowych nowotworów mózgu u dzieci. Wpływ neuronawigacji elektromagnetycznej na skuteczność leczenia

P. Daszkiewicz

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Uwagi ogólne. Wiarygodne rozpoznanie histopatologiczne ma duże znaczenie dla planowania leczenia w neuroonkologii, a biopsja endoskopowa jest uznaną metodą pozyskiwania materiału tkankowego do badań histologicznych.

Cele pracy. Ocena skuteczności techniki endoskopowej w pozyskiwaniu reprezentatywnego materiału tkankowego zależnie od umiejscowienia nowotworu; ocena wiarygodności rozpoznania postawionego na podstawie biopsji endoskopowej; ocena przydatności neuronawigacji elektromagnetycznej jako techniki wspierającej zabieg endoskopowy.

Materiał i metoda. W latach 1996–2008, w Klinice Neurochirurgii IPCZD w Warszawie, endoskopową biopsję guza wewnątrzczaszkowego wykonano u 144 dzieci. W 32 przypadkach, biopsję endoskopową wspomagano neuronawigacją elektromagnetyczną. W 55 przypadkach porównano rozpoznanie postawione na podstawie biopsji endoskopowych z rozpoznaniem postawionym na podstawie biopsji otwartej. Pracę przeprowadzono metodą retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania STATISTICA.PL v. 5.0.

Wyniki. Rozpoznanie histopatologiczne uzyskano u 115/144 pacjentów (79,9%). Biopsje endoskopowe guzów wzgórze były znamienne mniej skuteczne ($p=0,00165$). W 55 przypadkach porównano rozpoznania na podstawie biopsji endoskopowych z rozpoznaniem na podstawie biopsji otwartych. W 51/55 przypadków (92,7%) oba rozpoznania były zgodne. W 4/55 przypadków (7,3%), rozpoznania różniły się. Podczas 32 biopsji endoskopowych zastosowano neuronawigację, co dało znamienne wzrost skuteczności diagnostycznej ($p=0,02633$), szczególnie w przypadku guzów wzgórze ($p=0,00126$).

Wnioski. Neuroendoskopia jest skuteczną i wiarygodną metodą pozyskiwania materiału tkankowego do badań histopatologicznych u dzieci z nowotworami mózgu zlokalizowanymi wewnątrz i w bezpośrednim sąsiedztwie układu komorowego. Zastosowanie neuronawigacji elektromagnetycznej poprawia skuteczność diagnostyczną metody, szczególnie w przypadku guzów wzgórze.

W005

Zastosowanie technik endoskopowych w leczeniu guzów okolicy siodła tureckiego i podstawy czaszki

J. Kunicki, W. Bonicki

Klinika Nowotworów Układu Nerwowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rozwój endoskopowych technik chirurgii guzów przysadki i podstawy czaszki umożliwia coraz bezpieczniejsze i mniej inwazyjne leczenie patologii, które dotychczas wymagały stosowania złożonych dostępów przezczaszkowych. Zastosowaniem techniki endoskopowej oraz poszerzenie klasycznego otwarcia siodła tureckiego o resekcje struktur podstawy czaszki z nim, daje wgląd i możliwość kontroli struktur okolicy nad- i okołosiodłowej.

W oparciu o doświadczenia własne w wykorzystaniu techniki endoskopowej w leczeniu chorych z guzami przysadki i guzami podstawy czaszki w latach 2004–2011, na które składa się ponad 800 operacji chorych z guzami przysadki i podstawy czaszki, przedstawione zostaną wyniki leczenia oraz możliwości i ograniczenia metody endoskopowej przeznosowej w leczeniu chorych z patologiami nowotworowymi.

Wykorzystywano dostępy endoskopowe przeznosowe — przekliniczne klasyczne oraz tzw. dostępy rozszerzone m.in. dostępy do okolicy nadsiodłowej przez guzek siodła, dostępy do okolicy stoku i złącza czaszkowo szyjnego, dostępy do dołu skrzydłowo-podniebiennego, zatok jamistych. W grupie operowanych przeważali pacjenci z gruczolakami przysadki, z guzów okołosiodłowych operowano m.in.: struniaki, oponiaki okołosiodłowe, czaszkogardlaki, raki zatoki klinowej, nerwiaki, dysplazję włóknistą.

Wyniki leczenia chorych metodą endoskopową nie ustępują skutecznością i bezpieczeństwem technikom klasycznym, przy jednoczesnej minimalizacji urazu operacyjnego oraz znacznego skrócenia czasu hospitalizacji. Ponadto technika endoskopowa umożliwia skuteczną i małoinwazyjną diagnostykę biopsyjną większości patologii środkowego obszaru podstawy czaszki i zatok obocznych. Metoda endoskopowa staje się nowym standardem leczenia chorych z patologiami okolicy siodła i środkowego obszaru podstawy czaszki.

W006

Operacyjne leczenie osłoniaków nerwu przedstonkowego. Doświadczenia własne

P. Kunert

Klinika Neurochirurgii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Cel pracy. Ocena wyników leczenia operacyjnego osłoniaków nerwu przedstonkowego (VS) w kontekście ryzyka

powikłań pooperacyjnych, zachowania funkcji nerwu twarzowego (CNVII) oraz ryzyka wznowy guza.

Materiał i metoda. Analizą retrospektywną objęto kolejnych 214 pacjentów leczonych z powodu osłoniaka nerwu przedstonkowego. Do analizy nie włączono chorych obciążonych neurofibromatozą typu II, oraz operowanych lub leczonych radiochirurgicznie wcześniej w innych ośrodkach. W grupie było 131 kobiet i 83 mężczyzn, w wieku od 18 do 74 roku życia (śr. 46 lat). Zgodnie ze skalą Samii'ego, jako stopień T2 zaklasyfikowano 13 (6%) guzów, jako T3 — 49 (23%) i T4 — 152 (71%). Wielkość wewnątrzczaszkowej części guza wahała się od 0,8 do 7,2 cm, średnio 3,0 cm. Prawidłowy słuch przed operacją stwierdzono tylko u 23 (11%), natomiast słuch nieużyteczny lub głuchotę u 142 (66%) chorych. Niedowład CNVII przed operacją obserwowano u 34 (16%) chorych, ale spośród 194 chorych, u których wykonano badanie neurofizjologiczne nerwu twarzowego przed operacją, u 134 (69%) stwierdzono zmiany w zapisie EMG. Wczesne wyniki leczenia oceniano w dniu wypisu, a odległe po minimum pół roku od operacji. Danych katamnestycznych nie uzyskano u 1 chorego.

Wyniki. U wszystkich chorych guz usunięto całkowicie z dostępu przez kraniotomię zasutkową z zastosowaniem śródoperacyjnego monitorowania neurofizjologicznego CNVII. Po operacji 1 pacjent zmarł z powodu krwawienia do pnia mózgu (0,5%), pozostali pacjenci zostali wypisani do domu bez lub z niewielkim deficytem neurologicznym. Powikłania pooperacyjne obejmowały: płynotok — 13 (6%), krwiak w łoży — 8 (4%) lub obrzęk mózdzku — 2 (1%) skutkujące wodogłowie — 10 (5%), zaburzenia połykania — 18 (8%), zespół mózdzkowy — 15 (7%), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych — 4 (2%). Z powodu powikłań 9 (4%) pacjentów wymagało dodatkowych procedur chirurgicznych, w tym drenaż komorowy — 4 (2%), usunięcie krwiaka — 2 (1%), plastyka z powodu płynotoku — 5 (2%). W terminie odległym zespół mózdzkowy utrzymał się tylko u 3 (1,5%), a niedowład dolnej grupy nerwów czaszkowych u 1 (0,5%) chorego. Ciągłość nerwu twarzowego zachowano w czasie zabiegu u 191 (87%) chorych, ale mimo to we wczesnym okresie pooperacyjnym u 168 (88%) z nich obserwowano pojawienie się lub nasilenie niedowładu. W odległej obserwacji u większości chorych niedowład CNVII wycofał lub zmniejszył się, tak że zadowolającą funkcję CNVII (I–III stopnie w skali House-Brackmanna, HB) uzyskano u 160 (84%) chorych. Spośród 23 chorych z niezachowanym anatomicznie CNVII, u 13 wykonano zespolenie koniec do końca w czasie tej samej procedury, a u 8 wykonano odroczone zespolenie podjęzykowo-twarzowe. Dodatkowo wykonano zespolenie podjęzykowo-twarzowe u 8 chorych, u których CNVII zachowano, ale nie obserwowano powrotu jego funkcji w terminie odległym. Zadowolającą reanimację CNVII (tj. stopnie II–III HB) po zespoleniach uzyskano u 21 (75%) chorych. Reasumując, w analizowanej grupie

u 181 z 212 (85%) chorych uzyskano zadowalającą funkcję CNVII w terminie odległym.

Z powodu wznowy guza reoperowano 5 (2%) chorych w okresie od 4 do 16 lat (średnio 10 lat) od pierwszej operacji.

Wnioski. Obecnie ryzyko ciężkiego inwalidztwa i śmierci po operacji VS jest bardzo niskie. U większości chorych, mimo zachowania ciągłości CNVII w czasie zabiegu, po operacji pojawia się jego niedowład. Niemniej tylko w 16% (30/190) nie dochodzi do jego efektywnej regeneracji. W przypadkach niezachowania ciągłości oraz nieefektywnej spontanicznej regeneracji CNVII, techniki zespożeń nerwowych dają szansę na skuteczną jego regenerację w 3/4 przypadków. Ryzyko wznowy VS po całkowitym usunięciu wynosi w naszym materiale 2%.

W007

Historia onkologii i hematologii dziecięcej na Dolnym Śląsku

A. Chybicka

Akademia Medyczna we Wrocławiu

Klinika była i jest jedyną specjalistyczną placówką w Regionie Dolnośląskim, która prowadziła leczenie dzieci z chorobami układu krwiotwórczego, chorobami nowotworowymi i wykonywała przeszczepy szpiku kostnego. Początki były trudne w 1973 r utworzono w Klinice Pediatrii Ogólniej Instytutu Pediatrii AM we Wrocławiu kierowanej przez prof. dr hab. Tadeusza Nowakowskiego, pierwszy na Dolnym Śląsku Oddział Hematologii Dziecięcej, z dr hab. Janiną Bogusławską-Jaworską na czele. Następnie w 1981 roku oddział przekształcono w Klinikę Hematologii Dziecięcej. W 1988 roku zmieniono tę nazwę na Katedrę i Klinikę Hematologii i Chorób Rozrostowych Dzieci, a w 2001 roku na Klinikę Onkologii i Hematologii Dziecięcej, by ostatecznie nazwać ją w 2007 roku Kliniką Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej. W latach 1973–1988 działalność kliniczna była prowadzona w niezwykle trudnych warunkach. Mała powierzchnia użytkowa, wieloosobowe sale chorych, niedostatek infrastruktury sanitarnej, braki wyposażenia diagnostycznego i leczniczego spowodowały wyremontowanie starego budynku przy ul. Bujwida i oddanie do użytku w 1989 roku, w którym od 1993 r. pracuje największy w Polsce Dziecięcy Oddział Przeszczepiania Szpiku; wykonano w nim ponad 900 przeszczepień allo- i autologicznych. Dzieci przebywają w Klinice pod opieką matek. Klinika prowadzi hotel dla matek. Klinika hospitalizuje rocznie około 6 400 dzieci. Przychodnie Konsultacyjne udzielają około 7 000 porad rocznie. W szpitalu dziennym leczy się rocznie ok. 6 000 dzieci. Klinika koordynuje w skali kraju leczenie u dzieci nieziarniczych chłoniaków złośliwych, nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej, przewlekłej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych, nowotworów tka-

nek miękkich. Praca naukowa Katedry i Kliniki koncentruje się wokół zagadnień optymalizacji diagnostyki i leczenia nowotworów dziecięcych oraz przeszczepiania komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Do istniejących osiągnięć naukowych Katedry należy zaliczyć m. innymi wprowadzenie w Polsce nowych metod leczenia nieziarniczego chłoniaka złośliwego i wznów białaczek limfoblastycznych. Wieloletni pracownicy Kliniki to osoby świetnie wykształcone: 3 profesorowie Uniwersytetu Medycznego — Bernarda Kazanowska, Ewa Gorczyńska i Krzysztof Kałwak i adiunkci — Grzegorz Dobaczewski, Jolanta Bonar, Grażyna Wróbel, Wojciech Pietras, Beata Rosińska, Jadwiga Węclawek-Tompol, Radosław Chaber, Marek Ussowicz należący do krajowych towarzystw naukowych PTP, PTH, PTI, PTO oraz międzynarodowych — American Society of Pediatric Hematology and Oncology, International Society of Pediatric Oncology, International Society of Bone Marrow Transplantation, International Society of Hematology, którzy odbyli staże w Paryżu, Londynie, Hannoverze, Hamburgu, Münster, Kolonii, Rotterdamie, Wiedniu, Lund, Ulm, Tubingen.

Dzięki wprowadzeniu nowoczesnych metod terapii od 1973 roku osiągnięto znaczącą poprawę w wynikach leczenia nowotworów hematologicznych, wyrażającą się wzrostem odsetka wyleczeń: ostrych białaczek limfoblastycznych i nieziarniczych chłoniaków złośliwych z zera do około 70%, ziarnicy złośliwej do 90%. Wprowadzono nowe metody leczenia niedokrwistości aplastycznych, przewlekłych małopłytkowości o immunologicznym podłożu oraz zespołów niedoboru odpornościowej. Obejmując opieką wszystkie dzieci z hemofilią na terenie Dolnego Śląska stworzono podstawy organizacyjne dla kompleksowego leczenia i rehabilitacji dzieci z wrodzonymi skazami krwotocznymi. Aktualnie niezbędne jest wybudowanie nowoczesnej siedziby Kliniki i poprawienie warunków leczenia walczących o swoje życie dzieci chorych na nowotwory. Istnieje nadzieja, że uda się to do 2015 roku.

W008

Progress in the diagnosis and treatment of patients with RMS in Europe

E. Koscielniak

On behalf of the CWS Study Group, Klinikum-Stuttgart, Olgahospital, Germany

Rhabdomyosarcoma (RMS) is a rare disease, with an incidence of 0.5/100.000 per year in patients <15 years. No single institution sees an adequate number of cases within a short period to allow treatment comparisons. Cooperative clinical trial groups in Europe and North America have played a major role in developing new (treatment) strategies. Cure rates have improved from 25% in the early seventies, when combination chemotherapy (CHT) was first implemented,

to approximately 70% in more recent years. The CWS study group, including not only Germany, but also centres in Austria, Sweden, Poland and Switzerland, traditionally cooperated with the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee (AIEOP STSC, former ICG: Italian Cooperative Group for paediatric soft tissue sarcoma) and the SIOP Malignant Mesenchymal Tumours (MMT) Committee. Having achieved an agreement in risk group definition in RMS, a joint study started in 1996, randomising patients in the high risk group to different chemotherapy regimen (VAIA vs CEVAIE in the CWS/ICG group and IVA vs CEVAIE in the MMT SIOP group). The EpSSG protocol for treatment of localized RMS in children has been derived from the evolving cooperation of these European groups. Due to the different implementation of the Directive 2001/20/EC in different member states, the registration and running of non-commercial academic trials, particularly those in children was dramatically hampered. The CWS Group therefore decided to run its own trials, but incorporated the standard part of the EpSSG protocol for localized RMS in the CWS-Guidance, which started 2009 (in Poland the trial is conducted as CWS 2006). Based on 30 yrs of cooperative studies in Europe the following conclusions have been drawn: 1. Histology, staging (IRS grouping), nodal involvement, tumour site, tumour size, response to CHT and patients' age have been identified as major prognostic factors. 2. A group of patients with localized RMS, who can be treated with less intensive treatment (VA alone \pm radiotherapy), has been selected. The acute and late sequelae of alkylating agents and anthracyclines can be avoided. 2. CHT based on VAC or IVA combinations appear equally effective and may be considered the "reference regimen" for most patients with RMS. However a substantial proportion of patients are not cured with these regimens and the search for new combinations must continue. 3. Local treatment is a fundamental part of RMS but the advantages and disadvantages of aggressive surgery and/or radiotherapy should be balanced against the late effects. The treatment of patients with RMS is continually evolving and should be adapted as new evidence emerges from clinical trials and molecular studies. The dramatic development of the molecular methods has led to substantial improvement in the subclassification of RMS, which could be used, in the near future, to introduce a new clinico-molecular classification for therapy stratification. The genomic approaches will have further dramatic impact on the development of new drug therapies and strategies for monitoring disease, which underscores the need for cooperative efforts to support biological studies in RMS.

W009

Co nowego w chłoniakach niezziarniczych u dzieci

B. Kazanowska

Akademia Medyczna we Wrocławiu

Chłoniaki niezziarnicze (NHL) u dzieci są heterogenna grupą nowotworów złośliwych, zarówno pod względem histopatologicznym, jak i biologiczno-molekularnym. Determinuje to ich różnorodność obrazu klinicznego, stopień inwazyjności, kinetykę odpowiedzi na leczenie oraz strategię postępowania terapeutycznego. Pediatryczna Grupa Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGBCH) od ponad dwudziestu lat, w ramach współpracy międzyośrodkowej, zajmuje się analizą wyników leczenia i wprowadzaniem nowych strategii terapeutycznych. Wieloletnia współpraca międzynarodowa i udział PPGBCH w programach europejskich przyczyniła się do ogromnego postępu w tej chorobie.

Aktualnie dla chłoniaka B-komórkowego stosowany jest program BFM-04, limfoblastycznego pre-B - EURO-LB i wielkokomórkowego ALCL-99. Uzyskano następujące wolne od choroby przeżycie (EFS) dla B-NHL — 90%, pre-B — 80% i ALCL 69,9%. Okazało się, że czynniki kliniczne nie różnicują poszczególnych podtypów chłoniaków dlatego dalszy postęp związany jest z poszukiwaniem i analizą molekularno-genetycznych wskaźników prognostycznych. W ALCL ważną okazała się ilość przeciwciał anty onkoproteinie ALK, która bierze udział w odpowiedzi humoralnej i komórkowej. Wykazano istotną korelację między ilością przeciwciał a ryzykiem wznowy. Uzyskano EFS dla pacjentów z anty-ALK $>1/750$ — 11% dla chorych z anty-ALK $<1/750$ ponad 60%. Peptydy wchodzące w skład białka ALK mają właściwości immunogenne i zwiększając aktywność limfocytów CD4 będą mogły być w przyszłości wykorzystywane w immunoterapii. Innym ważnym czynnikiem prognostycznym w ALCL jest nadekspresja transkryptu NMPALK im większa liczba jego kopii, tym ryzyko wznowy jest większe. EFS wynosi 77% vs 0%. Dla chłoniaka limfoblastycznego pre-B istotne znaczenie mają czynniki takie jak: utrata heterozygotyczności LOH na chromosomie 6q14-q24 (EFS-9%), która koreluje z mutacją genu *NOTCH1/FBXW7*. Okazało się, że gen *NOTCH1* koduje drogę sygnałową, która odpowiada za proliferację i dojrzewanie komórek. Występowanie mutacji jest korzystne i EFS dla chorych z mutacją *NOTCH1* wynosi 96% w porównaniu z EFS u chorych bez mutacji — 45%. W chłoniaku Burkitta najistotniejsze znaczenie ma zajęcie OUN. EFS dla tych pacjentów jest niższe i wynosi 75% w porównaniu do chorych bez zajęcia OUN — 94%. Pacjenci z wysoką aktywnością LDH mają gorsze rokowanie i EFS w tej grupie wynosi około 50%. W pierwotnym chłoniaku śródpiersiowym (PMLBCL) ważnym czynnikiem prognostycznym jest zajęcie węzłów chłonnych okołoaortalnych (EFS — 37% w stosunku do 70% dla chorych bez takiego zajęcia). Podobnie znaczenie rokownicze ma wielkość śródpiersia powyżej i poniżej 10 cm

— EFS odpowiednio 57% vs 81%. Obserwacje ostatnich lat pokazały że wprowadzenie rituximabu w terapii chłonia-ka B-komórkowego, zwłaszcza w grupie DLBCL i PMLBCL, zwiększyło szansę na wyleczenie z 67% do 91%. W analizie wariantowej 58 dzieci PPGBCH z różnymi podtypami NHL wykazano, że stopień ekspresji białka prokaspazy-3 w komórkach NHL i stadium kliniczne są niezależnymi czynnikami rokowniczymi, a wysoki stopień ekspresji pro-C3 koreluje z gorszym rokowaniem we wszystkich badanych podtypach NHL. Poszukiwanie i analiza nowych czynników prognostycznych determinuje wprowadzanie nowych strategii terapeutycznych, co stwarza coraz większą szansę na uzyskanie lepszych wyników leczenia we wszystkich grupach NHL u dzieci.

W010

Wyniki leczenia pierwszego nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci. Raport Polskiej Pediatricznej Grupy Leczenia Białaczek i Chłoniaków

E. Gorczyńska

Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu

Celem pracy była analiza wyników leczenia dzieci, u których rozpoznano pierwszy nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL). W okresie od listopada 2003 do grudnia 2011 stosowano terapię zgodnie protokołem ALL Rez BFM 2002. W zależności od czynników takich, jak czas wystąpienia, immunofenotyp oraz lokalizacja wznowy kwalifikowano pacjentów do grup ryzyka: niskiego (S1), pośredniego (S2 A-D) lub wysokiego (S3 i S4). U wszystkich pacjentów przeprowadzono 2 cykle indukcyjne (F1 i F2), po czym w razie nieuzyskania remisji całkowitej (RC) stosowano dodatkowe cykle intensywnej chemioterapii. Leczenie konsolidujące składało się z naprzemiennie stosowanych schematów R2 i R1, następnie w grupie S1 oraz w grupie S2 A i S2 D kontynuowano leczenie podtrzymujące remisję. U pacjentów w grupie S2 B, S2 C oraz S3 i S4, którzy osiągnęli RC, przeprowadzono procedurę wysoko dawkowanej terapii (naświetlanie całego ciała + vepesid) z transplantacją allogeniczną komórek hematopoetycznych.

Grupę badaną stanowiło 209 pacjentów, 74 płci żeńskiej i 135 męskiej, w wieku od 1,3 do 17, 2 lat (mediana 9 lat), dane analizowano na podstawie ankiet nadesłanych z 14 ośrodków onkologii i hematologii dziecięcej. Immunofenotyp białaczki: linia T- komórkowa 30 (14,35%), linia B- komórkowa 179 (85,6%). Lokalizacja wznowy: izolowana szpikowa 121 (57,8%), mieszana 54 (25,8%), izolowana poza szpikowa 34 (16,2%), w tym CNS 21, jądra 12, śródpierście 1. RC uzyskało łącznie 182 pacjentów (87,1%), w grupie S1: 12/12 (100%) pacjentów; w grupie S2: 104/106 (98,1%),

w tym w 8 przypadkach po dodatkowych cyklach; w grupie S3: 23/31 (74,2%) pacjentów, w 2 przypadkach po dodatkowym cyklu chemioterapii; w grupie S4: 43/60 (71,7%) pacjentów, w 8 przypadkach po dodatkowych cyklach chemioterapii. Przed uzyskaniem II CR zmarło łącznie 26 pacjentów (12,7%), w tym z powikłań 13 (6,3%), z powodu progresji białaczki 13 (6,3%). Spośród 182 pacjentów, którzy osiągnęli II RC, procedurę transplantacji komórek krwiotwórczych wykonano u 111 (61%), w tym w grupie S1: 2 (16%), S2: 61 (58,6%), S3: 19 (82,6%), S4: 29 (67,4%). Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia wynosi: S1 — 70,7%; S2 — 50,1%; S3 — 33,7%; S4 — 0, 25%. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie S1 wynosi 36,7%; S2 — 47,1%; S3 — 26,1%; S4 — 20%.

Wyniki leczenia nawrotu ALL u dzieci są niezadawalające. Planowane jest wprowadzenie w bieżącym roku nowego protokołu terapii IntReALL 2010, który będzie stosowany jako niekomercyjne, randomizowane badanie kliniczne w większości krajów europejskich oraz w Australii, Nowej Zelandii i Japonii. Pacjenci kwalifikowani będą do grupy standardowego (SR) lub wysokiego ryzyka (SR). W grupie SR poza chemioterapią przewidziane jest zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anty-CD22 w celu przyspieszenia eliminacji minimalnej choroby resztkowej, w grupie HR w leczeniu indukcyjnym wprowadzono clofarabinę. Przewiduje się uzyskanie lepszych wyników leczenia nawrotu ALL.

W011

Rola wrocławskiego oddziału przeszczepowego w leczeniu nowotworów u dzieci w Polsce

K. Kałwak

Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Oddział Transplantacji Szpiku powstał w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w roku 1994 pod kierownictwem Prof. Janiny Bogusławskiej-Jaworskiej. W tym roku przeprowadzono na trzech sterylnych salach pierwsze w Polsce autologiczne transplantacje komórek hematopoetycznych szpiku lub krwi obwodowej u dzieci z guzami litymi (m.in. *neuroblastoma*, mięsak Ewinga, *mesenchymoma*). Do roku 2000 Oddział został powiększony dzięki środkom z Fundacji Porozumienie bez Barrier oraz Fundacji Polsat i obecnie pod kierownictwem Prof. Alicji Chybackiej posiada 12 sterylnych stanowisk transplantacyjnych dziecięcych, co powoduje, że jest największym oddziałem przeszczepiania komórek hematopoetycznych w Polsce i jednym z największych w Europie. Przeprowadza się w nim wszystkie rodzaje transplantacji: w 1999 roku wykonano pierwszy w Polsce zakończony sukcesem przeszczep haploidentyczny z zastosowaniem T-deplekcji *in vitro* u dziecka z ciężkim wrodzonym niedoborem odporności (SCID). Od roku 2000 rozpoczęto

przeszczepianie od zgodnych i częściowo zgodnych w układzie HLA dawców niespokrewnionych. Ośrodek ma znaczne sukcesy w zakresie przeszczepień od dawców częściowo zgodnych rodzinnych i niespokrewnionych, co znalazło wyraz w licznych publikacjach naukowych zespołu Kliniki. Do lipca 2012 r. w Klinice wykonano łącznie 932 przeszczepienia, w tym 309 autologiczne i 623 allogeniczne, co stawia ośrodek bezapelacyjnie na pierwszym miejscu w kraju w kontekście liczby transplantacji u dzieci. Co więcej, znacznie ponad połowa z dotychczas wykonanych transplantacji allogenicznych to przeszczepienia od dawców alternatywnych: samych przeszczepień od dawców niespokrewnionych wykonano w Klinice 344. Wobec tak znacznej liczby transplantacji allogenicznych wciąż wyzwaniem pozostaje ostra i przewlekła choroba Przeszczep przeciwko Gospodarzowi (GvHD). Klinika dysponuje zespołem i sprzętem do wykonywania ECP — fotoferezy pozaustrojowej jako metody leczenia GvHD. W roku 2011 po raz pierwszy z sukcesem zastosowano komórki mezenchymalne u pacjentki z bardzo ciężką postacią GvHD. W Polsce wciąż niewielki odsetek pacjentów z chorobami metabolicznymi jest kierowany do zabiegu transplantacji komórek hematopoetycznych. Liczymy, że w nowej Klinice, w której obok 12-łóżkowego Oddziału Transplantacji powstanie 5-łóżkowy oddział leczenia powikłań poprzyszczepowych, znajdzie się miejsce dla każdego pacjenta wymagającego leczenia przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, a także leczenia powikłań potransplantacyjnych powstałych u pacjentów w całym kraju.

W012

Haploprzeszczepy u dzieci

J. Toporski

University Hospital Lund, Szwecja

W 1996 roku, na kursie Bone Marrow Transplantation in Children w Ericie na Sycylii, Franco Aversa z Uniwersytetu w Peruggi zaprezentował wyniki przeszczepiania komórek krwiotwórczych od dawców haploidentycznych (haploSCT). Prezentacja ta zainspirowała program transplantacji haploidentycznych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu. Fundacja „Na Ratunek Dzieciom z Chorobą Nowotworową” zakupiła urządzenie do immunomagnetycznej selekcji komórek krwiotwórczych, a odczynnik sfinansowano z grantu KBN. Pierwszą haploSCT wykonano jesienią 1998 u niemowlęcia z ciężkim wrodzonym niedoborem odporności (SCID).

Początkowo haploprzeszczep był alternatywą w przypadku braku zgodnego dawcy lub braku czasu na poszukiwanie optymalnego dawcy. Obecnie wskazania do haploSCT wykraczają poza wskazania związane z wymianą chorej hematopoezy. To pozostaje oczywiście aktualne w choro-

bach nienowotworowych. HaploSCT oraz poprzyszczepowa infuzja limfocytów (DLI), generowanie cytotoksycznych limfocytów rozpoznających antygeny nowotworowe, jest atrakcyjną i dynamicznie eksplorowaną koncepcją leczenia chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, jak i również niektórych nowotworów narządowych, postulującą możliwość indukcji efektu przeszczep przeciwko nowotworowi (*graft versus neoplasia/tumor/leukemia*). Efekt ten jest mediowany przez immunokompetentne komórki dawcy (limfocyty T, komórki NK) i daje szansę skutecznego leczenia nawet w przypadkach oporności na leczenie cytostatyczne. Po około 20 latach od pierwszej haploSCT metoda ma ugruntowaną pozycję, zwłaszcza w przypadku klasycznych wskazań do przeszczepu i braku zgodnego dawcy. Szereg ośrodków wybiera haploprzeszczep zamiast transplantacji krwi pępowinowej. Na Oddziale Onkologii i Hematologii Dziecięcej Szpitala Uniwersyteckiego w Lund transplantacje haploidentyczne wykonywane są od roku 2005. W tym czasie wykonano 36 zabiegów u 32 dzieci (19 chłopców) w wieku od 0,7 do 17,8 lat (mediana 7,8). Białaczka była wskazaniem u 12 dzieci (ALL — 7, AML — 3, oraz MDS, JMML), oporny na leczenie guz lity był wskazaniem u 17 dzieci (NBL — 14 oraz RMS, *Ewing sarcoma*, guz Wilmsa). Trzech pacjentów z chorobą nienowotworową przeszczepiono ze wskazań życiowych — dwóch z MPS VI odrzuciło wcześniejszy przeszczep z krwi pępowinowej, a dla dziecka z niedokrwiistością Fanconiego nie znaleziono dawcy niespokrewnionego. We wszystkich przypadkach dawcą było jedno z rodziców. Kondycjonowanie zawierało w większości przypadków fludarabinę lub klofarabinę, tiotepę i melfalan. Przeszczepiano obwodowe komórki krwiotwórcze mobilizowane G-CSF poddane deplekcji limfocytów T *ex vivo*. Jako farmakologiczną profliaktykę odrzucenia przeszczepu/GvHD wszyscy pacjenci otrzymali OKT3 lub ATG +/- mykofenolat mofetilu. Wszyscy pacjenci z NBL otrzymali wysoką dawkę MIGB około dwa tygodnie przed rozpoczęciem kondycjonowania.

Trwałą allogeniczną odnowę hematologiczną obserwowano u 29 z 31 pacjentów (jeden pacjent zmarł w dniu +9). Dwa pacjentów odnowiło się autologicznie. 15 dzieci żyje od 3 do 84 miesięcy (mediana — 39 miesięcy). 14 pacjentów zmarło z powodu wznowy lub progresji choroby podstawowej (mediana — dzień +346, od +30 do +1610). Czoro dzieci zmarło z powodu powikłań: aGvHD (+182), ostre adenowirusowe zapalenie wątroby (+414), posocznica *Klebsiella pneumoniae* (+9), aspergilloza CNS (+31).

Doświadczenie naszego ośrodka pozwala stwierdzić że haploSCT u dzieci z zaawansowaną chorobą nowotworową jest procedurą bezpieczną. Biorąc pod uwagę, że większość pacjentów została poddana we wcześniejszych etapach leczenia intensywnej chemioterapii, śmiertelność okołoprzeszczepowa związana z samą procedurą jest niska (4/32 pacjentów). Wśród 29 pacjentów przeszczepianych ze wskazań onkologicznych, w większości z zaawansowaną

i oporną na chemioterapię chorobą, żyje 15 dzieci, z medianą przeżycia 39 miesięcy.

W013

Zastosowanie technik zapłodnienia pozaustrojowego ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki preimplantacyjnej w profilaktyce chorób onkologicznych

K. Łukaszuk

Klinika Płodności Invicta sp. z o.o. w Warszawie

Diagnostyka preimplantacyjna (*preimplantation diagnosis* — PGD) to analiza genetyczna komórki jajowej lub zarodka wykonana przed podaniem zarodka do macicy. Stosuje się ją od 1990 roku. Obecnie w wielu krajach rutynowo. Zalecenia Międzynarodowego Towarzystwa PGD (PGDIS) do zastosowania PGD są szerokie i obecnie obejmują: nosicielstwo chorób jednogenowych, typowanie HLA dla rodzeństwa wymagającego terapii komórkami macierzystymi, nosicielstwo translokacji, nawracające poronienia o niezdiagnozowanej etiologii, niepłodność idiopatyczna, wiek pacjentki starającej się o ciążę powyżej 37 lat. Już ponad pół wieku minęło od wprowadzenia transplantacji narządów celem leczenia ludzi. Obecnie najłatwiejszy do znalezienia dawcy jest przeszczep szpiku, ponieważ nie wymaga on nieodwracalnej utraty narządu. Największym utrudnieniem w uproszczeniu procedur transplantacji jest układ zgodności tkankowej, ponieważ przy tak dużej zmienności tych antygenów praktycznie nie ma możliwości idealnego dobrania dawców nie spokrewnionych. W przypadku takich dawców ogranicza się zwykle dobór do HLA A, B oraz DR1. Musimy więc dobrać 6 antygenów (zwykle wystarcza 4 u dzieci i 5 u dorosłych). W przypadku rodzeństwa szansa na pełną zgodność jest zdecydowanie wyższa i wynosi około 25% przy posiadaniu jednego rodzeństwa, a 44% i 58% przy dwóch i trzech. Szansa na znalezienie zgodnego dawcy wśród rodzeństwa znacząco się zmienia w zależności od ich ilości. Przy obecnej modzie na nieliczne rodziny jest to duże ograniczenie. Rozwiązaniem może być diagnostyka preimplantacyjna. Wiele małżeństw walczących z ciężką chorobą dziecka pragnie posiadać kolejne dzieci. Czy to ze względu na obawę nieposiadania żadnego dziecka, czy też wcześniej uformowaną potrzebę, która w momencie kontaktu z chorobą nabiera dojrzałego kształtu. W tych przypadkach możemy zaproponować pacjentom dodatkową korzyść z posiadania kolejnego dziecka — możliwość pobrania krwi pępowinowej do transplantacji szpiku u starszego rodzeństwa. Oczywiście, w przypadku zdiagnozowanej genetycznie uwarunkowanej choroby równocześnie przeprowadzamy diagnostykę wykluczającą przeniesienie problemu na kolejne dziecko. Procedurę przygotowujemy poprzez zdiagnozowanie układu HLA u rodziców i dziecka chorego. Prezentowany przypadek

jest pierwszym przypadkiem przeprowadzenia typowania HLA poprzez diagnostykę preimplantacyjną w Polsce i jednym z pierwszych przeprowadzonych w całości w Europie. Diagnostyka dotyczyła dziecka z zespołem limfoproliferacyjnym sprzężonym z chromosomem X XLP. Choroba dotyczy chłopców i powoduje błędną odpowiedź układu immunologicznego na infekcję wirusem Epsteina-Barra (EBV). U osób zdrowych EBV wywołuje mononukleozę zakaźną, jednak u osób z XLP zakażenie to może być przyczyną szeregu innych problemów, łącznie z objawową mononukleozą zakaźną, chłoniakiem z limfocytów B oraz niewydolnym funkcjonowaniem układu odpornościowego. Zaburzenia te związane są z mutacją w genie *SAP*. Obecnie jedyną możliwością leczenia jest przeszczep szpiku. Diagnostyka i leczenie dotyczyło pacjentki lat 26, u dziecka której stwierdzono mutację w genie *SAP* c.2T>A. Do diagnostyki HLA zastosowano metodę analizy STR w regionie HLA z zastosowaniem D6S1560, D6S2656, D6S2443, D6S2447, D6S2885, 9N2, D6S273m D6S2792, D6S265, D6S2972, D6S248. Do diagnostyki mutacji w *SAP* zastosowano sekwencjonowanie bezpośrednie. W trzecim cyklu uzyskano 21 komórek, z których zapłodniło się 15. 14 poddano biopsji i analizie. W analizie *SAP* uzyskano 5 zarodków heterozygotycznych, 7 zdrowych homozygot oraz 1 z obecnym wyłącznie genem chorym. W jednym przypadku nie uzyskano wyniku diagnostycznego. W HLA 1 zarodek zgodny. Uzyskano ciążę, która dotychczas rozwija się prawidłowo.

W014

Wpływ diagnozy pielęgniarskiej na jakość opieki nad chorym onkologicznie

L. Jędrzejewska

Dolnośląska Okręgowa Izba Pielęgniarek i Położnych we Wrocławiu

Na przestrzeni ostatnich lat w pielęgniarstwie onkologicznym zachodzi wiele pozytywnych zmian, zmierzających do poprawy jakości opieki. Powoli normą staje się opieka oparta na diagnozie, z uwzględnieniem potrzeb i oczekiwań pacjenta. W zapomnienie, na szczęście, odchodzą metody tradycyjnego pielęgnowania. W działaniach na rzecz poprawy jakości opieki, uwzględniane są nowoczesne metody pracy, modele pielęgnowania standardy i procedury. Opieka nad chorym z nowotworem, wymaga szczególnego zrozumienia jego problemów, które występują podczas diagnostyki i wielokierunkowego leczenia oraz ponoszonych strat psychicznych i emocjonalnych, spowodowanych stresem, niepewnością co do dalszych diagnoz, bólem i uciążliwymi dolegliwościami. Podczas choroby zmienia się wiele wokół niego. Upośledzenie czynności narządów, zmiana wyglądu oraz występujące dolegliwości mogą powodować izolację, zmianę zachowań w zakresie codziennej aktywności i wymagać pomocy osób trzecich.

Aby skutecznie pomóc pacjentowi, pielęgniarka, położna gromadzi i ocenia dane dotyczące pacjenta m.in.: stan fizyczny, psychiczny, społeczny, stopień sprawności, zakres samodzielności i aktywności życiowej, poziom radzenia sobie z chorobą, z hospitalizacją, poziom wiedzy i świadomość pacjenta dotycząca przebiegu choroby i rokowania. Ostatnio coraz częściej zwraca się również uwagę na aspekt kulturowy i duchowy. Na podstawie zgromadzonych danych ustala, czy pacjentowi, rodzinie potrzebna jest pomoc i jaki ma być jej zakres i charakter. Diagnoza stanowi punkt wyjścia dla całości działań pielęgniarstwa i współdziałania z pacjentem. Prawidłowo sformułowana, wyprowadzona z wiarygodnych danych, określa zadania i działania, jakie pielęgniarka, położna powinna podjąć w celu utrzymania lub zmiany zdiagnozowanego stanu pacjenta. Ocena sytuacji pacjenta i podejmowanie decyzje dotyczące pielęgnowania, powinny być poprzedzone analizą interwencji podejmowanych samodzielnie, interwencji lekarskich i wspólnych, umożliwiając ustalenie priorytetów w indywidualnej opiece nad chorym. Tylko dobra znajomość przez pielęgniarkę/położną stanu i sytuacji pacjenta może pozytywnie wpłynąć na jakość indywidualnej opieki.

Poprawna diagnoza powinna być zwięzła, czytelna i zrozumiała dla osoby sprawującej opiekę jak i członków zespołu terapeutycznego. Powinna uwzględniać negatywne i pozytywne elementy oceny stanu pacjenta, stan negatywny lub zagrożenie dla zdrowia czy życia wymagające podjęcia działań, które przyczynią się do ograniczenia, likwidacji czy zapobieganiu powikłaniom oraz stan pozytywny czyli cechy mogące pomóc w aktywizowaniu pacjenta i przygotowaniu do samoopieki i samopielegnacji. Aby zapewnić kompletność i rzetelność informacji do diagnozy, pielęgniarka, położna powinna uwzględnić wszystkie dostępne źródła informacji, metody i techniki, które w określonych warunkach pracy i przy danych standardach wyposażenia można zastosować. Chociaż powszechnie uważa się, że wszystkie fazy procesu pielęgnowania są równie ważne, to niezaprzeczalnie należy uznać, że diagnoza pielęgniarstwa jest siłą napędową całego procesu pielęgnowania i ma duży wpływ na jakość świadczonej opieki.

Aby uniknąć subiektywizmu w formułowaniu diagnozy pielęgniarstwa, w świecie wprowadzane są od lat taksonomie diagnoz pielęgniarstwa, które służą ujednoczeniu terminologii. Dostępne klasyfikacje praktyki pielęgniarstwa są dużym wkładem w rozwój nauki o pielęgnowaniu, dzięki wymianie informacji i doświadczeń a także konfrontowaniem działań mających wpływ na jakość opieki pielęgniarstwa.

W015

Portret socjologiczny pielęgniarki onkologicznej

W. Głowacz

Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Sprawowanie opieki nad pacjentami onkologicznymi stawia przed pielęgniarkami i położnymi duże wymagania: profesjonalnych umiejętności, ciągłego doskonalenia zawodowego, umiejętności psychologicznych oraz empatii w stosunku do chorych i ich rodzin. Pielęgniarka i położna wykonywanie swój zawód zgodnie z Ustawą o zawodzie pielęgniarki i położnej z dnia 15 lipca 2011 r. Kwestię specjalizacji w dziedzinie pielęgniarstwa onkologicznego reguluje Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia z dnia 29 października 2003 r.

U podstaw realizacji prezentowanej pracy, zmierzającej do scharakteryzowania profilu demograficznego i społeczno — ekonomicznego pielęgniarek onkologicznych znalazły się dwie przesłanki. Po pierwsze brak tego typu opracowań tematycznych. Druga osobista przesłanka, to mój ponad 25-letni staż pracy w Dolnośląskim Centrum Onkologii i chęć autoidentyfikacji, określenia tożsamości pielęgniarek onkologicznych. Praca ta jest próbą nakreślenia portretu socjologicznego pielęgniarki onkologicznej. Próbą zdiagnozowania problemów nurtujących środowisko oraz dostrzeżeniem związku pomiędzy specyfiką wykonywanej pracy a wpływem na osobowość pielęgniarki onkologicznej. W życiu jednostek we współczesnych społeczeństwach doniosłą rolę odgrywa praca zawodowa. Jest ona jedną z najważniejszych funkcji społecznych człowieka oraz zapewnia mu egzystencję. Stanowi podstawę powstawania i istnienia każdego społeczeństwa. W pracy człowiek realizuje się, spełnia własne ambicje.

Aby zrealizować założony cel badawczy, wdrożono kwestionariusz ankiety. Ankieta składa się z metryczki i 25 pytań podzielonych tematycznie na trzy części: wykonywanie zawodu, rozwój zawodowy, wynagrodzenie. Badanie zostało przeprowadzone w bieżącym roku w 5 dużych ośrodkach onkologicznych.

Wyniki badań są w trakcie analizy i będą przedmiotem mego wystąpienia podczas III Kongresu Onkologii Polskiej we Wrocławiu w sesji pielęgniarstwa — „Integracja nauk podstawowych i klinicznych w opiece pielęgniarstwa”.

W016

Jakość życia i adaptacja u kobiet po mastektomii

A. Dyla

Zakład Radiodiagnostyki, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Cel pracy. Celem pracy jest ocena jakości życia i adaptacji kobiet po odjęciu gruczołu piersiowego, ocena z satysfakcji

życia, która jest odzwierciedleniem psychicznego poziomu zadowolenia i akceptacji swojego stanu po chirurgicznym wdrożeniu leczenia.

Materiał i metoda. Badania przeprowadzono wśród pacjentek po zakończonym leczeniu raka piersi, które wykonywały badania kontrolne w Instytucie Onkologii w Gliwicach. Badaniami objęto 55 kobiet po mastektomii (średnia wieku wynosiła 58 lat). U wszystkich pacjentek zabieg chirurgiczny był podstawową metodą leczenia i przeprowadzony był od roku do pięciu lat przed objęciem badaniem. W zależności od stopnia zaawansowania były wdrożone inne formy leczenia takie jak radioterapia, chemioterapia i hormonoterapia. Badanie jakości życia kobiet po mastektomii wykonanej z powodu raka piersi przeprowadzono w oparciu o standaryzowane kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, skalę HAD. Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem programów Statistica 6.0 i Excel. Dla określenia korelacji między wynikami wykonano test nieparametryczny korelacji Spearmana. Za poziom istotności statystycznej przyjęto 0,05.

Wyniki. Wynik ankiety QLQ-C30 oraz QLQ-BR23 przedstawiono jako: średnia (\pm SD) przypadająca na daną odpowiedź wyrażona w procentach w odniesieniu do maksimum punktów. Na podstawie ankiety QLQ-C30, stwierdzono, że większość kobiet, bo 47,7/65,9% odczuwało odpowiednio dyskomfort/związek pomiędzy badanymi problemami, a przeprowadzoną mastektomią. Podobne wyniki uzyskano w teście QLQ-BR23 tj. 48/82,7%. Na podstawie analizy Skali Lęku i Depresji HAD, zaobserwowano, iż 82% kobiet odczuwało lęk z powodu choroby oraz 44% cierpiało z powodu depresji. Test zależności rang Spearmana nie wykazał żadnej korelacji pomiędzy nasileniem poziomu lęku i depresji (skalą HAD) a ogólnym stanem zdrowia i zaburzeniami w funkcjonowaniu kobiet z rakiem piersi (kwestionariusz QLQ-C30). W analizie kwestionariusza QLQ-BR23 przeznaczonego do oceny różnych aspektów życia kobiet z rakiem piersi, test ten wykazał korelację ze skalą HAD tylko w jednym przypadku, a mianowicie między nasileniem poziomu lęku a funkcjonowaniem seksualnym ($p=0,06$; $R=-0,7$). Występowanie stanów depresyjnych również wykazują odwrotny związek pomiędzy zainteresowaniem współżycia i aktywnością seksualną ($R=-0,4$; $p=0,005$).

Wnioski. Z przeprowadzonych badań wynika, że okaleczenie fizyczne po mastektomii obniża poczucie atrakcyjności fizycznej, a przebyty zabieg amputacji piersi wraz z chorobą onkologiczną i towarzyszącymi jej dolegliwościami prawie zawsze wywołuje lęk i depresję, co jest przyczyną trudności we współżyciu seksualnym oraz powoduje pogorszenie stanu emocjonalnego oraz ograniczenie aktywności fizycznej.

W017

Ocena pielęgniarskiej działalności edukacyjnej wobec pacjentów z rakiem krtani poddanych radioterapii

J. Nowacka

Dolnośląskie Stowarzyszenie Rozwoju Pielęgniarstwa Onkologicznego we Wrocławiu

Wśród wielu zadań i czynności, które pielęgniarka wykonuje na rzecz pacjenta, jego rodziny i środowiska, bardzo ważną rolę odgrywają zadania i czynności związane z procesem edukacji zdrowotnej pacjenta w różnym wieku i stanie zdrowia.

Głównym celem pracy było zbadanie i ocena działalności edukacyjnej prowadzonej wobec pacjentów przez pielęgniarki oddziału oraz ocena zdobytej przez pacjentów wiedzy i umiejętności samoopieki w warunkach domowych. W pierwszej grupie badanych losowo wybranych, znalazło się 60 pacjentów, spośród których 30 było w trakcie radioterapii, a 30 po zakończonym leczeniu. W następnej badanej grupie znalazło się 40 pielęgniarek mających bezpośredni kontakt z pacjentami z rozpoznanym rakiem krtani poddanych radioterapii. Badania zostały przeprowadzone metodą ankiety anonimowej. Każda ankieta zawierała po 20 pytań. Uzyskane dane z ankiet dla obu grup zebrano w formularzu opracowanym w programie MS Excel. Obliczenia przeprowadzono używając następujących programów komputerowych: pakiet Statistica 10 w wybranych przypadkach, Microsoft Office Excel 2003.

Otrzymane wyniki pozwoliły na wysunięcie m.in. następujących wniosków: pielęgniarki nie znają zasad nauczania i nie widzą potrzeby edukatora na oddziale, prowadzona działalność edukacyjna w większości nie spełnia oczekiwań pacjentów, działalność edukacyjna nie jest rozumiana jako proces przebiegający etapami: rozpoznanie, planowanie, działanie oraz ewaluacja, ocena zasobu uzyskanej wiedzy przez pacjenta przekłada się na ocenę działalności edukacyjnej pielęgniarek, rodzina pacjentów sporadycznie jest włączana w proces edukacji, 82% badanych chciałoby aby rodziny uczestniczyły w edukacji.

Wnioski wynikające z analizy badań są podstawą do postulatów dotyczących m.in.: 1. Opracowania Procedury Edukacji Pacjenta zawierające opis wszystkich etapów procesu oraz wskazanie kompetencji i odpowiedzialności. 2. Opracowanie form oceny skuteczności edukacji wobec pacjenta.

W018

Wybrane aspekty opieki pielęgniarskiej u chorych na raka płuca

E. Madajewska, I. Rębacz, A. Koper

Uniwersytet Mikołaja Kopernika

Skojarzone leczenie nowotworu płuca to proces długi i trudny dla pacjenta, a perspektywa zabiegu operacyjnego jest wielkim przeżyciem i stresem. Zabieg operacyjny kojarzy się z bólem, lękiem i niepewnością o przyszłe życie. Dlatego też profesjonalna opieka pielęgniarska wymaga od personelu dużej wiedzy i umiejętności zawodowych. Celem pracy jest przedstawienie aspektów opieki pielęgniarskiej nad pacjentem leczonym operacyjnie z powodu raka płuca przed i po zabiegu operacyjnym. Aby pacjenta z nowotworem płuca prawidłowo przygotować do zabiegu operacyjnego pielęgniarka podejmuje działania diagnostyczne, lecznicze i rehabilitacyjne w celu wyeliminowania problemów natury zarówno psychicznej jak i fizycznej. Najczęściej występujące problemy to: brak apetytu doprowadzający do wyniszczenia organizmu, obniżona odporność na zakażenia, niskie wartości oddechowe oraz nałóg palenia tytoniu, co w konsekwencji wydłuża czas leczenia i jest poważnym zagrożeniem podczas leczenia chirurgicznego. Każdy chory na raka płuca, u którego przewidziane jest leczenie operacyjne, wymaga również odpowiedniego dwu etapowego przygotowania do operacji. 1 etap — to przygotowanie psychiczne pacjenta, które polega na większym zainteresowaniu się chorym, jego emocjami i problemami oraz obawami, które go nurtują, poprzez rozmowy, kontakt z najbliższymi, ewentualnie z kapłanem lub psychologiem. 2 etap — to przedoperacyjne wdrożenie fizjoterapii oddechowej, profilaktyki przeciwzapalnej oraz profilaktycznej okołoperacyjnej antybiotykoterapii. W dzień zabiegu torakochirurgicznego pielęgniarka obserwuje pacjenta pod względem objawów, które mogą być przeciwwskazaniem do zabiegu operacyjnego oraz przygotowuje pole operacyjne. W celu zapewnienia bezpieczeństwa i ciągłości opieki przygotowanego pacjenta wraz z dokumentacją przekazuje pod opiekę pielęgniarskiej anestezyjologicznej. Po zabiegu operacyjnym pacjent przebywa w sali intensywnego nadzoru pooperacyjnego. Pielęgniarka sprawująca nad nim opiekę kontynuuje działania pielęgnacyjne, lecznicze i rehabilitacyjne zwracając szczególną uwagę na krwawienia pooperacyjne. Kontroluje regularnie opatrunki na ranie operacyjnej i w miejscu założenia drenaży oraz ilość i jakość odsysanej treści z jamy opłucnej.

Podsumowanie. Praca pielęgniarki przygotowującej pacjenta do zabiegu operacyjnego oparta jest o prowadzone w oddziale standardy praktyki pielęgniarskiej. Tak realizowany proces pielęgnowania skraca do minimum pobyt pacjenta w oddziale i przygotowuje go do samopieki i samopielęgnowania w warunkach domowych.

W019

Program wczesnego wykrywania raka płuca — polskie doświadczenia

W. Rzyman

Gdański Uniwersytet Medyczny

Spośród wielu narzędzi badań przesiewowych niskodawkowa tomografia komputerowa (NDTK) jest najbardziej obiecującą metodą. W 2006 Henschke i wsp. opublikowali wyniki badań przesiewowych przy zastosowaniu NDTK. Wykazali oni, że przeżycie 10-letnie wśród chorych operowanych z rakiem płuca wykrytym w badaniu przesiewowym wynosi 88%, a przeważająca liczba pacjentów była w I stopniu zaawansowania. W Polsce w 2008 roku w Szczecinie, 2009 roku w Gdańsku, oraz 2010 roku w Poznaniu i Warszawie rozpoczęto program badań wczesnego wykrywania raka płuca przy użyciu NDTK. Wszystkie badania miały charakter obserwacyjny, były przygotowane i koordynowane przez torakochirurgów. Do końca 2011 roku w Szczecinie przebadano 16 330 osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca w wieku od 55–75 lat, z wywiadem co najmniej 20 paczkolet palenia tytoniu. Program był finansowany z budżetu regionalnego w zakresie badania wyjściowego. Badania kontrolne wykonywane były poza programem. Taki sam scenariusz miał program w Poznaniu gdzie przebadano w tym okresie 6 000 ochotników. Program warszawski jest adresowany do regionów Polski w których resekcyjność jest niższa niż 10%, a finansowany jest przez środki Ministerstwa Zdrowia. W wymienionym okresie przebadano w tym projekcie ponad 2 000 osób z grupy wysokiego ryzyka. Projekt gdański, który finansowany był przez unijny mechanizm finansowy europejskiego obszaru gospodarczego trwał od 2009 do 2011 roku. Przebadano w nim łącznie 8 649 osób w wieku 50–75 r.ż. z wywiadem co najmniej 20 paczkolet palenia tytoniu. Kontrolne badania wykonano u 32% uczestników, a u 3% zalecono diagnostykę inwazyjną guzków płuca. Rak płuca został wykryty u 1% osób zagrożonych zachorowaniem na raka płuca a 64% znajdowało się w I stopniu zaawansowania nowotworu. Leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia podjęto u 71% osób z wykrytym rakiem płuca. Wyniki uzyskane w Gdańsku są niemal identyczne do tych uzyskanych w pozostałych trzech polskich programach.

Dzięki wprowadzeniu programów badań wczesnego wykrywania raka płuca poza wykryciem i leczeniem chorych we wczesnym stadium zaawansowania raka płuca osiągnięto niemniej istotne cele w postaci rozpropagowania wśród radiologów i lekarzy rodzinnych badania NDTK. Jest to badanie tanie, proste w wykonaniu, o wielokrotnie niższej dawce promieniowania od pełnego badania tomograficznego, którego jakość jest niemal identyczna w zakresie diagnostyki patologii płuca. Poza tym stworzono zaczątki wielodyscypli-

narnych zespołów diagnostycznych wczesnego wykrywania raka płuca w regionach objętych programami.

W 2011 roku opublikowano wyniki National Lung Screening Trial w którym wykazano 20% zmniejszenie śmiertelności w grupie osób kontrolowanych przy zastosowaniu NDTK w porównaniu do grupy kontrolowanej przeglądowym zdjęciem radiologicznym. Dało to początek dyskusji na temat praktycznego wprowadzenia tej metody jako badania przesiewowego w raku płuca. Wyniki polskich badań wczesnego wykrywania raka płuca potwierdzają z jednej strony konieczność określenia miejsca niskodawkowej tomografii komputerowej jako badania przesiewowego, z drugiej strony podjęcia badań dotyczących wykrycia narzędzia do zdefiniowania wąskiej grupy ryzyka, tak aby wprowadzenie badania przesiewowego było uzasadnione ekonomicznie.

W020

Projekt organizacji „sieci diagnostycznej” w chorobach nowotworowych klatki piersiowej

J. Kuźdzał

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym u obu płci. W ogólnej populacji Polski liczba zgonów z powodu raka płuca jest ponad 2-krotnie większa, niż z powodu raka jelita grubego, 4-krotnie większa niż z powodu raka żołądka, ponad 4-krotnie większa niż z powodu raka piersi i prawie 6-krotnie większa niż z powodu raka gruczołu krokowego. Obecnie w ogólnej populacji Polski rak płuca powoduje znacznie więcej zgonów niż trzy następne w kolejności nowotwory złośliwe łącznie. Odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce jest poniżej średniej europejskiej i prawie o połowę mniejszy, niż w krajach najlepszych pod tym względem. Jednym z powodów takiego stanu rzeczy są błędy strukturalne w systemie diagnostyki i leczenia chorych na nowotwory klatki piersiowej. Podstawowe dwa z tych błędów to: 1. System diagnostyki, w którym chory odbywa długą drogę od lekarza pierwszego kontaktu przez poradnię chorób płuc, rejonowy oddział chorób wewnętrznych lub chorób płuc, zanim dotrze do ośrodka zapewniającego kompleksową diagnostykę i leczenie. Ta droga nie tylko powoduje opóźnienie rozpoczęcia leczenia, ale także wiąże się ze znacznymi kosztami ponoszonymi na niepotrzebnie wykonywane badania. 2. Brak wyspecjalizowanych ośrodków torakoonkologii, dysponujących odpowiednim sprzętem i personelem umożliwiającym przeprowadzenie diagnostyki i skojarzonego leczenia w krótkim czasie i sposób racjonalny kosztowo. Dane statystyczne pochodzące z krajów, w których takie analizy są prowadzone, jednoznacznie wskazują na mniejszą śmiertelność okołoperacyjną i mniejszą częstość powikłań w ośrodkach specjalistycznych. Projekt, będący przedmiotem niniejszego opracowania zakłada: 1. Powołanie sieci

specjalistycznych ośrodków torakoonkologicznych, których zadaniem będzie przeprowadzenie w krótkim czasie specjalistycznej diagnostyki wszystkich chorych z podejrzeniem nowotworów klatki piersiowej i niezwłoczne wdrożenie wielospecjalistycznego leczenia. 2. Uruchomienie sprawnie działającego systemu kontaktowania się lekarzy podstawowej opieki, pulmonologów, internistów i innych, z tymi ośrodkami. Inne aspekty poprawy jakości leczenia chorych na nowotwory klatki piersiowej, takie jak edukacja lekarzy pierwszego kontaktu i prowadzenie badań przesiewowych, jakkolwiek ważne, wykraczają poza ramy niniejszego projektu. Utworzenie „sieci diagnostycznej” będzie miało również aspekt ekonomiczny, co ma istotne znaczenie w warunkach obecnych restrykcji finansowych. Oszczędności będą wynikały z następujących czynników:

1. Wykonywanie tylko tych badań, które rzeczywiście są potrzebne.
2. Wykonywanie badań (TK i endoskopowych) odpowiedniej jakości sprzętem i przez odpowiednio wyszkolony personel, co wyeliminuje konieczność powtarzania badań złych technicznie lub niejasno opisanych.
3. Zmniejszenie liczby powikłań, które są najbardziej kosztochłonnym elementem leczenia.
4. Zmniejszenie kosztów wynikających z pogorszenia jakości życia i konieczności dodatkowego leczenia oraz opieki nad pacjentami po leczeniu.
5. Zmniejszenie kosztów wynikających z niezdolności do pracy.

W021

Diagnostyka raka płuca

K. Roszkowski-Śliż

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Długi, bezobjawowy przebieg raka płuca powoduje, że jego wczesne rozpoznanie jest bardzo trudne. Zatem duże znaczenie przypisuje się identyfikacji czynników ryzyka: palenie tytoniu, narażenie zawodowe, POChP, uwarunkowania genetyczne. Spośród badań wizualizacyjnych podstawowym badaniem jest radiografia. Objawy radiologiczne raka płuca są bardzo zróżnicowane: cień okrągły, zmiany zarysu wnęki, zaburzenia powietrzności płuca o charakterze zarówno rozedmy, jak i niedodmy oraz zmiany naciekowe. Dla właściwej oceny śródpiersia, anatomicznych relacji guza z dużymi naczyniami krwionośnymi oraz ścianą klatki piersiowej konieczne jest wykonanie badania CT. Dla oceny naciekania naczyń oraz ściany klatki piersiowej bardziej czułą metodą jest badanie NMR. Bardzo użytecznym badaniem jest również EUS — jako dynamiczne, pozwala ono na ocenę ruchomości guza względem ściany naczynia oraz osierdzia. Chory z podejrzeniem raka płuca powinien mieć wykonaną bronchoskopię, która w większości przypadków pozwala na

dokładne umiejscowienie i ocenę guza, pośrednią ocenę węzłów chłonnych podziału tchawicy i okołoskrzelowych oraz na pobranie materiału do badania histologicznego i cytologicznego. Obecnie standardem jest również bronchoskopia fluorescencyjna. Badanie to polega na zastosowaniu do wizualizacji nabłonka oskrzelowego światła ksenonowego o długości fali 420–450 nm. Bronchoskopia fluorescencyjna pozwala nie tylko na rozpoznanie raka *in situ*, stanów przedrakowych w postaci metaplastji, niewidocznych w konwencjonalnej bronchoskopii, ale również bardziej precyzyjną lokalizację rozległości nacieku nowotworowego. Badania histologiczne lub cytologiczne są jedynymi pozwalającym na pewne rozpoznanie raka płuca. Materiałem do badań cytologicznych może być płwocina, popłuczyny oskrzelowe lub wydzielina oskrzelowa, pobrana w czasie bronchoskopii, materiał uzyskany drogą oligobiopsji guza lub zmian przerzutowych, a także płyn opłucnowy lub osierdziowy. Bardzo cennym badaniem jest EBUS pozwalający na oligobiopsję struktur sąsiadujących z tchawicą i oskrzelami. Metodą z wyboru w diagnostyce zmian położonych obwodowo, jest biopsja cienkoigłowa przez ścianę klatki piersiowej. Ocena histologiczna jest cenniejsza od cytologicznej. Pozwala ona na pewniejsze rozpoznanie typu raka m.in. dzięki zastosowaniu technik immunohistochemicznych. Materiał tkankowy jest również bardziej wartościowy dla badania mutacji EGFR. Materiał do badań histologicznych uzyskiwany jest najczęściej drogą biopsji guza w czasie bronchoskopii, biopsji węzłów chłonnych śródpiersia w czasie mediastinoskopii lub obwodowych węzłów chłonnych oraz biopsji opłucnej. U chorych z rozpoznaniem rakiem płuca, przed wyborem sposobu leczenia, konieczne jest ustalenie stopnia zaawansowania choroby z uwzględnieniem guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych i obecności przerzutów odległych. Badaniem niezwykle użytecznym w ocenie stopnia zaawansowania zarówno regionalnego jak i w wykrywaniu przerzutów odległych, jest PET. Należy jednakże podkreślić, że badanie to nie może zastąpić w ocenie powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia mediastinoskopii — złotego standardu u chorych z klinicznym podejrzeniem cechy N2. Omówione powyżej techniki diagnostyczne pozwalają na bardziej precyzyjną ocenę zaawansowania choroby, jednakże w niewielkim stopniu przyczyniły się do wcześniejszej diagnostyki raka płuca. Stąd od dziesiątków lat prowadzone są badania kliniczne dotyczące metod przesiewowych. W świetle najnowszych analiz *screening* przy użyciu niskodawkowej CT poprawia wczesną rozpoznawalność raka płuca i wiąże się z wydłużeniem przeżycia w grupie chorych z najwyższym ryzykiem. Badania przesiewowe ujawniają jednakże u około 40% badanych inne „zmiany” w płucach, wśród których najczęstsze są pojedyncze guzki płucne. Powinny być one obserwowane zgodnie z algorytmem uwzględniającym cechy morfologiczne, jak i uwarunkowania kliniczne.

W022

Aktywność fizyczna a nowotwory

M. Litwiniuk

Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Dane epidemiologiczne wskazują, że aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko wystąpienia raka piersi i raka jelita grubego. Najprawdopodobniej przyczynia się również do obniżenia ryzyka zachorowania na raka prostaty i trzonu macicy. Najwięcej danych dotyczy raka piersi. W przeprowadzonej metaanalizie, w 47 spośród 62 badań, stwierdzono, że aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko raka piersi o 25–30%. Metaanaliza dotycząca raka jelita grubego wskazuje na 24% redukcję ryzyka wystąpienia tego nowotworu u osób regularnie ćwiczących. Mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany, postuluje się, że może wiązać się z oddziaływaniem immunologicznym (wzrost liczby i aktywności makrofagów i limfocytów NK), wpływem na metabolizm (obniżenie stężenia insuliny i insulinopodobnych czynników wzrostu), zmniejszeniem stężenia hormonów płciowych (mniejsza synteza, zmniejszenie wrażliwości tkanek na hormony, zwiększenie syntezy globuliny wiążącej hormony płciowe), jak również wpływem na procesy zapalne. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia wskazujące, że regularna aktywność fizyczna po leczeniu raka piersi i raka jelita grubego zmniejsza ryzyko nawrotu choroby. W przypadku raka piersi korzyści odnoszą przede wszystkim pacjentki z nowotworami hormonozależnymi. Nie ma jednoznacznych wytycznych określających rodzaj aktywności fizycznej i czas jej trwania. Uważa się, że optymalny czas to 30–60 minut przez 5–6 dni w tygodniu. Zalecany jest umiarkowany wysiłek; sport wyuczony np. bieg maratoński może być niebezpieczny (stres oksydacyjny i uwalnianie wolnych rodników). Badania wskazują, że pacjenci, którzy ćwiczyli regularnie przed rozpoznanem nowotworu chętnie podejmują wysiłek fizyczny w trakcie i po leczeniu. Ci którzy nie ćwiczyli (większość) nie są skłonni do podejmowania wysiłku fizycznego. Jednak informacja o tym, że aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko nawrotu choroby może zmienić zachowania pacjentów. Aktywność fizyczna jest ważna również w zaawansowanej chorobie. Może wpłynąć na poprawę samopoczucia zarówno fizycznego jak i psychicznego, ułatwia zasypianie, zwiększa mobilność i samodzielność. Zmniejsza również przewlekłe zmęczenie często obserwowane u pacjentów w trakcie i po zakończeniu leczenia. Onkolodzy i inni pracownicy medyczni powinni więc zachęcać pacjentów do odpowiedniej aktywności fizycznej na każdym etapie choroby.

W023

Zaburzenia metaboliczne u chorych na nowotwory — od czynnika ryzyka do celu metabolicznego

P. Wysocki

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Związek pomiędzy otyłością, zespołem metabolicznym, cukrzycą a chorobami nowotworowymi został zauważony wiele lat temu. Liczne badania przeprowadzone w ciągu ostatnich 20 lat pozwoliły na zidentyfikowanie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za to zjawisko. Określono istotną rolę takich czynników metabolicznych, jak insulina, receptor dla insulino-podobnego czynnika wzrostu, kinaza mTOR czy kinaza AMPK w progresji wielu chorób nowotworowych (m.in. rak piersi, rak gruczołu krokowego, rak jelita grubego). Odkrycia te pozwoliły na opracowanie strategii terapii ukierunkowanych molekularnie, których zadaniem jest blokada tych potencjalnych, obiecujących celów metabolicznych. W badaniach klinicznych poddawano ocenie m.in. inhibitory IGF-1R, mTOR, czy przeciwciała anty-IGFR. W ostatnim czasie coraz większe zainteresowanie związane jest również z wykorzystaniem metforminy, która charakteryzuje się działaniem przeciwnowotworowym związanym z hamowaniem aktywności kinaz mTOR poprzez blokadę kinazy AMPK w komórkach nowotworowych oraz z ogólnoustrojowym obniżeniem stężenia insuliny oraz IGF. W komórkach nowotworowych metformina hamuje proliferację, naciekanie oraz produkcję czynników angiogennych oraz zwiększa ich wrażliwość na chemioterapię, terapię hormonalną oraz leki ukierunkowane na receptor HER2. W ostatnim czasie w modelach doświadczalnych wykazano synergistyczny efekt metforminy i chemioterapii w hamowaniu wzrostu guzów i wydłużeniu przeżycia zwierząt z implantowanym rakiem piersi. W kilku toczących się obecnie badaniach klinicznych II i III fazy ocenia się efekt terapeutyczny metforminy u chorych na wczesnego, jak i zaawansowanego raka piersi. Planuje się również rozpoczęcie badań nad rolą metforminy w leczeniu innych chorób nowotworowych.

W024

Leczenie zaburzeń metabolicznych u chorych na nowotwory

D. Zozulińska-Ziółkiewicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Zwiększona zapadalność i lepsza rozpoznawalność oraz wzajemne powiązania etiopatogenetyczne cukrzycy i chorób nowotworowych stwarzają potrzebę wypracowania zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie

zaburzeń metabolizmu glukozy u chorych onkologicznych. Pod pojęciem zaburzeń metabolizmu glukozy należy rozumieć nie tylko cukrzycę, ale także stan przedcukrzycowy. Działania terapeutyczne zwalczające hiperglikemię u osób z chorobą nowotworową powinny być zindywidualizowane. Składowymi leczenia metabolicznego są edukacja, działania niefarmakologiczne (żywienie i wysiłek fizyczny) oraz farmakoterapia. „Zdrowy styl życia” stanowi istotny element nie tylko leczenia chorób nowotworowych, ale także ich profilaktyki. Zalecana dieta powinna zawierać około 40% węglowodanów, z preferencją węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym (IG<50). Cukry proste nie powinny stanowić więcej, jak 10% spożywanych węglowodanów. W diecie należy ponadto ograniczyć spożycie tzw. „złych” tłuszczów, tj. tłuszczów nasyconych pochodzenia zwierzęcego, a także tłuszczów typu *trans*, które zawarte są m.in. w komercyjnych wyrobach cukierniczych. Zalecane jest natomiast spożywanie tzw. „dobrych” tłuszczów do których należą kwasy wielonienasycone omega-6 (olej kukurydziany, sojowy, słonecznikowy), omega-3 (ryby morskie, orzechy włoskie, migdały, olej rzepakowy, lniany, arachidowy), kwasy tłuszczowe jednonienasycone (oliwa z oliwek, olej rzepakowy, awokado). W diecie nie należy zapominać o naturalnych flawonoidach takich jak resveratrol (ciemne odmiany winogron, żurawina, jeżyna), kwercetyna (jabłka, cebula), sulforafan (brokuły, kiełki brokołu, brukselka). Związki te mają działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne.

Wysiłek fizyczny powinien być traktowany jako ważny element terapii. Zalecenia dotyczące leczenia ruchem muszą być zindywidualizowane i dostosowane do możliwości pacjenta.

U osób z otyłością brzuszną i nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, przy braku przeciwwskazań, zalecane jest stosowanie wraz ze zdrowym stylem życia metforminy. Jeżeli przy stosowaniu diety i metforminy nie udaje się osiągnąć wartości glikemii poniżej 180 mg/dl (10,0 mmol/l) w profilu dobowym, a wartości HbA1c przekraczają 7%, należy zintensyfikować leczenie.

Stosowanie u osób z chorobą nowotworową doustnych leków przeciwhiperglikemicznych z grupy pochodnych sulfonilomocznika budzi wątpliwości. W większości opracowań leczenie cukrzycy pochodnymi sulfonilomocznika związane było bowiem ze wzrostem ryzyka choroby nowotworowej. Spośród pochodnych sulfonilomocznika, jedynie gliklazyd, odróżniający się od innych preparatów tej grupy budową i antyoksydacyjnymi własnościami, wydaje się być pod tym względem bezpieczny.

W przypadku braku możliwości spełnienia kryteriów wyrównania wartości glikemii lub też przy wysokich stężeniach glukozy we krwi indukowanych chemioterapią istnieją wskazania do rozpoczęcia stałej lub okresowej insulinoterapii. Konieczność insulinoterapii u osób z chorobą nowotworową i cukrzycą typu 2 podyktowana jest często istnieniem prze-

ciwwskazań do stosowania doustnych leków przeciwhiper-glikemicznych. Wynikają one zarówno z progresji choroby nowotworowej, z leczenia przeciwnowotworowego, jaki i z powodu objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego pojawiających się w przebiegu terapii cytostatykami. Ponadto, u chorych na cukrzycę leczonych już wcześniej insuliną, współistnienie nowotworu, jak i stosowane onkologiczne terapie systemowe, mogą zmieniać dobowe zapotrzebowanie na insulinę. Z uwagi na mitogenne działanie ponadfizjologicznych stężeń insuliny we krwi niezwykle ważnym elementem insulinoterapii, przy współistniejącej chorobie nowotworowej, jest dobór optymalnej dawki insuliny. Preferowanym modelem leczenia w tych warunkach jest metoda intensywnej insulinoterapii. Jednakże może być ona stosowana wyłącznie u osób dobrze wyedukowanych i świadomych wykonywanych czynności. Model insulinoterapii uzależniony powinien być również od wieku i stanu klinicznego chorego oraz szacowanego czasu przeżycia.

W025

***Incidentaloma* — coraz częściej występujący problem. Ogólne zasady postępowania**

B. Bobek-Billewicz

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Incidentaloma jest definiowana jako zmiana znaleziona w badaniu obrazowym, niezwiązana z klinicznymi wskazaniami do tego badania. Częstość występowania zmian przypadkowych jest wysoka i rośnie, co jest spowodowane wzrostem liczby wykonywanych badań obrazowych (w USA z 21 mln badań TK w 1998 do 61 mln w 2006; Berland LL 2011) oraz coraz lepszą rozdzielczością przestrzenną i kontrastową stosowanych metod obrazowania. Także badania przesiewowe — zwłaszcza kolonografia TK i badania TK w kierunku wczesnego wykrywania raka płuca — powodują wzrost liczby wykrywanych *incidentalom*.

Incidentalomy można rozpatrywać w trzech aspektach: klinicznym, medyczno-prawnym i ekonomicznym. Każda *incidentaloma* powinna być zaklasyfikowana jako klinicznie istotna lub klinicznie nieistotna. Uznanie przez radiologa za klinicznie istotne — oczywiście jest — zawsze odnotowywane w wyniku badania. Natomiast nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy każda nieistotna klinicznie w opinii radiologa *incidentaloma* powinna być odnotowana w wyniku badania obrazowego.

Największy niepokój radiologów budzi fakt, że zmiana o obrazie całkowicie nieistotnym klinicznie może być bardzo wczesnym nowotworem. Z drugiej strony — opisywanie, monitorowanie oraz dążenie do wyjaśnienia charakteru wszystkich przypadkowo wykrytych zmian prowadzi do znacznego zwiększenia liczby badań obrazowych, głów-

nie — wykorzystujących promieniowanie jonizujące (TK; PET/TK), procedur inwazyjnych oraz w części przypadków do przeddiagnozowania (*overdiagnosis*). Ma to konsekwencje zdrowotne i psychologiczne dla chorego oraz ekonomiczne dla systemów lecznictwa. Z kolei warianty anatomiczne czy zmiany po przebytych leczeniach lub urazach — nawet jeżeli nie mogą być przyczyną aktualnych dolegliwości — powinny być opisywane bo np. mogą mieć wpływ na planowanie w przyszłości zabiegów operacyjnych.

Najczęściej *incidentalomy* znajdują się w klatce piersiowej (płucach, opłucnej, śródpiersiu), w narządach jamy brzusznej (najczęściej w badaniu TK ale także MR), przysadce. Guzki w płucach są znajdowane w badaniu TK u 0,44–19% badanych, przy czym ponad 90% przypadkowych guzków w płucach uwidoczonych w badaniu TK to zmiany łagodne (Ravenel JG i wsp. 2008). Częstość występowania tych zmian spowodowała stworzenie standardów postępowania w zależności od wielkości guzków. W 2010 American College of Radiology przedstawił zasady postępowania z *incidentalomami* nerek, wątroby, nadnerczy i trzustki (Managing incidental findings on abdominal CT: White Paper of the ACR Incidental Findings Committee — *J Am Coll Radiol* 2010; 7: 754–773)

Bezobjawowe <1,5 cm (wg niektórych autorów <3 cm) guzki w nadnerczach są stwierdzane w badaniu TK u ok. 4–5% badanych. Większość z nich to zmiany łagodne (najczęściej gruczolaki), ale zawsze konieczne jest wykluczenie pierwotnego lub wtórnego procesu złośliwego.

Zmiany łagodne w wątrobie stwierdza się u ok. 15% zdrowych osób, a prawdopodobieństwo, że ognisko w wątrobie u osoby bez wywiadu onkologicznego jest zmianą złośliwą nie przekracza 1%. Dalsze postępowanie z przypadkowo stwierdzonymi zmianami w wątrobie — podobnie jak w innych narządach — zależy przede wszystkim od wielkości zmiany w momencie wykrycia.

W026

Guzek płuca — niezmienna udręka radiologa

E. Szuruwska

Gdański Uniwersytet Medyczny

Wraz z postępem technologicznym, jaki dokonuje się w ostatnich latach w diagnostyce obrazowej (także w tomografii komputerowej — TK), stale wzrasta liczba wykrywanych guzków płuca i narasta problem zastosowania właściwego algorytmu postępowania z chorymi, u których zaobserwowano te zmiany. Obecne rekomendacje, opracowane na podstawie uzyskanych wyników z badań klinicznych poświęconych wczesnemu wykrywaniu raka płuca z zastosowaniem niskodawkowej tomografii komputerowej, nie zalecają odrębnego postępowania u chorych z pojedynczym guzkiem płuca i z kilkoma zmianami.

Na podstawie przeprowadzonych badań przesiewowych wyróżniono pewne cechy radiologiczne guzków płuca, które mogą pomóc zdefiniować ich charakter (niezłośliwy vs złośliwy). Wszystkie guzki według ich struktury podzielona na lite (*solid nodules*) i nielite (*non-solid* i *subsolid*). Wśród innych kryteriów wyróżnia się między innymi wielkość zmiany (<10 mm vs 10–30 mm), jej zarysy (gładkie vs nierówne), gęstość (wysoka vs niższa, tzw. matowa szyba — *groundglass*), obecność zwapnień lub bronchogramu powietrznego, sposób wzmocnienia po podaniu środka kontrastującego dożylnie, szybkie powiększanie się guzka (dwukrotny wzrost objętości) oraz gromadzenie 18-fluorodeoksyglukozy w pozytonowej emisyjnej tomografii (PET). Wymienione kryteria nie pozwalają jednak na pewne rozpoznanie raka — nawet w badaniu PET stwierdza się wyniki fałszywie negatywne w przypadku występowania rakowiaka, dobrze zróżnicowanego raka gruczołowego oraz raka gruczołowego *in situ*. Wyniki wielośrodkowych badań przesiewowych wskazują na korelację między rozpoznaniem gruczolaka płuca i nielitych (*subsolid nodules* — SSNs) guzków w badaniu TK; dotyczy to zarówno guzków, które prezentowały obraz jednolicie matowej szyby (*pure ground-glass nodules* — pure GGNs) i matowej szyby z elementami litymi (*part-solid* GGNs).

W wyniku przeprowadzonych badań przesiewowych Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuc (International Association for the Study of Lung Cancer) niedawno zaproponowało stosowanie nowej klasyfikacji raka gruczołowego płuca, w której zrezygnowano z dalszego wyróżniania podtypu mieszanego raka gruczołowego oraz raka oskrzelikowopęcherzykowego. Wprowadzono natomiast określenie rak gruczołowy *in situ* i atypowy rozrost gruczolakowaty (*atypical adenomatous hyperplasia* — AAH) oraz minimalnie inwazyjny rak gruczołowy (*minimally invasive adenocarcinoma* — MIA). AAH jest prekursorem raka gruczołowego o wielkości zazwyczaj nie przekraczającej 5 mm, a MIA lepiej rokuje, niż postać inwazyjna.

Nowoczesne postępowanie u chorych z guzkami płuc zależy od wielkości zmiany, występowania radiologicznych cech złośliwości i określenia stopnia ryzyka zachorowania na raka płuca. Może obejmować leczenie chirurgiczne, biopsję cienkoigłową, dalszą diagnostykę PET lub kontrolne niskodawkowe badanie TK. W przypadku występowania mnogich SSNs badanie kontrolne często poprzedzone jest antybiotykoterapią w celu wykluczenia ich zapalnego charakteru. Więcej raków bądź ich przedinwazyjnej postaci stwierdzono wśród utrzymujących się mimo leczenia nielitych guzków niż wśród nieuwapnionych guzków litych. Sferyczny kształt częściej obserwowano w AAH, natomiast bronchogram powietrzny w centrum guzka i jego wielkość powyżej 8 mm wskazywały na złośliwy charakter zmiany. Proponowane algorytmy diagnostyczne u chorych z wykrytym guzkiem płuca zostaną zaprezentowane w niniejszym wystąpieniu.

W027

Zmiana ogniskowa mózgowia — guz pierwotny? przerzut? zapalenie? niedokrwienie? Jak różnicować?

M. Sęsiadek

Katedra Radiologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Konwencjonalne badania obrazowe mózgowia (tomografia komputerowa — TK, rezonans magnetyczny — MR) są w wielu przypadkach niejednoznaczne. Pojedynczy guz jest trudny do różnicowania między zmianą pierwotną (np. glejak) a przerzutem. Wysoko zróżnicowane guzy pierwotne mogą imitować ostre niedokrwienie mózgowia lub proces zapalny. Część pacjentów z guzami mózgowia jest badanych w trybie ostrodyżurowym i ma wykonywaną tylko TK bez podania kontrastu, co może prowadzić do przeoczenia zmiany npl. U części chorych pomocny jest dokładny wywiad i badanie neurologiczne, jednak w każdym niejasnym przypadku niezbędne jest wykonanie pełnego MR z podaniem kontrastu, uzupełnionego zaawansowanymi technikami: obrazowania dyfuzyjnego MR (DWI), obrazowania perfuzyjnego MR (PWI) i spektroskopii MR (MRS).

Sekwencja DWI jest skuteczną metodą w różnicowaniu większości nowotworów od ostrego niedokrwienia oraz ropnia mózgu, które wykazują silną restrykcję w obrazie DWI. Umożliwia też rozpoznanie pewnych typów nowotworów, np. chłoniaka, który wskutek bogatokomórkowej struktury charakteryzuje się ograniczeniem dyfuzji. Ponadto niektóre zmiany przerzutowe jak np. przerzuty raka drobno-komórkowego płuc również wykazują restrykcję dyfuzji, co w początkowym okresie może doprowadzić do błędnego rozpoznania mnogich ognisk niedokrwiennych.

Sekwencja PWI jest czułym markerem złośliwości procesu npl mózgowia dzięki odzwierciedleniu stopnia nasilenia neoangiogenezy. Pozwala też na zróżnicowanie złośliwych glejaków, które wykazują zwiększoną perfuzję w otoczeniu widocznej części guza, od przerzutów, w którym podwyższenie perfuzji dotyczy jedynie samego guza widocznego w standardowym badaniu MR. Jest też skuteczną metodą różnicowania guzów zewnątrzmożgowych (np. oponiaka od nerwiaka i przerzutu do opon), które wykazują odmienne wartości perfuzji oraz odmienne krzywe perfuzyjne. Sekwencja PWI jest również pomocna przy różnicowaniu zmian nowotworowych (zwiększona perfuzja) od niedokrwiennych (obniżona perfuzja). PWI jest też przydatna w różnicowaniu wznowy procesu npl od martwicy spowodowanej radioterapią oraz w wyborze miejsca biopsji guza. Spektroskopia MR pozwala określić względną koncentrację głównych metabolitów mózgowych, co jest przydatne w różnicowaniu różnych typów nowotworów i zmian nie-nowotworowych. Przykładowo złośliwe glejaki charakteryzują się niskim poziomem N-acetyloasparginianu, wysokim poziomem choliny, a przy obecności rozpadu także pod-

wyższymi wartościami lipidów i mleczanów. Z kolei oponiaki mogą wykazywać wysoką koncentrację alaniny. MRS, podobnie jak PWI, jest też stosowana przy różnicowaniu wznowy procesu npl od martwicy spowodowanej radioterapią. Metoda ta może być bardzo przydatna w ocenie guzów wykazujących niską perfuzję (np. rdzeniak płodowy), które charakteryzują się wysokim poziomem choliny.

Opisywane techniki mają charakter ilościowy, co umożliwia ocenę stopnia złośliwości procesu rozrostowego oraz monitorowanie efektów leczenia. Ich wyniki powinny być jednak interpretowane w łączności z obrazem w konwencjonalnym badaniu MR i ew. TK, przy uwzględnieniu danych klinicznych. Na podstawie wszystkich tych elementów można w większości przypadków skutecznie zróżnicować proces nowotworowy od nienowotworowego oraz z dużym prawdopodobieństwem określić typ histopatologiczny nowotworu.

W028

Różnicowanie zmian ogniskowych w wątrobie — algorytm postępowania

A. Cieszanowski

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Tomografia komputerowa (TK) uznawana jest, obok tomografii rezonansu magnetycznego (MR), za najskuteczniejszą nieinwazyjną metodę w wykrywaniu i różnicowaniu zmian ogniskowych w wątrobie. Różnicowanie zmian ogniskowych w wątrobie w TK opiera się głównie na ocenie wzmocnienia kontrastowego, co pozwala odróżnić zmiany dobrze unaczynione od słabo unaczynionych oraz wyodrębnić zmiany o charakterystycznym wzmocnieniu (większość naczyniaków i FNH) lub nie ulegające wzmocnieniu (torbiel). Współczesna technika TK umożliwia obrazowanie wątroby w różnych fazach: bez wzmocnienia kontrastowego, wczesnej tętniczej, późnej tętniczej, żyły wrotnej i w fazach opóźnionych, jednak z uwagi na promieniowanie otrzymywane przez pacjenta w czasie każdej z faz badania, obrazowanie ograniczamy zazwyczaj do dwóch lub trzech faz. Badanie dwufazowe (składające się badania bez wzmocnienia kontrastowego i z fazy żyły wrotnej) można wykonać u chorych ze słabo unaczynionymi guzami wątroby (np. przerzutami z raka jelita grubego). Badanie trójfazowe (składające się z badania bez wzmocnienia kontrastowego, fazy tętniczej i fazy żyły wrotnej) wykonuje się u chorych z marskością wątroby, podejrzeniem zmian ogniskowych o niejasnym charakterze lub z bogato unaczynionymi przerzutami.

Czułość badania MR w wykrywaniu zmian ogniskowych wątrobie jest podobna do wielorzędowej TK. Przewagą MR, nad TK, jest wyższa swoistość tej metody w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych. Wynika ona z możliwości kompleksowej oceny różnorodnych parametrów w badaniu MR.

Do najważniejszych z nich należą: intensywności sygnału guzów w obrazach T1 i T2-zależnych, dynamika wzmocnienia kontrastowego zmian w badaniu wielofazowym, jakościowa, a nawet ilościowa ocena dyfuzji w guzach (w obrazach DWI i ADC), zastosowanie kontrastów hepatotropowych pozwalających ocenić obecność lub brak czynnych hepatocytów i komórek Kupffera w zmianach ogniskowych oraz wykorzystanie sekwencji z saturacją tkanki tłuszczowej w celu wykrywania tłuszczu w guzach.

W przypadkach, w których istotna jest ocena liczby, wielkości i umiejscowienia zmian w wątrobie (np. w diagnostyce zmian wtórnych) uzasadnione jest wykonanie któregośkolwiek z powyższych badań (TK, MR), natomiast w celu oceny charakteru zmiany wykrytej w innym badaniu (np. w USG), właściwym postępowaniem jest skierowanie pacjenta na badanie MR. Stosowane od kilku lat obrazowanie dyfuzyjne jest obecnie uznawane za najskuteczniejszą metodę nieinwazyjnego wykrywania guzów wątroby. Technika DWI jest również przydatna w ocenie charakteru uwidocznionych zmian. W tym celu stosuje się zarówno metody analizy jakościowej (opartej na wizualnej ocenie uzyskanych obrazów), jak i analizy ilościowej (opartej na wyliczonych wartościach pozornego współczynnika dyfuzji — ADC). Wyniki opublikowanych badań wykazały znamienne różnice między wyższymi średnimi wartościami ADC zmian łagodnych a niższymi średnimi wartościami ADC guzów złośliwych.

Do wykorzystywanych w MR związków o powinowactwie do hepatocytów (hepatotropowych) zalicza się preparaty o właściwościach paramagnetycznych, wychwytywane przez hepatocyty i wydalane do żółci, z którą dostają się do przewodu pokarmowego. Dwa spośród chelatów gadolinu (Gd-EOB-DTPA, Gd-BOPTA) mają podwójne działanie: jako związki przestrzeni zewnątrzkomórkowej i hepatotropowe. Podane w postaci bolusa umożliwiają zarówno wykonanie badania dynamicznego, jak i uzyskanie fazy zależnej od obecności czynnych hepatocytów (wątrobowej). Kontrasty te pozwalają odróżnić guzy zawierające hepatocyty, od zmian, w których są one nieobecne. Te pierwsze ulegają wzmocnieniu, natomiast guzy nie zawierające hepatocytów nie wzmacniają się.

W029

Przydatność robota da Vinci w operacjach z zakresu ginekologii onkologicznej — wstępne doświadczenia

W. Witkiewicz¹, J. Pająk¹, J. Malinowski¹, Ł. Radecki¹, J. Persson²

¹Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu i Ośrodek Badawczo-Rozwojowy we Wrocławiu;

²Uniwersytet Lund, Szwecja

Wstęp. Laparoscopia, której burzliwy rozwój obserwujemy od około 30 lat, przełamała wiele barier ale dojrzała do

ograniczeń polegających na niedoskonałym płaskim obrazie, niewygodnej pozycji operatora i wynikającej z niej postępującej nieprecyzyjności manipulacji narzędziami. Te ograniczenia skutecznie zniwelowała laparoscopia w asyście robota da Vinci, który obecnie jest najdoskonalszą konstrukcją, na szczycie ewolucji narzędzi typu robot we współczesnej medycynie. Koszty samego urządzenia i jego obsługi są wysokie ale maleją wraz z liczbą wykonywanych procedur. W 2005 roku FDA dopuściła robota da Vinci do stosowania w ginekologii operacyjnej. Obecnie na świecie pracuje niemal 2000 robotów, najwięcej w Stanach Zjednoczonych. 293. robot pracujący w Europie to pierwszy w Polsce robot zainstalowany w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu. Bell i wsp. porównali koszty operacji klasycznych i małoinwazyjnych w przypadku rozszerzonego usunięcia macicy: metoda klasycznej laparotomii — 13 000 \$, metoda laparoskopowa — 7 600 \$ i platforma da Vinci — 8 200 \$. W Polsce jak dotychczas nie udało się wypracować reguł finansowania procedur z zastosowaniem robota da Vinci.

Opis przypadków. W okresie od 17 stycznia 2011 roku do chwili obecnej wykonano 10 operacji z zakresu ginekologii onkologicznej w asyście robota da Vinci. Jeden przypadek mięsakeraka macicy, dwa przypadki raka szyjki macicy, dwa przypadki atypowego rozrostu błony śluzowej macicy, dwa przypadki mięśniaków macicy i trzy przypadki raka błony śluzowej macicy.

Wnioski. 1. Nasze wstępne doświadczenia operacyjne z zastosowaniem robota da Vinci w ginekologii onkologicznej wykazują brak powikłań operacyjnych, minimalną okołoperacyjną utratę krwi. 2. Przeciętny czas trwania zabiegu operacyjnego wyniósł 235 minut. 3. Przeciętny czas hospitalizacji po zabiegu wyniósł 23 godziny. 4. Powiodła się operacja u chorej masie ciała 115 kg. 5. 83-letnia chora onkologicznie opuściła szpital po 31 godzinach.

W030

Wyniki pierwszych w Polsce operacji gruczołu krokowego z użyciem robota chirurgicznego da Vinci

J. Sokołowski, M. Fiutowski, W. Witkiewicz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

Pierwsza operacja radykalnej prostatektomii robotowej odbyła się w Polsce, w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu, Ośrodku Badawczo-Rozwojowym, w dniu 17 grudnia 2010 r. Od tego czasu zespół urologiczno-chirurgiczny szpitala przeprowadził 27 takich procedur. Operacja wykonywana jest z dostępu przezotrzewnowego. O ile było to możliwe, wykonywano procedurę z oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych odpowiedzialnych za erekcję. Odstąpiono od tego standardu u czterech pacjentów, wyko-

nując jednostronne zaoszczędzenie pęczków u dwóch z nich (u których guz był wyraźnie badalny w badaniu DRE i niósł ryzyko naciekania torebki), u kolejnych dwóch zgłaszających brak wzwodów przed zabiegiem nie zastosowano procedury oszczędzającej. Zespolenie cewkowo-pęcherzowe wykonywano szwem ciągłym VLock. Cewnik Foley'a usuwano zazwyczaj w V dobie, poprzedzając czynność wykonaniem cystografii. W okresie śród- i pooperacyjnym obserwowano podobne powikłania jak w piśmiennictwie zagranicznym: najczęstszym wczesnym była nieszczelność zespolenia cewkowo-pęcherzowego (5 przypadków — 19% przypadków), krwawienie pooperacyjne wystąpiło u 3 pacjentów (1 wymagał reoperacji w czasie pierwotnej hospitalizacji), u 1 chorego wystąpiło krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (stwierdzone endoskopowo i leczone farmakologicznie — zachowawczo). Zanotowano 2 uszkodzenia ściany pęcherza moczowego (oba zaopatrzone w trakcie zasadniczej operacji), 1 zatrzymanie akcji serca w bezpośrednim okresie pooperacyjnym, po którym wykonano resuscytację z dobrym efektem. Z późnych powikłań obserwowano 1 osłabienie strumienia moczu w wyniku zwężenia cewki moczowej — leczone endoskopowo.

Wyniki te nieco odbiegają od podawanych w piśmiennictwie zagranicznym (szczególnie amerykańskim) jednak należy pamiętać, że jest to grupa kolejnych, początkowych operacji, które rozpoczęto po krótkim szkoleniu w ośrodkach w Aalst w Belgii i IRCAD w Strasburgu. Żadne z powikłań nie stanowiło bezpośredniego zakończenia życia, a jedynie 1 chory wymagał reoperacji naprawy zespolenia w trybie nagłym.

W031

Pierwsze polskie doświadczenia robotem da Vinci w chirurgii raka jelita grubego

W. Witkiewicz, M. Rząca, M. Zawadzki, R. Czarniecki, J. Turek, Z. Obuszko

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy we Wrocławiu

Wstęp. Techniki małoinwazyjne zrewolucjonizowały chirurgię w ostatnich dwóch dekadach a laparoscopia stała akceptowalnym standardem postępowania w leczeniu raka okrężnicy. Robot chirurgiczny jest jednym z najnowszych osiągnięć technologii stosowanym w chirurgii małoinwazyjnej. Pierwszy w Polsce robot da Vinci rozpoczął pracę w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu, Ośrodku Badawczo-Rozwojowym w grudniu 2010 a resekcje jelita grubego należą do najczęściej wykonywanych operacji robotowych.

Materiał i metoda. W okresie od stycznia 2011 r. do kwietnia 2012 r. wykonano 77 operacji robotowych, w tym 15 resekcji jelita grubego ze wskazań onkologicznych. Dane demograficzne pacjentów, wyniki śród- i pooperacyjne w tym po-

wikłania, były prospektywnie gromadzone w bazie danych oddziału chirurgii onkologicznej.

Wyniki. Wśród 17 resekcji jelita grubego wykonano 7 przednich resekcji odbytnicy, 2 brzuszno-krzyżowe amputacje odbytnicy (ASAR), 6 prawych hemikolektomii i 2 lewe hemikolektomie. W jednym przypadku wykonano konwersję do zabiegu otwartego z powodu zrostów po wcześniejszym zabiegu operacyjnym. Nie obserwowano ponadto istotnych powikłań śródoperacyjnych. Średnia utrata krwi wyniosła 140 ml, a średnia długość hospitalizacji 7,7 dni. W przebiegu pooperacyjnym u jednego pacjenta wystąpiła przedłużająca się niedrożność przewodu pokarmowego, która ustąpiła po leczeniu zachowawczym. W 14 przypadkach uzyskano resekcję R0. Dodatni margines chirurgiczny uzyskano u pacjenta z zaawansowanym rakiem odbytnicy (T4) po leczeniu neoadiuwantowym, u którego wykonano ASAR. Średnio w preparacie pooperacyjnym uzyskano 17 węzłów chłonnych (8–28).

Omówienie. Pomimo początkowej fazy krzywej uczenia zespołu chirurgicznego autorom udało się uzyskać satysfakcjonujące wyniki onkologiczne (radikalność resekcji, ilość węzłów chłonnych w preparacie) oraz akceptowalną ilość powikłań śród- i pooperacyjnych. Nasze wczesne doświadczenia z robotem da Vinci wskazują na dużą przydatność technologii robotowej w chirurgii raka jelita grubego.

W032

Resekcje wielonarządowe w miednicy mniejszej z asystą robota da Vinci

W. Witkiewicz, M. Rząca, M. Zawadzki, R. Czarnecki, J. Turek
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy we Wrocławiu

Wstęp. Resekcja odbytnicy wraz z sąsiadującymi narządami jest standardem postępowania w chirurgii onkologicznej w przypadku zajęcia tych narządów przez ciągłość i pozwala na uzyskanie przeżyć podobnych do tych, które uzyskuje się u pacjentów bez takiego nacieku. Resekcje takie w przypadku zaawansowanych guzów odbytnicy są operacjami technicznie trudnymi i rzadko wykonywanymi technikami małoinwazyjnymi.

Materiał i metoda. W okresie od stycznia 2011 do kwietnia 2012 w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym wykonano 17 resekcji jelita grubego ze wskazań onkologicznych, w tym 9 resekcji odbytnicy. U 2 pacjentek wykonano przednią resekcję odbytnicy z jednoczasowym usunięciem macicy z przydatkami.

Wyniki. U 2 pacjentek z zaawansowanym rakiem odbytnicy po leczeniu neoadiuwantowym wykonano robotową przednią resekcję odbytnicy z jednoczasowym usunięciem macicy z przydatkami. Średnia wieku pacjentek wynosiła 62 lata (49–75), średnie BMI wynosiło 32. Średni czas ope-

racji wyniósł 420 min. (360–480 min.), średnia utrata krwi 125 ml (100–150 ml), a długość hospitalizacji 7 dni (6–8 dni). Nie zaobserwowano istotnych powikłań śródoperacyjnych. W jednym przypadku wykonano ileostomię protekcyjną. U obu pacjentek obserwowano przejściowe nietrzymanie moczu we wczesnym okresie pooperacyjnym. W obu przypadkach uzyskano resekcję R0 ze średnią ilością 11 węzłów w preparacie.

Omówienie. Zastosowanie robota da Vinci umożliwia wykonanie złożonych operacji w miednicy mniejszej techniką małoinwazyjną w sposób bezpieczny a nade wszystko radykalny onkologicznie.

W033

O potrzebie rehabilitacji w onkologii

M. Woźniewski

Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Jeszcze do niedawna rehabilitacja nie była powszechnie stosowana w onkologii. Wynikało to ze złych wyników leczenia, przeświadczenia o zaburzeniach jako nieuniknionym koszcie leczenia nowotworów złośliwych oraz nieuzasadnionej obawy przed stosowaniem ćwiczeń fizycznych i czynników fizykalnych, które były przeciwwskazane u tych chorych. Mimo, że poglądy te nie wynikały z wiarygodnych badań naukowych, były powszechnie przyjmowane i akceptowane. Leczenie nowotworów złośliwych może być przyczyną groźnych dla zdrowia i życia powikłań oraz zaburzeń czynnościowych znacznie ograniczających samodzielność i niezależność chorych przyczyniając się do ich niepełnosprawności. Specyfika leczenia onkologicznego oraz znaczne ograniczenie aktywności fizycznej przez wiele miesięcy powoduje, że ryzyko zakrzepicy żyłnej jest 2–3 krotnie wyższe u tych chorych niż u chorych nie leczonych z powodu chorób nowotworowych. Wykazano także ścisły związek niskiej wydolności fizycznej, nie przekraczającej 50–60% wartości należnych maksymalnego poboru tlenu z dużą częstością pooperacyjnych powikłań chorych leczonych z powodu raka płuca, a także istotne obniżenie ryzyka pooperacyjnej śmiertelności chorych aktywnych fizycznie w okresie przedoperacyjnym. Dlatego w standardach przygotowania chorych do leczenia onkologicznego coraz częściej zalecane są pomiary aktywności i sprawności fizycznej. Poza tym około 50% chorych leczonych z powodu chorób nowotworowych wykazuje zaburzenia czynności układu oddechowego, które stanowią poważne ryzyko płucnych powikłań pooperacyjnych. Dlatego w przypadku natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej poniżej 80% wartości należnych wskazane jest wykonanie próby wysiłkowej. Następnym leczeniem nowotworów złośliwych jest obniżenie średnio o 50% aktywności i sprawności fizycznej, co prowadzi do uczucia zmęczenia występującego u 40 do

100% chorych. Średnia dzienna liczba kroków kobiet podczas chemioterapii z powodu raka piersi nie przekracza 60% zalecanej aktywności, co jest równoznaczne z niską aktywnością fizyczną, a ich przeciętna wydolność fizyczna po zakończeniu leczenia wynosi 4 METs. Chorzy po leczeniu raka płuca wykazują niską aktywność fizyczną średnio na poziomie 6500 kroków i 133 kcal wydatku energetycznego dziennie. Powoduje to, że 6 miesięcy po usunięciu płuca czynność ich układu oddechowego nie przekracza 60%, a wydolność fizyczna 80% wartości przedoperacyjnej.

Poważnym następstwem leczenia nowotworów złośliwych jest także obrzęk chłonny, który może być przyczyną groźnych dla zdrowia i życia powikłań, takich jak słoniowaczyna czy naczyńniakomięsak naczyń limfatycznych. Wynikają z tego nie tylko kosmetyczne, ale życiowe wskazania do rehabilitacji tych chorych. Leczenie farmakologiczne jest w tych przypadkach nieskuteczne, a chirurgiczne trudne do przeprowadzenia. Natomiast dzięki rehabilitacji można uzyskać średnio 50% redukcję obrzęku.

Udowodniono także istotny związek niskiej aktywności fizycznej ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego, piersi i prostaty. Ćwiczenia fizyczne zmniejszają ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe nawet o 50%, a nawrotu choroby nowotworowej i przedwczesnej śmierci o 26–50%. Z badań naukowych wynika także, że aktywność fizyczna jest niezależnym czynnikiem modulującym działanie innych czynników ryzyka choroby nowotworowej, jeżeli średni wydatek energetyczny podczas ich wykonywania wynosi co najmniej 1000 kcal tygodniowo lub 150–400 kcal dziennie. Powyższe fakty stanowią przekonujące dowody, że rehabilitacja w onkologii jest niezbędna w przygotowaniu chorych do leczenia, zapobieganiu powikłaniom i zaburzeniom czynnościowym, powrocie ich sprawności psychofizycznej oraz uzyskaniu samodzielności i niezależności, jak również zmniejszeniu ryzyka nawrotu choroby i przedwczesnej śmierci, nie powodując niepożądanych skutków związanych z jej stosowaniem.

W034

Zabiegi fizykalne w onkologii

P. Majcher

Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii Wydziału Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; Ośrodek Rehabilitacji, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie

Wstęp. W ostatnich latach w społeczeństwach na całym świecie obserwujemy bardzo duży wzrost zarówno wypadków, urazów narządu ruchu, jak i diagnozowania choroby nowotworowej. Znacząco wzrosła również ilość pacjentów ortopedycznych i po urazach narządu ruchu, u których współistnieje choroba nowotworowa.

Rozwój metod fizjoterapeutycznych oraz coraz większa indywidualizacja procesu terapeutycznego, umożliwiają sięganie fizjoterapeutom i lekarzom po coraz szerszy wachlarz technik i metod fizjoterapeutycznych u osób z chorobą nowotworową w trakcie leczenia i po jej zakończeniu.

Cel pracy. Autor analizuje dostępne piśmiennictwo polskie i zagraniczne oraz własne doświadczenia, celem przedstawienia nowego spojrzenia na kompleksową rehabilitację medyczną pacjentów mających schorzenia i urazy narządu ruchu przy współistniejącym wywiadzie onkologicznym.

Materiał i metoda. Przegląd aktualnych publikacji polskich i zagranicznych oraz własnych doświadczeń pokazujących nowe tendencje w rehabilitacji pacjentów po urazach, ze schorzeniami ortopedycznymi w trakcie aktywnej choroby nowotworowej jak i po jej wyleczeniu.

Wyniki. Pomimo małej ilości publikacji, zarówno polskich, jak i zagranicznych, prezentujących możliwości wykorzystania fizjoterapii w postępowaniu ze schorzeniami i urazami narządu ruchu u pacjentów ze współistniejącym wywiadem onkologicznym, pojawiają się coraz to nowe doniesienia o rozwoju różnych technik i metod fizjoterapeutycznych, które z powodzeniem możemy stosować u tych pacjentów.

Omówienie. Pomimo braku jednoznacznych procedur postępowania fizjoterapeutycznego z pacjentami po urazach i schorzeniach narządu ruchu, fizjoterapeuci mają coraz szerszy wachlarz możliwości wykorzystania nowych technik kompleksowego usprawniania również przy współistniejącej chorobie nowotworowej. W procesie terapeutycznym wymagana jest współpraca zespołu składającego się z lekarza rehabilitacji medycznej, fizjoterapeuty, ortopedy i traumatologa oraz onkologa klinicznego.

Wnioski. 1. Niezbędne jest rozpoczęcie wielośrodkowych badań nad wykorzystaniem technik i metod fizjoterapeutycznych u pacjentów z obrażeniami i schorzeniami narządu ruchu opartych na zasadach EBM. 2. Pomimo braku dowodów na działanie szkodliwe, jak i nieszkodliwe stosowanych technik i metod fizjoterapeutycznych u pacjentów onkologicznych ze schorzeniami i urazami narządu ruchu, wydaje się być uzasadnione ich stosowanie w celu poprawy jakości życia w trakcie choroby jak i po jej wyleczeniu. 3. Pacjenci onkologiczni ze schorzeniami i urazami narządu ruchu poddawani kompleksowej rehabilitacji, powinni być objęci stałą opieką lekarza onkologa w celu prowadzenia badań diagnostycznych i monitorowania choroby nowotworowej.

W035

Wykorzystanie terapii manualnej i osteopatii w rehabilitacji onkologicznej

S. Marszałek

Wydział Wychowania Fizycznego, Sportu i Rehabilitacji,
Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu, Oddział
Chirurgii Głowy i Szyi i Onkologii Laryngologicznej,
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

W wyniku leczenia operacyjnego oraz uzupełniającego (tj. radioterapii, radiochemioterapii, brachyterapii, chemioterapii) u chorych po leczeniu onkologicznym obserwuje się szereg zaburzeń funkcjonalnych w obrębie narządu ruchu, wynikających głównie z dysfunkcji tkanek miękkich, a polegających przede wszystkim na ograniczeniu ruchomości tkankowej i stawowej. Zaburzenia te w istotny sposób obniżają jakość życia pacjenta leczonego z powodu choroby nowotworowej. Szczególnie istotna jest poprawa utraconej ruchomości tkankowej w obrębie pola operacyjnego, gdzie często stwierdza się istotne zaburzenie ślizgów poszczególnych warstw tkanek. Ukierunkowana terapia manualna i osteopatia powinny umożliwić efektywne uruchomienie blizn i zrostów tkankowych powstałych po leczeniu operacyjnym i radioterapii.

Badania histologiczne wskazują, że powięź pokrywająca i otaczająca poszczególne struktury narządu ruchu ma pośredni i bezpośredni wpływ na jego funkcję. Jest ona ciągłym i nieprzerwanym układem, rozpostartym w ciele pomiędzy warstwami głębokimi (kości, ścięgna, więzadła oraz narządy wewnętrzne), a warstwą leżącą bezpośrednio pod skórą (powięź powierzchowna). Jednocześnie bezpośrednio uszkodzenie jej części (np. w rejonie piersiowym przy mastektomii) zaburza czynność układu powięziowego w innych rejonach ciała (tułów, kończyny, głowa i szyja). Zaburzenie jego funkcji może jednocześnie powodować często występujący u pacjentów onkologicznych ból mięśniowo-powięziowy. W przypadku wystąpienia wyżej opisanych zaburzeń w obrębie układu mięśniowo-powięziowo-więzadłowego u chorych po oraz w trakcie leczenia onkologicznego, należy zastosować szereg technik zmniejszających napięcie mięśniowo-powięziowe. Pośrednia oraz bezpośrednia terapia tkanek miękkich u chorych leczonych operacyjnie z powodu choroby nowotworowej powinna rozpocząć się niekiedy przed, a najczęściej wkrótce po zabiegu operacyjnym. Delikatne techniki rozluźniania mięśniowo-powięziowego warto stosować także podczas radioterapii, gdyż w trakcie jej stosowania dochodzi do włóknienia i do zaburzenia ślizgów tkankowych pomiędzy poszczególnymi warstwami tkanek w obrębie naświetlania. Obserwuje się często napięcie tkanek, ograniczenia ruchomości czy ból. Terapia manualna i osteopatia w onkologii powinna odbywać się przy zachowaniu zasady stopniowania trudności i odpowiedniego doboru siły oddziaływania poszczególnych technik.

Zaprezentowane w pracy techniki i metody manualne są wartościowym uzupełnieniem kompleksowej rehabilitacji chorych, leczonych z powodu nowotworów i w istotny sposób pomagają pacjentom przyspieszyć powrót do zdrowia oraz poprawić jakość życia. Zastosowanie manualnych i osteopatycznych technik rozluźniania układu mięśniowo-powięziowego pozwala normalizować zaburzone w wyniku leczenia dysfunkcje, a tym samym zniwelować uboczne skutki leczenia onkologicznego. Postępowanie to umożliwia jednocześnie zmniejszenie powstałych restrykcji tkankowych powodujących ból, parastezje, zaburzenia czucia, uczucie ściągania czy też ciasnoty tkankowej.

W036

Rehabilitacja chorych na raka piersi

H. Tchórzewska-Korba

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

Wstęp. Ponad 1% społeczeństwa polskiego żyje w trakcie lub po leczeniu choroby nowotworowej. Z tego 60 tysięcy kobiet z rozpoznaniem rakiem piersi. Zapewnienie odpowiedniej rehabilitacji dla tej grupy chorych ma ogromne znaczenie medyczne i społeczne. Celem tego procesu jest poprawa stanu psychofizycznego po leczeniu onkologicznym

Cel pracy. Celem pracy jest przedstawienie zasad procesu rehabilitacji chorych na raka piersi. Z jednej strony zastosowanie różnych metod z zakresu fizjoterapii w zależności od niekorzystnych, upośledzających sprawność fizyczną następstw tego leczenia np. zaburzenia postawy ciała, brak lub zniekształcenie piersi, objawy neurologiczne — neuropatie poplekowe po chemioterapii, zmiany skórne — zwłóknienia i teleangiektazje po radioterapii, zespół pomastektomijny, wtórny obrzęk limfatyczny kończyny strony operowanej. Z drugiej strony — zastosowanie metod psychoterapeutycznych w celu zmniejszenia stresu i zaburzeń w zakresie koherencji społecznej, która stanowi o sprawnym funkcjonowaniu jednostki w życiu społecznym danego środowiska. Należy zaznaczyć, że możliwość wieloletniego przeżycia po chorobie nowotworowej piersi nakłada na opiekę medyczną dostosowanie różnych metod rehabilitacji również z powodu schorzeń współistniejących wymagających usprawniania np. zmiany zwyrodnieniowe, stawowe czy zmiany neurologiczne.

Wnioski. Wszyscy chorzy leczeni z powodu nowotworów gruczołu piersiowego powinni mieć dostęp specjalistycznej opieki rehabilitacyjnej, która znacząco wpływa na zmniejszenie niekorzystnych skutków choroby i jej leczenia.

W037

Rehabilitacja chorych na raka płuca

M. Mraz

Katedra Fizjoterapii w Medycynie Zachowawczej i Zabiegowej, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Rak płuca jest najczęściej występującym w Polsce nowotworem złośliwym. Jest jednocześnie główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Chociaż przyczyn występowania tego nowotworu jest wiele, jako głównego sprawcę wymienia się zwykle nałóg palenia tytoniu. W ostatnich latach gwałtownie wzrasta zachorowalność na raka płuca wśród kobiet. Liczba zgonów z tego powodu jest niemal taka sama, jak ilość zgonów z powodu raka piersi. Najskuteczniejszym sposobem leczenia raka płuca pozostaje nadal chirurgicznie usunięcie zmian. Skuteczność tego leczenia zależy od wczesnego wykrycia nowotworu. Radio- i chemioterapia stanowią tu terapię uzupełniającą, stosowaną przed zabiegiem w celu zmniejszenia rozmiarów guza nowotworowego, czy po zabiegu jako element zwiększający wskaźnik przeżycia. W zależności od rozległości zmian resekcja taka może dotyczyć samej zmiany nowotworowej, części płuca, a w skrajnych przypadkach wiąże się z usunięciem całego płuca. Każda z tych operacji, wykonanych w znieczuleniu ogólnym, wiąże się z możliwością powstania powikłań we wczesnym okresie pooperacyjnym, a w późniejszym okresie może być przyczyną poważnej niepełnosprawności oddechowej. Częstość tych powikłań związana jest między innymi z wiekiem operowanych pacjentów i współistniejącymi chorobami. Leczenie uzupełniające, może nasilać zaburzenia czynności układu oddechowego, czy być przyczyną powikłań kardiologicznych. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań i poprawić ogólną wydolność chorego konieczne jest jak najwcześniejsze wdrożenie fizjoterapii. Powinna być ona realizowana na każdym etapie leczenia. Jej celem jest m.in. korekta przedoperacyjnych zaburzeń mechanizmu oddychania, zapobieganie powikłaniom pooperacyjnym, leczenie nieprawidłowości i zaburzeń powstałych w wyniku leczenia uzupełniającego, czy poprawa jakości życia w okresie terminalnym. Wiele uwagi należy poświęcić stanowi psychicznemu pacjenta. Element psychoterapeutyczny przewija się przez cały proces leczenia i jest niezbędnym elementem umożliwiającym skuteczne leczenie, a w tym fizjoterapię.

W038

Pooperacyjna radioterapia chorych na raka gruczołu krokowego

E. Senkus-Konefka

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Podstawową metodą miejscowego leczenia raka gruczołu krokowego jest, obok radykalnej radioterapii, zabieg operacyjny. U części chorych po radykalnej prostatektomii dochodzi jednak do nawrotów miejscowych. Ryzyko takiego niepowodzenia jest szczególnie wysokie w przypadku przejścia nowotworu poza torebkę gruczołu lub obecności nacieku nowotworowego w linii cięcia chirurgicznego. W grupie tej poprawę wyleczalności miejscowej można uzyskać dzięki zastosowaniu pooperacyjnej radioterapii. W badaniu z losowym doбором chorych przeprowadzonym przez South West Oncology Group wykazano również korzystny wpływ takiego leczenia na całkowity czas przeżycia. Alternatywą dla radioterapii pooperacyjnej u chorych bez cech przetrwałego nowotworu (wyrażonego zwykle „oznaczalnym” stężeniem PSA) jest ich ścisła obserwacja z wczesną radioterapią ratującą w momencie ujawnienia się wznowy. Strategia ta pozwala na uniknięcie „niepotrzebnej” radioterapii u części chorych, u których nigdy nie doszło do nawrotu miejscowego lub u których wcześniej pojawiają się przerzuty odległe. Postępowanie takie związane jest jednak z ryzykiem obniżenia prawdopodobieństwa wyleczenia miejscowego. Nie jest znana rola hormonoterapii u chorych poddawanych pooperacyjnej radioterapii. Zagadnienie to jest obecnie przedmiotem badań klinicznych. W przedstawionych w ostatnich latach wstępnych wynikach badania oceniającego rolę leczenia skojarzonego z udziałem bicalutamidu u chorych poddawanych ratującej radioterapii z powodu przetrwałego „oznaczalnego” stężenia PSA lub wznowy biochemicznej wykazano znaczącą poprawę wyników w grupie leczonej metodą skojarzoną. Dzięki zachodzącemu w ostatnich latach postępowi technologicznemu w radioterapii leczenie to jest obecnie obciążone znacząco niższym ryzykiem działań niepożądanych, niż miało to miejsce w przeszłości; nadal jednak u części chorych obserwowane są powikłania, przede wszystkim ze strony pęcherza moczowego i odbytnicy, istotnie wpływające na jakość ich życia. Radioterapia ponadto zaburza proces powrotu funkcji trzymania moczu po radykalnej prostatektomii. Ze względu na kumulujące się u chorych leczonych metodą skojarzoną powikłania zabiegu operacyjnego i uzupełniającej radioterapii zasadna wydaje się taka kwalifikacja chorych do leczenia miejscowego, aby uniknąć konieczności kojarzenia obu tych metod. W ostatnich latach, w związku z rozwojem technik chirurgicznych, obserwuje się tendencję do kwalifikowania do leczenia operacyjnego chorych z bardziej zaawansowanymi miejscowo nowotworami, u których prawdopodobieństwo

stwo konieczności zastosowania pooperacyjnej radioterapii jest wysokie. Wyrazem takiej filozofii są ostatnie zalecenia European Association of Urology, dopuszczające leczenie operacyjne u chorych w stadium T3 i w wybranych przypadkach T4. W tej sytuacji wypracowanie wspólnej strategii postępowania i współpraca urologiczno-onkologiczna na wszystkich etapach postępowania terapeutycznego jest niezbędna dla optymalizacji wyników leczenia, mierzonych zarówno prawdopodobieństwem wyleczenia nowotworu, jak i jakością życia chorych.

W039

Skojarzenie radioterapii z leczeniem ukierunkowanym molekularnie w raku głowy i szyi

A. Kawecki

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Celem prezentacji jest przedstawienie współczesnych możliwości i perspektyw kojarzenia radioterapii i leczenia systemowego u chorych na miejscowo zaawansowane, płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi (*squamous cell head and neck cancer* — SCHNC). Od ponad dekady standardowym leczeniem chorych na zaawansowane SCHNC jest jednoczesna chemioradioterapia (CTRT) oparta na cisplatinie. Wyższość CTRT nad wyłącznym napromienianiem (RT) oparta jest na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności, pochodzących z kilkunastu badań III fazy (poprawa przeżycia o 7–25%) oraz ich kilku niezależnych metaanaliz (poprawa przeżycia o 7–13%). Z drugiej strony, CTRT wiąże się z nasilonymi wczesnymi i późnymi działaniami niepożądanymi, a wyniki leczenia u chorych z niekorzystną charakterystyką (T4 i/lub N2-3) pozostają niezadowolające. Z tego powodu w ciągu ostatniej dekady przeprowadzono szereg badań dotyczących nowych strategii postępowania, potencjalnie cechujących się wyższą skutecznością i/lub mniejszą toksycznością. Pierwsza z badanych strategii polega na intensyfikacji leczenia przez poprzedzenie CTRT indukcyjną chemioterapią (CT). Wczesne badania przyniosły zachęcające wyniki, przy czym wykazano, że dodanie do standardowej CT PF docetakselu skutkuje spektakularnie znamiennej poprawą przeżycia. Druga strategia opiera się na kojarzeniu RT/CTRT z leczeniem ukierunkowanym molekularnie. Wykazano, że dodanie cetuksymabu (przeciwciało hamujące aktywność receptora naskórkowego czynnika wzrostu — EGFR) do RT znamienne poprawia przeżycia w porównaniu do wyłącznej RT. Te zachęcające dane stanowiły podstawę licznych badań III fazy porównujących nowe strategię z wyłączną CTRT. Niestety, dotychczas ogłoszone wyniki nie potwierdziły ich wyższej skuteczności. W badaniu RTOG 0522 nie wykazano poprawy przeżycia po skojarzeniu

CTRT z cetuksymabem w porównaniu do wyłącznej CTRT, a dodatkowo schemat eksperymentalny skutkował nasileniem wczesnej toksyczności. Co więcej, badanie CONCERT-1, porównujące CTRT kojarzoną z panitumumabem (inne przeciwciało interferujące z EGFR) i wyłączną CTRT także nie wykazało zysku terapeutycznego z zastosowanie nowego schematu. Podobnie kilka badań (DeCIDE, PARADIGM) porównujących ICT w skojarzeniu z CTRT oraz wyłączną CTRT nie wykazało poprawy przeżycia przy odnotowanym nasileniu wczesnej toksyczności. Tak więc w roku 2012 granicę możliwości terapeutycznych u chorych na miejscowo zaawansowane SCHNC nadal wyznacza wyłączna CTRT. Nadzieje na postęp wiążą się z indywidualizacją doboru leczenia zależnie od charakterystyki SCHNC i chorego. W dużej mierze dotyczy to uwzględnienia w wyborze postępowania koincydencji SCHNC z infekcją HPV. Udowodniono, że rokowanie u chorych na HPV-zależne SCHNC jest znamienne lepsze i fakt ten powinien implikować wybór mniej intensywnego leczenia. Co więcej, istnieją przesłanki, iż skuteczność RT w skojarzeniu z cetuksymabem jest w odniesieniu do raka tego typu wyższa niż w przypadku innych SCHNC. Badania mające na celu optymalizację leczenia chorych na HPV-zależne SCHNC są w toku. Ważne wydaje się też opracowanie szerszej charakterystyki molekularnej SCHNC, umożliwiającej indywidualny dobór postępowania z uwzględnieniem wszystkich dostępnych metod. Niewątpliwie celowe jest też kontynuowanie badań nad optymalizacją leczenia ukierunkowanego, przykładowo z wykorzystaniem leków oddziałujących na więcej niż jeden punkt uchwytu, takich jak BIBW2992 czy lapatynib. Wstępne wyniki są zachęcające.

W040

Wysokodawkowa radioterapia i chemioterapia wspomagana transplantacją

S. Giebel

Klinika Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii —
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach

Czynnikiem ograniczającym możliwości skutecznego systemowego leczenia wielu nowotworów jest toksyczność radioterapii i chemioterapii wobec szpiku. Transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych jest metodą, która pozwala ominąć ten problem.

W wariacie autologicznym odpowiednio wcześniej pobiera się własne komórki pacjenta. Można to robić w warunkach znieczulenia ogólnego bezpośrednio ze szpiku, bądź po uprzedniej stymulacji chemioterapią i czynnikami wzrostu granulocytów — drogą leukaferazy. Ten drugi sposób, a więc pobieranie komórek z krwi obwodowej, jest obecnie dominujący. Komórki macierzyste poddaje się krioprezervacji. W takich warunkach mogą być przechowywane dowolnie długo. Umożliwia to zastosowanie u chorego terapii wyso-

kodawkowej z intencją radykalnego zniszczenia nowotworu. Po jej zakończeniu komórki macierzyste zostają oddane w formie infuzji dożylniej. Czas potrzebny do odnowy hematopoezy to około 14 dni. Autotransplantacje są stosowane głównie w leczeniu nowotworów układu chłonnego, jak szpiczak plazmocytowy, chłoniak Hodgkina i chłoniaki nieziarnicze. W indywidualnych wskazaniach dotyczy to również chorych na nowotwory lite, a zwłaszcza nowotwory z komórek zarodkowych. Związane z zabiegiem ryzyko śmiertelnych powikłań nie przekracza współcześnie 2%. Znacznie większe jest ryzyko progresji nowotworu. Warunkiem powodzenia jest mała masa guza w momencie kolekcji komórek krwiotwórczych i zachowana chemio/radiowrażliwość.

W przypadku transplantacji allogenicznych dawcą jest identyczne w zakresie HLA rodzeństwo lub odpowiednio dobrany dawca niespokrewniony. Skuteczność takich zabiegów jest większa, ze względu na brak ryzyka zanieczyszczenia materiału przeszczepowego komórkami nowotworowymi oraz towarzyszący efekt immunologiczny zwany reakcją przeszczep-przeciw-nowotworowi. Niestety, większe jest tu ryzyko śmiertelnych powikłań, głównie wynikających z alloreaktywności komórek dawcy wobec organizmu biorcy (choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi) oraz długotrwałej odnowy odporności swoistej. Zabiegi te wykonuje się u chorych na białaczkę oraz u pacjentów z chłoniakami np. po niepowodzeniu transplantacji autologicznej.

Przygotowanie do transplantacji może polegać na zastosowaniu megadawek chemioterapii, bądź napromienianiu całego ciała (TBI), zazwyczaj w skojarzeniu chemioterapią, przy czym wybór konkretnego protokołu zależy od rodzaju oraz stopnia zaawansowania choroby, a także od stanu biologicznego pacjenta. Za górną granicę wieku przyjmuje się umownie 65 lat dla transplantacji autologicznych i 55 lat dla allogenicznych. W toku są badania kliniczne dotyczące zastosowania nowych, mniej toksycznych metod przygotowania, np. napromieniania ograniczonego do szpiku kostnego zamiast TBI.

W041

Skójarzone leczenie chorych na raka odbytnicy

K. Bujko

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

Badania z randomizacją wykazały przewagę radioterapii przedoperacyjnej nad pooperacyjną. W porównaniu z napromienianiem pooperacyjnym, napromienianie przedoperacyjne zapewnia większą skuteczność miejscową, a także mniejszą toksyczność zarówno wczesną, jak i późną, głównie ze strony jelita cienkiego.

Po wprowadzeniu techniki całkowitego wycięcia mezorektum, wskazania do przedoperacyjnej radioterapii są przedmiotem licznych kontrowersji ze względu na mniejsze niż uprzednio ryzyko wystąpienia nawrotu miejscowego. Wyniki dużych badań z randomizacją z zastosowaniem tej techniki wykazały, że napromienianie przedoperacyjne w porównaniu z samą chirurgią zmniejsza odsetek nawrotów miejscowych o połowę, z około 10–11% na 4–6% ale bez poprawy przeżyć odległych. Powstaje zatem zasadne pytanie, czy dla korzyści odnoszonych zaledwie przez około 5% chorych, warto narażać na powikłania popromienne wszystkich pozostałych. Powikłania te mogą mieć niekorzystny wpływ na jakość życia. Na przykład, napromienianie nasila zespół resekcji przedniej, czyli nietrzymanie stolca, naglące parcia i częste oddawanie stolca. Ponadto, napromienianie nieznacznie zwiększa odsetek zgonów z przyczyn nienowotworowych, głównie ze względu na indukowanie nowotworów popromiennych. Z powyższych powodów, wskazania do napromieniania przedoperacyjnego są ograniczane oraz są przedmiotem różnych opinii. Niektórzy autorzy uważają, że napromienianie przedoperacyjne jest wskazane jedynie u chorych, u których guz dochodzi lub przekracza powięź mezorektum. Inni rozszerzają wskazania na chorych, u których guz nacieka mezorektum na głębokości powyżej 5 mm. Jeszcze inni uważają, że napromienianie jest wskazane u wszystkich chorych z objawami naciekania mezorektum, czyli z rakiem o zaawansowaniu klinicznym T3. Ci ostatni autorzy na poparcie swojego stanowiska przytaczają dane wskazujące, że odsetek nawrotów miejscowych w skali całej populacji u chorych z guzem o zaawansowaniu pT3 wynosi aż 20%, czyli jest wyższy, niż obserwowany w ośrodkach wyspecjalizowanych. Ponadto wykazano, że napromienianie przedoperacyjne poprawia przeżycia związane z nawrotem raka oraz przeżycia całkowite w podgrupie chorych z nisko umiejscowionym guzem oraz w podgrupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych.

Powyższe dane wskazują, że zmniejszenie toksyczności napromieniania może zwiększyć rachunek zysków i strat na korzyść radioterapii. Dwa duże badania analizujące lokalizację nawrotów miejscowych wskazują, że niemal wszystkie z nich znajdują się dolnej części miednicy poniżej poziomu S2/S3. Tak więc, możliwe jest zmniejszenie obszaru napromieniania do tkanek poniżej tego poziomu. Drugim ze sposobów zmniejszenia toksyczności radioterapii jest wyłączenie z obszaru napromieniania zwieraczy odbytu, jeżeli nie są one zajęte przez raka oraz skóry krocza. Postępowanie to zmniejsza niekorzystny wpływ napromieniania na czynność zwieraczy w przypadku wykonania resekcji przedniej lub na gojenie rany krocza w przypadku wykonania amputacji brzuszno-krzyżowej.

Istnieją dwa standardy napromieniania przedoperacyjnego u chorych z guzem resekcyjnym: napromienianie pięcioma frakcjami po 5 Gy z operacją wykonaną 1–3 dni po napro-

mienianiu lub 5-tygodniowa radioterapia skojarzona z jednoczasową chemioterapią (FU z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną) dawką całkowitą 50,0–50,4 Gy podaną we frakcjach po 1,8 lub 2,0 Gy i z operacją odroczoną około 6 tygodni po zakończeniu napromieniania. Oba sposoby leczenia zapewniają podobną skuteczność onkologiczną. W Polsce chętniej stosowane jest napromienianie według schematu 5x5 Gy ze względu na mniejszą wczesną toksyczność.

W042

Diagnostyka i monitorowanie chorób nowotworowych z wykorzystaniem FDG-PET/CT

L. Królicki, J. Kunikowska, J. Mączewska, K. Fronczewska
Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

PET/CT jest obecnie jedną z podstawowych metod diagnostycznych w onkologii. Jest stosowana przede wszystkim w ocenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Coraz więcej danych wskazuje jednak, że może być przydatna w monitorowaniu leczenia.

Podstawowym radiofarmaceutyką stosowaną w badaniach PET jest 18FDG — analog glukozy. Glukoza jest głównym substratem przemian metabolicznych w zmianach nowotworowych (zjawisko Warburga). Zjawisko Warburga nie występuje jednak we wszystkich typach nowotworów. Dlatego badanie 18FDG-PET jest rekomendowane w diagnostyce wybranej grupy zmian nowotworowych.

Nowym kierunkiem badań jest zastosowanie tej techniki w monitorowaniu leczenia. Wiąże się to z obecnym sposobem leczenia: leczenie operacyjne jest obecnie jedną z form postępowania, obok radio- i chemioterapii. Wybór zależy od stopnia zaawansowania choroby. Z tego względu badania obrazowe odgrywają istotną rolę praktyczną. Szereg prac wskazuje, że PET/CT charakteryzuje się znacznie większą skutecznością diagnostyczną w ocenie efektów leczenia niż TK czy MRI, zarówno w diagnostyce wznowy choroby nowotworowej, jak i pozostałej, aktywnej części guza. Wynika to z szeregu czynników:

1. 18FDG pozwala na lepszą ocenę właściwości biologicznych nowotworów w porównaniu do innych znaczników stosowanych w klasycznych technikach medycyny nuklearnej, a także w porównaniu do kontrastów radiologicznych. Stopień gromadzenia 18FDG w ognisku chorobowym jest proporcjonalny do liczby aktywnych biologicznie komórek nowotworowych.
2. Zmiana objętości guza oceniana na podstawie innych metod obrazowych jest obserwowana stosunkowo późno. Zmniejszenie objętości żywej części guza nie koreluje jednoznacznie ze zmniejszeniem objętości zmiany nowotworowej widocznej w badaniach TK czy MRI.

3. Nowe leki cytostatyczne i antyangiogenetyczne prowadzą przede wszystkim do stabilizacji choroby, a nie jej wyleczenia. Stąd też ocena objętości guza nie jest parametrem pozwalającym na ocenę efektów leczenia
4. Ocena obrazów PET pozwala na odróżnienie aktywnej biologicznie części guza od zmian pooperacyjnych, czy po-radioterapeutycznych.
5. Możliwość oceny ilościowej czy pół-ilościowej (SUV) gromadzenia 18FDG w zmianie nowotworowej pozwala na bezpośrednią ocenę stopnia przemian metabolicznych wynikających z działania leków.

Metoda ta nie jest jednak pozbawiona ograniczeń: chemioterapia, a zwłaszcza radioterapia prowadzi do odczynu zapalnego i migracji makrofagów, dla których glukoza jest również podstawowym produktem przemian metabolicznych. Z tego względu opracowano odpowiednie protokoły badań. Podstawowym czynnikiem jest czas badania po zastosowanej terapii. Czas ten zależy od sposobu leczenia. Celem określenia, czy wybrana forma chemioterapii może okazać się skuteczna, badanie kontrolne należy wykonać bezpośrednio przed 2 lub 3 cyklem leczenia.

Celem oceny, czy leczenie chemiczne okazało się skuteczne, badanie należy wykonać 4–6 tygodni po zakończeniu leczenia.

Celem określenia, czy radioterapia okazała się skuteczna, badanie należy wykonać dopiero 3–4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Badanie PET/CT w monitorowaniu leczenia jest obecnie polecane przede wszystkim u chorych na chłoniaki. Znajduje jednak zastosowanie również w innych schorzeniach nowotworowych. Monitorowanie przebiegu leczenia z zastosowaniem techniki PET/CT jest jednym z głównych zagadnień w diagnostyce obrazowej w onkologii. Dotychczasowe obserwacje były podstawą do opracowania nowej skali w monitorowaniu leczenia. Obecnie obowiązujące kryteria RECIST należy uzupełnić o kryteria PERCIST — oparte na badaniu FDG-PET.

W043

Rola PET-KT w operacyjnym leczeniu raka żołądka i jelita grubego

W. Zegarski

Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT) znajduje zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu wielu nowotworów złośliwych. Przedmiotem wykładu jest pokazanie możliwości wykorzystania tej nowoczesnej diagnostyki w planowaniu leczenia raka jelita grubego i poszukiwaniu wznowy w trakcie monitorowania chorych. Oddzielnym zagadnieniem omawianym w prezentacji jest przedstawie-

nie oceny przydatności znacznika FLT — fluorotymidyny w ocenie stopnia zaawansowania i kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego z rakiem żołądka.

W grupie 45 chorych leczonych z powodu wznowy i/lub przerzutów nowotworowych wykazano wysoką skuteczność obrazowania zmian w obrazie PET-CT i właściwą kwalifikację chorych do leczenia operacyjnego wznowy miejscowej lub przerzutów nowotworowych do wątroby i płuc. Wykazano, że 79% chorych zostało właściwie zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, a jedynie 21% chorych miało wykonaną niepotrzebnie laparotomię. W porównywalnej grupie chorych operowanych z powodu wznowy i/lub przerzutów do narządów odległych kwalifikowanych na podstawie innych badań obrazowych KT, NMR, USG wskaźnik laparotomii — niepotrzebnych operacji był na poziomie blisko 50%. Dzięki temu badaniu uniknięto niepotrzebnych powikłań, które w tej grupie chorych po laparotomiach zdarzają się często i nie obniżano niepotrzebnie jakości życia chorych w trakcie leczenia choroby nowotworowej.

W grupie 50 chorych wykonano badanie FLT-PET-CT. Pozwoliło to właściwie zakwalifikować chorych do leczenia operacyjnego. U 37 chorych wykonano całkowite wycięcie żołądka z limfadenektomią D2. Spośród 13 chorych, 10 skierowano na leczenie paliatywne, a 3 skierowano do leczenia indukcyjnego. Badanie FLT-PET-CT potwierdziło obecność guza pierwotnego u wszystkich chorych. Badanie FLT-PET-CT również skutecznie pokazało wychwyty znacznika w węzłach chłonnych, co pozwoliło na zmianę zakresu usuwanych węzłów chłonnych.

Badanie PET ułatwia podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych, pozwala zmniejszyć liczbę niepotrzebnych laparotomii, tym samym umożliwiając rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii z rozsiewem choroby lub wcześniejsze rozpoczęcie leczenia indukcyjnego u chorych ze znacznym zaawansowaniem lokoregionalnym.

W044

Rola PET w diagnostyce onkologicznej

B. Małkowski

Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

W prezentacji zostaną przedstawione postępy w zastosowaniu pozytonowej tomografii emisyjnej — PET w praktyce klinicznej. W pierwszej części przedstawione zostaną zastosowania PET/CT w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorób nowotworowych. Uwzględnione zostaną najnowsze doniesienia z zakresu nowotworów mózgu, głowy i szyi, przewodu pokarmowego, płuc, gruczołu krokowego i chłoniaków. W dalszej części przedstawione zostaną postępy w technice PET. Wyjaśnione będą techniczne założenia tej techniki i w tym perspektywy zastosowań w praktyce kli-

nicznej. W trzeciej części zaprezentowane będą inne niż [¹⁸F] fluoro-deoxyglukoza — FDG znaczniki i ich zastosowanie w praktyce klinicznej. Dokonany zostanie przegląd znaczników opartych zarówno o fluor ¹⁸F jak i o węgiel ¹¹C.

W045

Rola PET-TK w planowaniu radioterapii

R. Suwiński

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Pozytronowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (PET-TK) jest nowym narzędziem diagnostycznym coraz powszechniej wykorzystywanym w onkologii dla oceny anatomicznej i funkcjonalnej pierwotnego guza nowotworowego i ognisk przerzutowych. Wprowadzenia badania PET-TK do radioterapii uważane jest za istotny postęp. Nowoczesne planowanie leczenia promieniami wykorzystuje bowiem dla precyzyjnego zdefiniowania obszaru tarczowego trójwymiarowe obrazy uzyskane podczas badań TK i MR, badanie PET stanowi ich istotne uzupełnienie. W planowaniu radioterapii, podobnie jak w diagnostyce, wykorzystywana jest najczęściej jako znacznik fluorodeoksyglukoza (FDG), analog glukozy wyznakowany przez izotop ¹⁸F. W prezentacji przedstawione zostaną przykłady trójwymiarowego planowania radioterapii u wybranych chorych na raka płuca, raka przetyku, szyjki macicy oraz raki płaskonabłonkowe regionu głowy i szyi. Planowanie radioterapii z wykorzystaniem PET-TK jest szczególnie przydatne w ośrodkach, które dysponują możliwością prowadzenia napromieniania z modulacją intensywności wiązki (IMRT). W tym przypadku precyzyjne przestrzenne wyznaczenie obszarów tarczowych, w tym również przerzutowo zajętych węzłów chłonnych nabiera szczególnego znaczenia. Wskaźnik wychwyty SUV (*Standardized Uptake Value*) może być wykorzystany jako czynnik prognostyczny i predykcyjny w radioterapii. Jednym z najczęstszych praktycznych wykorzystania PET-TK jest ocena efektu leczenia promieniami, w tym różnicowanie zwłóknień popromiennych i wznowy bądź guza i niedodmy. Rozwojowym zagadnieniem jest kwestia wprowadzenia nowych znaczników umożliwiających obrazowanie obszarów hypoksji, proliferacji, apoptozy i angiogenezy, tj. fragmentów guza nowotworowego, których komórki są szczególnie odporne na stosowane leczenie cytotoksyczne. Stwarza to możliwość planowania radioterapii z tzw. *dose painting* tj. eskalacji dawki w obszarach cechujących się potencjalną promienioopornością i deeskalacji w obszarach potencjalnie wrażliwych.

W046

Mapowanie układu chłonnego w chorobach nowotworowych

P. Pluta

Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Biopsja węzła chłonnego wartowniczego należy do standardów postępowania u chorych na raka piersi i czerniaka skóry. Celem wykładu jest przedstawienie wyników najważniejszych badań klinicznych dotyczących biopsji węzła wartowniczego w tych jednostkach chorobowych opublikowanych w 2011 i 2012 roku. W podsumowaniu przedstawione zostaną propozycje algorytmów postępowania, obejmujące zarówno wskazania do biopsji węzła wartowniczego jak i dalsze postępowanie w przypadku stwierdzenia przerzutów w mapowanym układzie chłonnym.

Ponadto przedstawiony zostanie stan wiedzy dotyczący zastosowania biopsji węzła wartowniczego w innych jednostkach chorobowych, w tym w rakach skóry, nowotworach przewodu pokarmowego i narządu rodowego.

W047

Zastosowanie zieleni indocjaninowej w mapowaniu układu chłonnego

D. Murawa

I Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Od czasu kiedy w 2005 roku Kitai po raz pierwszy użył zieleni indocjaninowej (ICG) do śródoperacyjnej oceny układu chłonnego w raku piersi przy użyciu kamery wykorzystującej światło podczerwone, coraz większe zainteresowanie budzi użycie tej nowej techniki wizualizacji układu chłonnego. W bazie Medline można znaleźć ponad 6000 doniesień na temat zastosowania zieleni indocjaninowej w medycynie, natomiast zaledwie kilkadziesiąt na temat mapowania układu chłonnego w raku piersi. ICG jest od lat bezpiecznie stosowanym środkiem w różnych dziedzinach medycyny. Ten związek dzięki właściwościom fluorescencyjnym może zmienić nasze spostrzeganie i diagnostykę układu chłonnego. Pozwala nie tylko na śródoperacyjną ocenę węzła wartowniczego, ale także na uwidocznienie dróg chłonnych. Obecnie ICG jest używane do mapowania układu chłonnego w raku piersi, czerniaku skóry, raku jelita grubego, przełyku, żołądka, płuc, odbytu. Dodatkowo ICG jest także używane do mapowania i określenia zaawansowania obrzęku chłonnego. Trwają badania nad pełniejszym klinicznym zastosowaniem tego związku w onkologii. Nadal mamy do czynienia z pewnymi ograniczeniami tej metody takimi, jak: praca na bloku operacyjnym w warunkach zaciemnienia (eliminacja światła widzialnego), mała średnica cząstecz-

ki i łatwość przepływania do kolejnych stacji węzłowych, niewielka penetracja właściwości fluorescencyjnych przez tkankę tłuszczową (czułość dostępnych komercyjnie kamer). Istotnymi zaletami jest brak promieniowania radioaktywnego, niższe koszty w porównaniu z rutynowo stosowanym radiokoloidem technetu, czy też łatwość użytkowania tej techniki. Mimo wczesnego etapu badań nad tą techniką wizualizacji układu chłonnego wydaje się że niesie ona za sobą wiele nadziei na lepsze poznanie funkcji, fizjologii i patologii układu chłonnego.

W048

Śródoperacyjna ocena węzła wartownika

W. Biernat

Katedra Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Technika wyszukiwania węzła wartownika (*sentinel lymph node*) ma na celu określenie najbliższego węzła chłonnego, do którego spływa chłonka z obszaru w jakim rozwija się nowotwór. Morfologiczna analiza zajęcia tego węzła przez nowotwór stanowi istotny element oceny dokładnego stopnia zaawansowania (*staging*) różnych guzów litych (rak piersi, szyjki macicy, sromu, płuca, czerniak, itp.). Może ona dodatkowo stanowić uzupełnienie postępowania diagnostycznego w nowotworach, których biologia jest trudna do ustalenia w badaniu histopatologicznym (np. *melanocytic tumor of unknown malignant potential*). Istotnym, lecz kontrowersyjnym zagadnieniem jest możliwość wykorzystania tej metody w trakcie trwania zabiegu operacyjnego. Przedstawione zostaną możliwości wykorzystania oraz ograniczenia tej metody.

W049

Biologia systemów — nowe wyzwanie dla badań nad rakiem

M. Chorąży

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Mutacja somatyczna jako przyczyna powstawania raka była w ostatnich kilkadziesiąt latach wiodącą hipotezą. Zakładano, że rak powstaje wskutek gromadzenia mutacji w komórce somatycznej, zwłaszcza w genach związanych z cyklem komórkowym, proliferacją i przenoszeniem sygnałów. Sporządzono bazy danych obejmujące tysiące mutacji w tysiącach genów związanych z neogenezą. Tymczasem z badań wyłania się obraz coraz bardziej złożony. Proces neogenezy jest zjawiskiem wieloczynnikowym, wynikiem mutacji w wielu genach i zaburzeń w skomplikowanych sieciach interakcji makrocząsteczek komórkowych. Funkcje biologiczne nie mogą być przypisane indywidualnym

cząsteczkom ani prostym, liniowym procesom działającym na szlaku genotyp-fenotyp. Istotą zjawisk biologicznych nie jest cząsteczka, lecz interakcje między cząsteczkami, które tworzą komórkowe, niezwykle złożone, dynamiczne układy, systemy (sieci) i ich substruktury (moduły, pętle regulacyjne). Procesy biegnące w tych systemach podlegają złożonym algorytmom, w których finalny wynik zależy od interakcji wielkiej liczby cząsteczek (genów, białek), których aktywność często nie jest koherentna lecz przeciwstawna. Systemy te funkcjonują w warunkach wielu zmiennych, często nieuchwytnych i jeszcze nieznanymi, istniejących wewnątrz komórki jak również działających ze strony środowiska (cywilizacja, sposób żywienia, warunki socjalne, kontekst kulturowy). Badaniem struktury i zachowania oraz poszukiwaniem prawidłowości rządzących takimi układami zajmuje się biologia systemów, która wszechstronnie scala dane doświadczalne i kliniczne z symulacją i modelowaniem matematycznym. Biologia systemów dąży do zrozumienia, jak działa system w całości, uwzględniając złożoną, hierarchiczną organizację organizmów żywych i ich zachowanie w środowisku, zjawiska samoorganizacji, emergencji i relacji przyczyna-skutek, oddziaływania międzykomórkowe itd. Jej składowymi częściami są genomika, proteomika, metabolomika, epigenetyka, układy regulacyjne. Biologia systemów posiada jeszcze skromny, choć stale rosnący zestaw narzędzi badawczych (dwuwymiarowa elektroforeza, spektrometria masowa z jej odmianami, automatyczne zestawy do hybrydyzacji białko-białko, rozmaite odmiany technik macierzowych, metody wizualizacji pojedynczych cząsteczek białkowych), ale niezbędny warsztat informatyczny, matematyczny i modelowanie komputerowe są w pełnym rozkwicie. Powstało już wiele ośrodków badawczych zajmujących tym nowym działem biologii. W procesie neogenezy zachodzą zaburzenia w strukturze i funkcji systemów (sieci), przeto raka można traktować jako chorobę systemów biologicznych. Przykłady takich zaburzeń sieci będą przytoczone w referacie.

W050

Udział międzykomórkowych szlaków sygnałowych, wolnych rodników i microRNA w odpowiedzi komórek na promieniowanie jonizujące

J. Rzeszowska-Wolny

Centrum Biotechnologii, Politechnika Śląska w Gliwicach

Promieniowanie jonizujące jest wszechobecnym czynnikiem występującym w środowisku (pierwiastki promieniotwórcze, promieniowanie kosmiczne) jest też powszechnie używane w radiodiagnostyce i w większych dawkach w radioterapii. Populacje żywych komórek ekspozowane na działanie promieniowania jonizującego, w zależności

od dawki, wykazują obecność podwyższonego poziomu uszkodzeń DNA, niestabilność genetyczną większy odsetek komórek obumierających na drodze apoptozy i nekrozy, zmienia się także w nich profil ekspresji genów. Kokultuwując komórki napromienione z nienapromienionymi można zaobserwować, że w tych ostatnich pojawiają się bardzo podobne zmiany — zjawisko nazwane „efektem świadka” (*bystander effect*, przegląd m.in. Rzeszowska-Wolny i wsp. 2009). Badanie zdarzeń molekularnych w sąsiadujących ze sobą komórkach napromienionych i nienapromienionych wykazują, że komórki te komunikują się wzajemnie ze sobą, a głównym czynnikiem pośredniczącym w tej komunikacji są reaktywne formy tlenu. Wyniki takiej komunikacji są różne i zależą od typu sąsiadujących komórek. Napromienione komórki czerniaka wpływając na sąsiadujące z nimi takie same komórki lub fibroblasty i indukują w nich podwyższony poziom reaktywnych form tlenu i uszkodzenia DNA. Obecność nienapromienionych fibroblastów w sąsiedztwie napromienionych komórek czerniaka ma efekt ochronny, mniejszy odsetek napromienionych komórek umiera na drodze apoptozy, a poziom reaktywnych form tlenu jest w nich niższy, niż w komórkach napromienionych hodowanych samodzielnie (Widel i wsp. 2012). Komórki napromienione i ich nienapromienieni sąsiedzi wykazują także podobne zmiany profilu ekspresji genów (Rzeszowska-Wolny i wsp. 2009, Herok i wsp. 2010). Analiza sekwencji nukleotydowych transkryptów wykazujących wzrost lub spadek poziomu po ekspozycji na promieniowanie wykazuje, że grupy te różnią się strukturą, głównie ilością motywów wiążących microRNA. Działanie microRNA w regulacji ekspresji genów polega na jego wiązaniu do komplementarnych miejsc w transkryptach kodujących białko, co prowadzi do destrukcji mRNA lub blokowania jego translacji. Powodowane ekspozycją komórek na promieniowanie zmiany poziomu reaktywnych form tlenu korelują ze zmianami oksydacyjnymi struktury RNA komórkowego, a te najprawdopodobniej powodują zmiany w oddziaływaniach z microRNA. Wszystkie wspomniane wyżej badania sugerują istnienie mechanizmów ważnych dla prawidłowego funkcjonowania i przeżycia komórek w warunkach stresu, które oparte są o indukcję reaktywnych form tlenu i regulację ekspresji genów poprzez modyfikacje wprowadzane do cząsteczek RNA. W związku z tym, że procesy regulowane w taki sposób dotyczą także przeżywania komórek nowotworowych poznawanie ich wydaje się kluczowe przy poszukiwaniu nowych celów terapii przeciwnowotworowej.

W051

Technologie kwasów nukleinowych w terapii przeciwnowotworowej

J. Barciszewski

Instytut Chemii Bioorganicznej, Polska Akademia Nauk w Poznaniu

Jednym z najbardziej obiecujących zagadnień znajdujących się w centrum zainteresowań medycyny molekularnej są próby zastosowania kwasów nukleinowych RNA i DNA do leczenia nowotworów. Obecnie wiadomo, że rola RNA nie ogranicza się jedynie do przenoszenia informacji genetycznej. Cząsteczki RNA wykazują także właściwości katalityczne, a w szczególności hydrolityczne.

Jednym z narzędzi wykorzystywanych do obniżenia poziomu ekspresji wybranych genów mogą być rybozomy, które po hybrydyzacji do docelowej cząsteczki mRNA powodują jej hydrolizę w ściśle określonym miejscu, ograniczając ekspresję białka. Podobne właściwości wykazują deoksyrybozomy (DNAzomy). Perspektywnym narzędziem terapeutycznym są również krótkie antysensowe oligodeoksynukleotydy o długości 12–25 nukleotydów, które hybrydując do cząsteczki docelowej blokują ekspresję wybranego genu. Innym przykładem potencjału RNA w medycynie są aptamery, krótkie fragmenty kwasów nukleinowych, których struktura wykazuje wysokie powinowactwo i specyficzność wiązania do białek.

Ostatnie kilka lat to rozkwit interferencji RNA (RNAi), w której krótkie dwuniciowe RNA, komplementarne do sekwencji docelowego mRNA, wywołują wyciszenie ekspresji docelowego genu. Metoda ta polega na degradacji swoistego mRNA indukowanej dwuniciowym RNA (dsRNA) o homologicznej sekwencji i długości 30 do 500 par zasad. Do badań wykorzystuje się krótkie siRNA, otrzymywane metodą chemiczną. Metodę tę wprowadziliśmy do terapii eksperymentalnej guzów mózgu. Polega ona na obniżeniu poziomu ekspresji patologicznego tenascyny-C i zahamowania rozwoju glejaka wielopostaciowego u ludzi.

Wielkie nadzieje pokładane są obecnie w mikroRNA (miRNA), krótkich (20–23 nukleotydy) niekodujących RNA. Mechanizm działania miRNA w komórkach polega na represji translacji, a także degradacji docelowego RNA. Profil miRNA ulega znaczącym zmianom w komórkach nowotworowych w porównaniu do prawidłowych, stąd możliwość jego zastosowania do celów diagnostycznych lub określenia konkretnych miRNA jako biomarkerów.

Przez wiele lat uważano, że rozwój komórki i organizmu, jak również wielu chorób jest związany tylko z sekwencją nukleotydów w genach. Dopiero odkrycie specyficznych modyfikacji chromatyny (metylacji DNA, acetylacji i metylacji histonów) pozwoliło na zrozumienie kontroli ekspresji genów. Niekontrolowane zmiany we wzorze metylacji mogą prowadzić do rozwoju procesów patologicznych, m.in. no-

wotworów (epigenetyka). Dogodnym celem do terapii jest metylotransferaza DNA odpowiedzialna za powielanie wzoru metylacji w trakcie podziału komórkowego, a oznaczenie poziomu metylacji DNA może stanowić element diagnozy stopnia złośliwości nowotworu, jak również postępów terapii. Terapie z wykorzystaniem kwasów nukleinowych znalazły również zastosowanie w próbach leczenia złośliwych nowotworów jajnika. Za pomocą antysensowych nukleotydów udało się obniżyć poziom ekspresji genów kluczowych dla rozwoju nowotworu takich, jak: interleukina 6 (IL-6), cyklina D1, naskórkowy czynnik wzrostu (EGF), surwiwina, BRCA1 czy białko p53. Oligonukleotydy wykorzystano również do obniżenia poziomu ekspresji miRNA (miR-16, miR-122, miR-192 i miR-194). Rybozomy natomiast wykazują duży potencjał w wyciszaniu takich genów jak: telomeraza, proto-onkogen HER2, czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) oraz białka p53. Technologię RNAi zastosowano do zahamowania ekspresji m.in. interleukiny 8 (IL-8), EGFR, surwiwiny oraz kładyny-3.

W052

Naczynia nowotworowe

— rola w progresji nowotworowej, cel terapii przeciwnowotworowej

S. Szala

Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Wzrost nowotworu zależy w dużym stopniu od utworzenia własnej sieci naczyń krwionośnych. Nowotworowe naczynia krwionośne to naczynia nieprawidłowe. Zbudowane są z nieprawidłowych komórek śródbłonkowych, nieprawidłowych perycytów, z nieprawidłowej błony podstawnej. Architektura takich naczyń jest chaotyczna. Chaotyczny przebieg naczyń, nieprawidłowe połączenia między naczyniami, często ślepe odnogi, spowolniają przepływ krwi. Skutkiem dysfunkcji naczyń jest niedobór tlenu i niedotlenienie komórek nowotworowych. Niedobór tlenu (hipoksja) ma wielki wpływ na powstawanie swoistego mikrośrodowiska nowotworowego. Niedotlenienie indukuje także w komórkach nowotworowych cały szereg reakcji adaptacyjnych, które mają istotny wpływ na progresję nowotworową. Nieprawidłowe naczynia krwionośne oraz procesy związane z ich powstawaniem są celem różnych strategii terapeutycznych, w tym strategii związanej z normalizacją naczyń nowotworowych, jak i strategii umożliwiającej polaryzację mikrośrodowiska nowotworowego z proangiogenne i immunosupresyjnego na środowisko antyangiogenne i immunostymulujące. W pracy przedyskutowano walory i ograniczenia obu strategii terapeutycznych.

W053

Działania na rzecz rozwoju pielęgniarstwa onkologicznego

B. Jobda

Polskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Onkologicznych
w Warszawie

Wstęp. Rozwój współczesnego pielęgniarstwa w Polsce rozpoczął się później, niż w innych krajach. Początki pielęgniarstwa onkologicznego w Polsce przypadają na pierwsze lata wieku XX, kiedy to został powołany Komitet do Badania i Zwalczenia Raka, a wkrótce potem utworzono pierwszą „Przychodnię dla Chorych na Guzy”. Wraz z rozwojem metod leczenia nowotworów wyodrębniły się specyficzne metody pracy stosowane w pielęgniarstwie onkologicznym. Dynamiczny rozwój medycyny, a w tym onkologii, wymaga od pielęgniarki stałego poszerzania wiedzy i kształtowania nowych umiejętności. Pielęgniarstwo w Polsce jest obecnie w okresie dynamicznych zmian, wiele wysiłków podejmowanych jest w kierunku poprawy jakości pielęgnowania oraz podnoszenia jego efektywności. Pielęgniarki onkologiczne posiadają ogromny potencjał aby sprostać wyzwaniom, potrzebują jednak większego wsparcia, motywacji do działania oraz lepszych instrumentów legislacyjnych i narzędzi do ich realizacji, a także więcej odwagi i wiary we własne możliwości.

Cel. W prezentacji przedstawiono aktualny stan pielęgniarstwa onkologicznego w Polsce oraz działania podejmowane przez różne podmioty na rzecz jego rozwoju ze szczególnym uwzględnieniem roli Polskiego Stowarzyszenia Pielęgniarek Onkologicznych. Zaprezentowano także akty prawne, które odnoszą się do najważniejszych działań pielęgniarek onkologicznych.

Wnioski. Włączanie się pielęgniarek w działalność zawodowych stowarzyszeń naukowych jest dowodem na to, że są one grupą aktywną zawodowo, naukowo i podążają za współczesnymi wyzwaniami pielęgniarstwa jako profesji. Współczesne pielęgniarstwo onkologiczne dąży do profesjonalizacji, a Polskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Onkologicznych pełni na tej drodze ważną rolę. Jest organizacją, bez której trudno byłoby mówić o rozwoju a także przyszłości pielęgniarstwa onkologicznego.

W054

Opieka nad chorym na nowotwór — założenia i specyfika pielęgniarstwa onkologicznego

M. Pasek

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Pielęgniarstwo onkologiczne jest dziedziną nauki, zajmującą się opieką nad chorymi na nowotwór, poddawanymi

leczeniu przeciwnowotworowemu, zgodnie z aktualizowaną wiedzą medyczną.

Głównym założeniem opieki pielęgniarzkiej jest podejście holistyczne. Pozwala ono na ujęcie chorego jako jednostki bio-psycho-społeczno-duchowej i kulturowej. Oznacza to, że proces chorobowy nie tylko nie dotyczy jednego narządu czy układu, ale przede wszystkim pozwala na sięgnięcie do zasobów człowieka w procesie zdrowienia. Zdrowie definiowane jest jako możliwość jak najdłuższego, samodzielnego, aktywnego i twórczego życia bez chorób i niepełnosprawności, a nawet z nimi, jeżeli nie dadzą się wyeliminować. Jest różne od podejścia biomedycznego i jest stanem pozytywnym.

Człowiek chory traktowany jest indywidualnie. Rodzaj, umiejscowienie i stadium choroby nowotworowej nie jest jedynym wyznacznikiem opieki pielęgniarzkiej. W szerokiej diagnozie sytuacji zdrowotnej pacjenta bierze się również pod uwagę sytuację życiową, wcześniejsze doświadczenia zdrowotne, warunki społeczne.

Opieka nad chorym na nowotwór jest realizowana na każdym etapie, od diagnozowania, poprzez leczenie onkologiczne (wyleczenie, wznowa, przerzuty) oraz dalsze postępowanie (podstawowa opieka zdrowotna, opieka paliatywna, opieka nad osieroconymi). Jednym z elementów opieki — zgodnie ze swoimi kompetencjami — jest przygotowanie/edukacja/ chorego i jego rodziny do świadomego uczestnictwa w procesie leczenia. Proces ten planowany jest indywidualnie, a jego główne cele dotyczą obniżenia poziomu lęku związanego z terapią, umiejętności interpretacji występujących objawów oraz ich rozwiązywanie w zależności od natężenia — samodzielnie lub w porozumieniu z lekarzem prowadzącym lub pielęgniarką. Stany/objawy kliniczne związane z chorobą nowotworową lub leczeniem są również ważnymi komponentami opieki pielęgniarzkiej. Dolegliwości, które pacjent odczuwa mogą nie tylko wpływać bezpośrednio na niższą ocenę jakości życia, ale również zaburzać poczucie bezpieczeństwa i wiary w godne życie. Aby opieka nad chorym i jego rodziną była wszechstronna powinna opierać się na zasadach zespołu interdyscyplinarnego, w skład którego wchodzi między innymi: lekarze różnych specjalności, pielęgniarki, rehabilitanci, psychologowie, dietetycy. Działania pielęgniarzkie oparte są na wiedzy, doświadczeniu zawodowym oraz badaniach naukowych. Głównymi zagadnieniami oprócz tych związanych z leczeniem (głównie chirurgia onkologiczna, radioterapia, chemioterapia) jest wsparcie, troska, edukacja, promocja zdrowia.

W055

Pielęgniarka onkologiczna wobec rozwoju nowoczesnych metod leczenia chirurgicznego w onkologii

Interdyscyplinarne podejście w chirurgii robotem Da Vinci, nowe wyzwanie dla pielęgniarek Bloków Operacyjnych

D. Lichosik-Favara

Europejski Instytut Onkologii, Mediolan, Włochy

Wstęp. „Laparoskopowa rewolucja” z 1980 roku była siłą napędową do zmiany w kierunku mniej inwazyjnych metod i nowych technik, takich jak roboty nowoczesnej chirurgii wspomaganej „systemem da Vinci”.

Postęp w technologii i minimalnie inwazyjna chirurgia (MIS), wprowadziła wiele urządzeń do Bloków Operacyjnych, gdzie pielęgniarki są odpowiedzialne za ich eksploatację i konserwację. Zrobotyzowana aparatura — „systemu da Vinci” jest jedną z najnowszych technologii, którą pielęgniarki Bloków Operacyjnych starają się opanować. „System da Vinci” używany jest w wielu specjalnościach: urologii, ginekologii, ortopedii, neurochirurgii kardiotorakochirurgii, chirurgii ogólnej, chirurgii naczyniowej oraz otolaryngologii. Rola pielęgniarki jest unikalna w odniesieniu do wysokiego poziomu umiejętności technicznych oraz klinicznych, niezbędnych do funkcjonowania tak skomplikowanej aparatury.

Rozwój nauki i technologii postępuje w niesamowitym tempie. Krytyczna analiza nowych osiągnięć jest obowiązkiem pielęgniarek Bloków Operacyjnych. Aktywne uczestnictwo w badaniach naukowych jest konieczne aby opieka okołoperacyjna chorych operowanych przy użyciu nowych technologii była dla nich bezpieczna i zapewniała pozytywne rezultaty. Szkolenie zespołu operacyjnego, które powinno dotyczyć wszystkich członków zespołu zrobotyzowanej chirurgii jest głównym kluczem do sukcesu tej techniki.

Podsumowanie. Rola pielęgniarki — specjalisty zrobotyzowanej chirurgii jest zarówno ambitna, jak i ekscytująca, ze względu na jej specyfikę oraz możliwość ciągłego rozwoju i doskonalenia technik operacyjnych, jak również coraz szersze jej zastosowanie w innych specjalnościach chirurgicznych.

W056

Współpraca w zespole terapeutycznym jako warunek skuteczności onkologicznej terapii

M. Krajewski

Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Dobra współpraca w zespole terapeutycznym determinuje w znacznej mierze powodzenie onkologicznej terapii. Świadome, a co za tym, najlepiej dobrane i zaplanowane, najskuteczniejsze metody leczenia, pielęgnowania i opie-

ki, konsekwentnie stosowane, monitorowane i na bieżąco weryfikowane, winny finalnie stworzyć choremu na nowotwór złośliwy możliwie największe szanse na poprawę stanu zdrowia, poprawę komfortu życia, nawet jeśli nie na trwałe wyleczenie. Właściwa współpraca nie jest możliwa bez wzajemnego uznania i poczucia ważności wszystkich członków zespołu terapeutycznego, bez cyklicznych spotkań zespołu, podczas których na bieżąco omawiano by indywidualne problemy diagnostyczno-terapeutyczne oraz pielęgniacyjno-opiekuńcze poszczególnych pacjentów. Rzetelna współpraca nie jest możliwa bez świadomości jakościowej, bez uznawania za wartość podstawową opartej na partnerstwie komunikacji interpersonalnej zarówno pomiędzy personelem medycznym, jak i pomiędzy personelem a pacjentem i jego rodziną.

Brak właściwej współpracy w ramach zespołów (w tym zaburzenia przepływu informacji) zwiększają prawdopodobieństwo i częstotliwość wystąpienia błędów medycznych i zdarzeń niepożądanych, które zwiększają tylko obciążenia onkologicznej terapii, powiększając i tak już rzeczywisty dramat naszych pacjentów. Świadomość własnej nieskuteczności rodzi w personelu medycznym, a zwłaszcza personelu pielęgniarskim głębokie zawodowe i czysto ludzkie frustracje. Potwierdzają to liczne dostępne wyniki badań ankietowych personelu pielęgniarskiego w Polsce, w tym moje własne. I tak ponad 50% ankietowanych przeze mnie pielęgniarek uznało, iż w ich miejscach pracy autentyczny zespół terapeutyczny nie istnieje. Ponad 40% z nich przyznaje, że na tle braku dobrej współpracy dochodzi do zdarzeń niepożądanych, których możnaby, pracując na innych zasadach, uniknąć. Na tle frustracji związanych z pracą m.in. marnotrawstwa ludzkiej energii i zaangażowania, wiele z nich odczuwa chroniczne przemęczenie i rozpoznaje u siebie różne symptomy wypalenia zawodowego. Niejasność zawodowych kompetencji i ról, jawne dysproporcje w podziale obowiązków, niesprawiedliwość i brak transparentności gratyfikacji, przyczyniają się do zwiększenia chaosu, przemęczenia i obniżenia motywacji personelu, obniżając jakość i efektywność jego pracy.

Tymczasem dane statyczne porównujące stan walki z nowotworami w naszym kraju w porównaniu do państw wysoko rozwiniętych świadczą o znacząco niższej efektywności diagnostyki wczesnego wykrywania nowotworów oraz wyników leczenia coraz większych rzesz pacjentów z rozpoznaniem rakiem w Polsce. Mimo, że rozwój oraz sukcesy onkologii polskiej w znacznej mierze opóźnia zbyt mała ilość środków przeznaczanych na ten cel w państwowym budżecie, to jednak nie sposób nie powiązać gorszych rezultatów onkologicznej terapii także z częstym brakiem istnienia interdyscyplinarnych zespołów terapeutycznych z prawdziwego zdarzenia.

W057

New approaches to cervical screening and disease control

J. Cuzick

Centre for Cancer Prevention, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary University of London, London

The recognition that infection with certain human papillomavirus (HPV) types is a necessary cause of cervical cancer has opened new fronts for the prevention of this disease. Primary prevention is now possible via immunization with highly efficacious HPV vaccines and secondary prevention has gained impetus with the advent of sensitive HPV DNA testing to improve traditional Pap cytology screening programs. Although universal vaccination of teenagers and young women is a desirable policy, cost remains a key obstacle. Even with high uptake, a statistically noticeable reduction of the burden of cervical cancer via HPV vaccination is unlikely to be observed for at least 10–15 years. To achieve cost-effective reductions in the burden of cervical cancer prevention initiatives must consider screening and immunization as integrated and organized approaches that take advantage of HPV testing as the primary screening test. Several novel options are possible depending on infrastructure and available resources. New approaches for triage where HPV testing is the primary screen test are now being developing and promise to substantially reduce referral rates for non-progressive infections. These include HPV typing, p16 assessment and methylation of viral and human genes. Lastly as screening intervals can be substantially increasing and yield will be decreased in vaccinated women, the use of self sampling is likely to increase, and new collection devices and transport media need to be developed to facilitate this.

A screen and vaccine strategy in older women is attractive and raises the possibility of virtually eliminating cervix cancer in 5–10 years in areas where this is actively pursued. Key to this will be the duration of protection after vaccination (esp cross protection) and the effectiveness of the new multivalent vaccine.

W058

Evidence based screening for colon cancer

R. Kordek

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Screening for colon cancer is an accepted method for reducing mortality and is widely introduced in many countries. Massive digital rectal examination, although recommended by many surgeons, proved to be not effective in

mortality reduction. Thus, recommended methods include foecal occult blood test and colonoscopy/rectoscopy. In Western countries, FOBT-based programmes are run, while in Poland colonoscopy-based national programme is developed. Supporters of FOBT superiority argue, that colonoscopy is not effective as the national screening programme, as it is impossible to cover enough percentage and population, resulting in screening only the people taking care about their health. Moreover, the method is not accepted by patients.

W059

Evidence based screening for colorectal cancer

J. Regula

Department of Gastroenterology, Institute of Oncology, Warsaw, Poland

The target of colorectal cancer (CRC) screening is not only cancer but also advanced neoplasia (cancer and adenomas that are large or have villous component or have high grade dysplasia). Unlike in other screening programs, there is still no consensus which is the optimal CRC screening strategy. Of numerous methods studied, introduced or proposed, there are currently three primary leading options: faecal immunochemical testing (FIT), sigmoidoscopy and colonoscopy. Classical old guaiac faecal occult blood testing (gFOBT) is being discouraged to be used despite the fact that this method is well documented in randomized controlled trials (RCT) with mortality as end-point. FIT has higher sensitivity and higher compliance than gFOBT with similar specificity and therefore some countries introduced that method. Published endoscopy RCTs using sigmoidoscopy come from UK, USA, Italy and Norway. These studies have proven that single sigmoidoscopy (with no need for repeated procedures) significantly reduced CRC mortality and incidence and the effect was durable for as long as 10–13 years periods. Colonoscopy has indirect evidence of efficacy and the mortality reduction is estimated to be at least 60% in those who underwent screening. Three RCTs on colonoscopy has been started recently. One was started in 2008 in Poland, the Netherlands and Norway (Kaminski MF et al. *Endoscopy* 2012; 44: 695). Other two studies are ongoing in Spain and USA. According to current concept – the single, once in a life-time screening colonoscopy is an attractive option. Colonoscopy has become the primary screening method already in several countries, including USA, Germany and Poland (Regula J et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 18637, Kaminski MF et al. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795). Numerous studies show that all screening modalities are cost effective as compared to no screening. Furthermore, most recent data also indicate that CRC screening is cost-saving).

W060

Operacje oszczędzające nerkę u dzieci z guzem Wilmsa

J. Godziński

Akademia Medyczna we Wrocławiu i Oddział Chirurgii Dziecięcej, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

Chemiowrażliwość nerczaków (WT) i powszechne w Europie leczenie neodiuwantowe sprawiają, że operacje oszczędzające nerkę (NSS) zyskują na popularności. Doskonałe wyniki leczenia z zastosowaniem klasycznej nefrektomii (TN) skłaniają jednak do ostrożnego doboru pacjentów do NSS. Potencjalne korzyści NSS (zmniejszenia ryzyka nefropatii hiperperfuzyjnej; zwiększenia szans pacjenta w przypadku metachronicznej bilateralizacji lub dołączenia się zaburzeń nefro-urologicznych) nie mogą pogarszać rokowania onkologicznego. W przypadku obustronnych guzów, dążenie do NSS jest postępowaniem z wyboru i chroni dziecko przed dializami i perspektywą przeszczepu nerki. Celem niniejszego wystąpienia jest przedstawienie zasad kwalifikacji i taktyki postępowania onkologicznego i chirurgicznego w przypadkach jedno- i obustronnych WT poddawanych NSS w oparciu o materiał SIOIP i własną ilustrację fotograficzną.

NSS w przypadkach jednostronnych. W SIOIP 2001 (2001–2007) zarejestrowano 61 chorych poddanych NSS (4%) wśród 1508 guzów jednostronnych. U 41 dane były pełne. Leczenie: ChT przedoperacyjna, NSS i ChT pooperacyjna. Obserwacja: 7–52 mies. $X=24$. Stadia: I/18, II/20, III/3. Histologia: *high risk*/6 (15%), *intermediate*/30 (73%) i *low risk*/5 (12%). Wznowy: 5 (12%), wszystkie w stadium >1,3 w przypadku histologii *high risk* i 2 — *intermediate risk*. Żaden z 18 chorych w stadium I nie rozwinął wznowy.

Wybrani pacjenci w I stadium są dobrymi kandydatami do NSS. Stadium 2 ma szansę na skuteczne leczenie tą drogą, jednak ryzyko wznowy jest znamienne większe ($p=0,0207$).

Zagadnienie stadium 3 „wyłącznie z powodu zajętych węzłów chłonnych”. Stadium 3 implikuje zastosowanie radioterapii, co z kolei niweczy efekt czynnościowy NSS — pozostawienia części nerki. Podjęto próbę oceny (SIOIP 9301, $n=1360$, 1993–2001) czynników klinicznych pozwalających przewidzieć czy węzły chłonne są zajęte czy wolne od przerzutów. Badanie pokazało że znamienne mniejsze ryzyko występuje u dzieci z guzem nie większym niż 300 ml przy rozpoznaniu i wzrasta ze zwiększeniem jego objętości.

NSS w przypadkach obustronnych. Ideą leczenia chirurgicznego jest doszczętne usunięcie WT i pozostawienie wystarczającej części nerki. W SIOIP 9301 (1993–2000) zarejestrowano 118 chorych w stadium V. Leczenie: ChT przedoperacyjna, zabieg chirurgiczny i ChT pooperacyjna i XRT u 4. Histologia: *intermediate risk*/93, *low risk*/14 i *high risk*/11. Obserwacja: >36 mies. U 26 wystąpiły wznowy (22%). Wznowy pojawiały się równo często dla *intermediate* i *low*

risk (19/94 (20%) i 3/13) i częściej dla *high risk* (4/11 (36%)). 78 pt (66%) poddano całkowitej nefrektomii (TN) po jednej stronie i NSS po przeciwnej (15 wznów — 9 lokalnych, 6 systemowych), 29 (25%) poddano obustronnie NSS (6 wznów — 2 lokalne, 2 systemowe), 4 (3%) — obustronnie TN (2 wznowy), 7 (6%) — tylko biopsji i ChT (3 wznowy).

Obustronna NSS w porównaniu z innymi wariantami operacyjnymi nie zwiększała ryzyka wznowy (21% vs 22%). W obu grupach histologia *high risk* sprzyjała wznowom.

Podsumowanie. Kwalifikacja jednostronnych WT do NSS powinna pozostać ostrożna: przewidywane stadium kliniczne powinno być I, a rozmiary i lokalizacja guza — korzystne chirurgicznie. W stadium V podejście chirurgiczne może być znacznie odważniejsze wobec braku dobrej alternatywy dla NSS (dializy, przeszczep): maksymalne starania dla obustronnego przeprowadzenia zabiegów oszczędzających są uzasadnione i wydają się nie zwiększać ryzyka wznowy.

W061

Rak pęcherza moczowego w stadium T1 HG

T. Demkow

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

Rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego naciekający błazkę właściwą błony śluzowej (*lamina propria*) wykrywany jest u 2–20% wszystkich chorych na nowotwory nienaciekające mięśniówkę narządu. W większości przypadków w momencie wykrycia nowotworu chorzy mają ponad 60 lat. W XXI wieku kliniczny stopień zaawansowania i złośliwości nie jest zgodny z patologicznym u ponad 50% chorych. Żadne z dostępnych badań obrazowych, jak również szczegółowa diagnostyka molekularna usuniętego guza (p53, NMP 22, Cox-2, Ki-67) nie zastąpi prawidłowo wykonanej elektrorekcji przezcewkowej nowotworu i oceny histopatologicznej przeprowadzonej przez doświadczonego patologa w prawidłowym rozpoznaniu choroby i podjęciu decyzji o dalszym leczeniu. Zgodnie z wytycznymi EAU chorzy z rozpoznaniem rakiem pęcherza w stadium T1 HG powinni być leczeni adiuwantową immunoterapią BCG lub jako opcję powinniśmy choremu zaproponować wczesną cystektomię. Niestety po BCG terapii wznowa i progresja wykrywana jest u odpowiednio 36–70% i 8–41% chorych, a 30% chorych umrze z powodu przerzutów odległych. Z kolei, gdy zastosujemy radykalne leczenie chirurgiczne, około 1/3 chorych umiera z powodu progresji choroby. Na podstawie dostępnej literatury wczesne usunięcie pęcherza moczowego należy zaproponować choremu, u których raport histopatologiczny zawiera następujące elementy: współistnienie CIS, guz większy niż 3 cm, mnogie guzy pęcherza, obecność komórek raka w cewce sterczowej, wczesna wznowa po zastosowanym leczeniu zachowawczym. Porównując wyniki 5- i 10-letniego

przeżycia, w grupach leczonych wczesną (odpowiednio 80%, 76–79%) i późną cystektomią (odpowiednio 69%, 51–62%), należy podkreślić, iż odroczone radykalne leczenie chirurgiczne nie ma uzasadnienia.

Wnioski. 1. Natychmiastowa cytektomia u wszystkich chorych na raka pęcherza w stadium pT1HG może okazać się leczeniem niepotrzebnym u części z nich. 2. Pięcioletnie przeżycie zależne od raka po natychmiastowej cystektomii u wszystkich chorych na raka pęcherza w stopniu zaawansowania pT1 HG wynosi 80%. 3. Gdy po ponownym TUR wyniki badań hist-pat nie wykazują utkania raka można rozważyć BCG terapię. 4. Wznowa w okresie 3–6 miesięcy po leczeniu zachowawczym i/lub mnogie wznowy raka w stopniu zaawansowania T1 HG są wskazaniami do natychmiastowej cystektomii. 5. Chorzy na raka pęcherza w stadium pT1 HG leczeni zachowawczo w okresie całego życia są narażeni na ryzyko wznowy, progresji raka. 6. Prawidłowo przeprowadzone leczenie zachowawcze i badania kontrole pozwalają zachować pęcherz u ok. 50% chorych na raka pęcherza w stadium pT1 HG.

W062

Zakażenie *Helicobacter pylori* a rak żołądka

W. Bartnik

Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii w Warszawie

Zakażenie *Helicobacter pylori* (Hp) jest powszechne i dotyczy połowy ludzi na całym świecie. Wraz z innymi czynnikami środowiskowymi i genetycznymi bakterie te biorą udział w rozwoju raka żołądka, który występuje u około 1% zakażonych. Czynnikiem sprzyjającym karcinogenezie może być zahamowanie autofagii, indukowane toksyną bakteryjną VacA u osób z polimorfizmem genu *Atg16L1*. Stanami poprzedzającymi raka są zmiany zapalne w żołądku z zanikiem elementów gruczołowych błony śluzowej i metaplazją jelitową nabłonka. Wyniki badań nad wpływem eradykacji Hp na zachorowalność na raka żołądka są różnorodne. Metaanalizy przeprowadzone w Europie i Ameryce Północnej nie dostarczają dowodów na zmniejszenie zachorowalności, natomiast badania japońskie i chińskie wskazują na korzystny wpływ eradykacji. Z badań w prowincji chińskiej o bardzo dużej zachorowalności na raka żołądka wynika, że najlepszy efekt daje eradykacja przeprowadzona u osób, które nie mają jeszcze zmian przedrakowych (zapalenia zanikowego i/lub metaplazji). Oznaczałoby to, że leczenie przeciwbakteryjne powinno być podejmowane najpóźniej w wieku młodzieńczym. W krajach europejskich, w tym także w Polsce, nie obowiązuje testowanie populacji i leczenie osób zakażonych Hp w celu zapobiegania rakowi żołądka. Zalecenie takie nie znalazło się w najnowszych wytycznych europejskich (Maastricht 4) dotyczących wykrywania i leczenia zakażenia Hp. Strategia taka wydaje się opłacalna

jedynie w krajach azjatyckich o największej zachorowalności na raka żołądka. W przyszłości, przy planowaniu badań skринingowych istotne znaczenie może mieć określenie profilu genetycznego populacji zakażonej Hp z wytypowaniem osób podatnych na rozwój raka żołądka.

W063

Zapobieganie rakowi jelita grubego

J. Reguła

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rak jelita grubego podlega zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Najskuteczniejszą metodą zapobiegania temu rakowi jest prowadzenie badań przesiewowych, co udało się udokumentować w randomizowanych badaniach klinicznych.

Rak jelita grubego powstaje z gruczolaków w procesie trwającym 7–12 lat. Daje to dużo czasu na interwencję polegającą na usunięciu prekursorów — gruczolaków i wykryciu i leczeniu wczesnej postaci raka. Prowadzenie badań przesiewowych jest wysoce uzasadnione, jednakże w raku jelita grubego nie jest znana optymalna metoda badań przesiewowych. W różnych krajach wprowadzono programy z użyciem różnych metod przesiewowych. Główne metody (testy stolca na krew utajoną, sigmoidoskopia, kolonoskopia) są uzasadnione ekonomicznie, gdyż koszt uratowania jednego roku życia za pomocą tych metod jest znacznie niższy niż graniczna wartość 50 000 dolarów uznawana za akceptowalną przez społeczeństwa. Dodatkowo, analizy ekonomiczne przeprowadzone w Holandii wskazują, że metody przesiewowe w raku jelita grubego spełniają kryteria metody zmniejszającej wydatki na opiekę nad chorymi z rakiem jelita grubego (są *cost-saving*).

Na podstawie randomizowanych badań udokumentowano, że za pomocą powtarzanego co 1–2 lata testu na krew utajoną w kale (metoda gwajakolową — gFOBT) uzyskuje się zmniejszenie umieralności na raka jelita grubego o 14–16%, a za pomocą jednorazowego badania endoskopowego (sigmoidoskopii) uzyskuje się prawie dwukrotnie większą redukcję umieralności wynoszącą 31%. W grupie osób, które w rzeczywistości poddane były endoskopii przesiewowej redukcja umieralności wynosiła 43%.

W oparciu o pośrednie dowody, w wielu krajach (m. in. USA, Niemcy, a także) wprowadzono kolonoskopię przesiewową, która w odróżnieniu od sigmoidoskopii umożliwia ocenę całego jelita grubego. Efekt jednorazowego badania endoskopowego utrzymuje się przez co najmniej 11 lat. W przypadku kolonoskopii ten efekt może utrzymywać się aż 20 lat, bez konieczności powtarzania po negatywnej pierwszej kolonoskopii. Warunkiem skuteczności kolono-

skopii przesiewowej jest kontrola jakości za pomocą takich mierników jak: osiągalność kątnicy (odsetek pełnych badań) czy częstość wykrywania gruczolaków (odsetek badań, w których wykryto co najmniej 1 gruczolaka).

W Polsce istnieje formalny Program Badań Przesiewowych w kierunku raka jelita grubego (koordynowany przez Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie i finansowany przez MZ w ramach programu zdrowotnego). Program funkcjonuje od roku 2000 i polega na wykonywaniu jednorazowej kolonoskopii u osób w wieku 50–65 lat. Program ten od roku 2012 jest przekształcany zgodnie z najnowszymi zaleceniami europejskimi. Głównym celem przekształceń jest zwiększenie dostępności do badań, wprowadzenie systemu zapraszania na kolonoskopie przesiewowe z wyznaczoną datą i godziną badania (co znacznie poprawia zgłaszalność), zapewnienie pokrycia dla całej populacji docelowej do roku 2021, wbudowanie w system możliwości miarodajnej oceny efektywności w czasie implementacji programu.

Prewencja pierwotna raka jelita grubego jest trudna. Zidentyfikowano wprawdzie w badaniach epidemiologicznych liczne czynniki środowiskowe i dietetyczne ryzyka raka jelita grubego, ale dostarczenie dobrych dowodów z badań interwencyjnych dokumentujących jednoznacznie skuteczność tych działań jest trudne. Wśród ochronnych czynników najczęściej wymienia się: unikanie palenia papierosów, zwalczanie otyłości i zespołu metabolicznego, propagowanie aktywności fizycznej, zalecanie spożywania owoców, warzyw, błonnika, witaminy D, wapnia, folianów, unikanie spożywania czerwonego i przetworzonego mięsa oraz przetworzonych węglowodanów. Z działań chemoprewencyjnych potencjalnie najskuteczniejsza jest aspiryna, ale jak dotąd nie jest zalecana ze względów bezpieczeństwa.

W064

Czy szczepienia przeciwko zakażeniom wirusami hepatotropowymi zapobiegają pierwotnemu rakowi wątroby

A. Habior

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
w Warszawie

Rak wątrobowo-komórkowy (*hepatocellular carcinoma*, HCC) jest piątym co do częstości nowotworem złośliwym na świecie i stanowi ponad 7,5% nowotworów u mężczyzn, i około 3,5% u kobiet. Występowanie HCC na świecie jest bardzo zróżnicowane. W niektórych rejonach wschodniej Azji rejestruje się nawet do 90 przypadków na 100 000 mieszkańców, natomiast w Europie wskaźnik ten jest znacznie mniejszy — około 5/100 000. HCC jest nowotworem o bardzo złym rokowaniu. Mimo znacznego postępu, jaki osiągnięto w ostatnich latach zarówno we wczesnym rozpoznawaniu, jak i leczeniu, roczna liczba zgonów z powodu HCC jest

zbliżona do liczby rozpoznań, a pięcioletnie przeżycie jest bardzo niskie i wynosi 3–5%. Co najważniejsze, w ostatnich dekadach w wielu regionach świata obserwuje się wzrost zachorowań na HCC. Dotyczy to szczególnie rozwiniętych krajów Europy i Ameryki Północnej. HCC niezmiernie rzadko powstaje w zdrowej wątrobie. W większości przypadków (ponad 80%) rak rozwija się w wątrobie marskiej, jako ostatni etap typowej sekwencji wydarzeń patogenetycznych: ostre uszkodzenie (zapalenie) wątroby — przewlekłe zapalenie — marskość — HCC. Znanych jest wiele czynników etiologicznych chorób wątroby, które w wieloletniej sekwencji kolejnych zmian patologicznych prowadzą do HCC. Spośród nich, najważniejszą rolę odgrywają wirusy hepatotropowe. Należy do nich wirus zapalenia wątroby B (HBV) i wirus zapalenia wątroby C (HCV). Inne wirusy zaliczane również do wirusów hepatotropowych, jak HAV i HEV są przyczyną ostrych, a czasem nawet piorunujących zapaleń wątroby, ale nie powodują trwałego uszkodzenia pod postacią marskości i nie stwarzają ryzyka raka. HBV jest najważniejszym czynnikiem etiologicznym HCC na świecie. Szacuje się, że 70% HCC jest wynikiem zakażenia tym wirusem. Azja i subsaharyjska Afryka są regionami o największej częstości zakażeń HBV i w konsekwencji — HCC. Z ponad 650 000 osób umierających każdego roku na HCC, 2/3 to zakażeni HBV mieszkańcy dalekiego Wschodu. W Europie i w Ameryce Północnej główną przyczyną HCC jest zakażenie HCV. Prewencja pierwotna HCC polega na niedopuszczeniu do uszkodzenia wątroby przez egzogenny czynnik zakaźny lub toksyczny. W przypadku czynników infekcyjnych znaczenie prewencyjne mają szczepienia. Obecnie dostępne są szczepionki przeciw zakażeniu HBV oraz przeciw HAV i HEV. Te dwa ostatnie wirusy nie mają znaczenia w etiopatogenezie HCC. Natomiast nie ma szczepionki przeciw HCV. Szczepienia przeciw HBV wprowadzono na świecie w drugiej połowie ubiegłego wieku i w wielu krajach włączone są do narodowych programów szczepień noworodków, dzieci i osób z grup ryzyka. Dotyczy to szczególnie regionów o dużej częstości zakażeń HBV. Przed 2 latały ukazały się pierwsze analizy skuteczności takiego postępowania i wyniki można uznać za spektakularne. Na Tajwanie liczba zakażonych HBV jest obecnie dziesięciokrotnie niższa niż przed okresem szczepień, a co najważniejsze, częstość HCC u osób młodych zmniejszyła się trzykrotnie. Podobne wyniki uzyskano w Hongkongu oraz w badaniach wśród mieszkańców Alaski. Jest to pierwszy, niepodważalny dowód na korzystną rolę szczepień w zapobieganiu nowotworom złośliwym, u których podłoża leżą czynniki wirusowe. Szczepienia przeciw HBV nie dają tak wyraźnych efektów w zmniejszeniu występowania HCC w regionach, w których dominującym czynnikiem etiologicznym raka jest HCV. Tak dzieje się w Europie i w Ameryce Północnej. Dopóki nie będzie dostępna szczepionka przeciw HCV, prewencja HCC w tych regionach opierać się musi na profilaktyce wtórnej.

W065

Współpraca opieki paliatywnej i onkologii

A. Oronska

Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Rola opieki paliatywnej w onkologii uległa w ostatnich latach znacznemu rozszerzeniu. Wg nowych wytycznych WHO i EAPC, powinni nią być obejmowani chorzy jeszcze w czasie, gdy stosowane jest leczenie przyczynowe. Dobra kontrola objawów, zarówno wywołanych schorzeniem zasadniczym, jak i stosowanym leczeniem, poprawia jakość życia pacjentów, w wielu przypadkach pozwala na kontynuowanie leczenia, a w przypadku terapii paliatywnych może przedłużyć okres przeżycia. W związku z tendencją krótkich hospitalizacji i stosowania leczenia onkologicznego w trybie ambulatoryjnym lub jednodniowym, szczególnie rola przypada tu zespołom domowej opieki hospicyjnej. Z drugiej strony metody leczenia onkologicznego, chemio- i radioterapia pomagają w kontroli bólu, a procedury chirurgiczne pozwalają opanować przyczyny odwracalne pogorszenia stanu pacjenta. Objęcie pacjenta i jego rodziny wsparciem psychologicznym i socjalnym pozwala na lepsze przeżycie tego trudnego okresu choroby.

Konieczna jest ścisła współpraca specjalisty medycyny paliatywnej i onkologa, zwłaszcza w zakresie komunikacji i przekazywania informacji o stanie zaawansowania choroby.

W066

Postępowanie w duszności w przebiegu nowotworów

W. Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Duszność to jeden z najczęstszych i najbardziej dokuczliwych objawów u chorych na nowotwory, który powoduje znaczne zmniejszenie aktywności, pogorszenie samopoczucia i jakości życia, a w konsekwencji znaczne cierpienie pacjentów. Częstość występowania i nasilenie duszności wzrasta z postępowaniem choroby, szczególnie u pacjentów z nowotworami pierwotnymi płuca. W tej grupie chorych często współistnieją schorzenia, które nasilają duszność wywołaną chorobą nowotworową; do najczęstszych zalicza się przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i niewydolność krążenia, a także postępujący zespół wyniszczenia, któremu towarzyszy utrata masy mięśniowej. Duszności mogą towarzyszyć inne objawy ze strony układu oddechowego takie, jak kaszel i krwioplucie; u chorych z nowotworami płuc, często występują dolegliwości bólowe w klatce piersiowej. Dla skutecznego leczenia duszności, niezbędna jest dokładna ocena kliniczna, która uwzględni prawdopodobną przyczynę i patomechanizm duszności, nasilenie objawu, wpływ

na funkcjonowanie chorych i jakość życia, inne objawy oraz kontekst psychologiczny, socjalny i duchowy.

Postępowanie w duszności jest najczęściej wielokierunkowe. Wybór metody leczenia zależy od przyczyny duszności, innych objawów i problemów pozamedycznych oraz stanu ogólnego. Leczenie duszności można podzielić na postępowanie przyczynowe i objawowe. W tej pierwszej grupie, należy uwzględnić leczenie onkologiczne (radioterapię i chemioterapię), chirurgiczne i farmakoterapię. Postępowanie objawowe obejmuje leczenie farmakologiczne, tlenoterapię, naukę skutecznego oddychania i techniki relaksacyjne. W leczeniu objawowym podstawowe grupy leków stanowią opioidy i benzodwiazepiny, które przy nasilonej duszności mogą być stosowane równocześnie. W terapii duszności stosowane są również glikokortykoidy, leki rozszerzające oskrzela i przeciwkrzepliwe, antybiotyki. Ważną rolę odgrywa właściwa komunikacja, fizjoterapia, wsparcie psychosocjalne i duchowe. U chorych w okresie bardzo zaawansowanej choroby i odpornej na leczenie duszności, rozważana jest sedacja.

W067

Ograniczone zabiegi chirurgiczne u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy w stopniu zaawansowania T1a oraz T1b

A. Czarniecka

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Podstawowym sposobem leczenia chorych na raka tarczycy jest leczenie operacyjne. Brak perspektywnych, randomizowanych badań klinicznych sprawia, że pomimo upływu lat nadal toczy się dyskusja odnośnie optymalnego zakresu operacji w tym nowotworze. Aktualne europejskie (w tym polskie) rekomendacje zalecają całkowite usunięcie tarczycy z układem chłonnym środkowym w każdym przypadku raka rozpoznanego na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (poza jednoogniskową zmianą o średnicy do 5 mm), podczas gdy zalecenia amerykańskie zdecydowanie częściej rekomendują operacje mniej rozległe (w rakach o niskim stopniu zaawansowania klinicznego i niskim ryzyku nawrotu ocenianym na podstawie szeregu skal prognostycznych). Uzupełnieniem operacji tarczycy jest operacja w zakresie układu chłonnego szyi. Ostatnia rewizja rekomendacji Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych z 2010 r. zezwała na odstąpienie od rutynowego usunięcia układu chłonnego środkowego u chorych, u których średnica guza nie przekracza 1 cm i nie stwierdza się podejrzanych klinicznie lub ultrasonograficznie węzłów chłonnych. Amerykanie zezwalają na odstąpienie od limfadenektomii centralnej także w rakach w stopniu zaawansowania T2. Główną przyczyną dążenia do bezpiecznego ograniczenia zakresu operacji u chorych na

niskozaawansowanego raka tarczycy jest dążenie do redukcji ryzyka pooperacyjnych powikłań (zmniejszenia częstości występowania porażenia nerwu krtaniowego wstecznego i niedoczynności przytarczyc). Ostatnie lata ujawniły zdecydowanie wyższy ich odsetek niż raportowano dotychczas. W Centrum Onkologii w Gliwicach w 2011 r. rozpoczęto prospektywne badanie kliniczne ograniczające zakres operacji u chorych na mikroraka brodawkowatego (stopień T1aN0M0) do usunięcia jedynie zajętego przez nowotwór płata tarczycy, a w stopniu zaawansowania T1bN0M0 do usunięcia całej tarczycy z układem chłonnym środkowym po stronie ogniska (bez operacji po stronie przeciwnej) uzupełnionej o biopsję węzłów chłonnych bocznych szyi po stronie nowotworu. Dotychczas takie leczenie przeprowadzono u 48 chorych na raka w stopniu T1a (ognisko raka do 1 cm średnicy — grupa 1) i 33 w T1b (ognisko większe od 1 do 2 cm — grupa 2). W grupie 1 w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym potwierdzono zaawansowanie choroby u 34 (71%) chorych, w grupie 2 u 21 osób (64%). W grupie 1 nie stwierdzono pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Wczesne porażenie nerwu krtaniowego odnotowano u 2 chorych (4%). W grupie 2 wczesna pooperacyjna niedoczynność przytarczyc wystąpiła u 12 chorych (36%). Utrzymującą się po 1 miesiącu niedoczynność przytarczyc stwierdzono u 2 chorych (6%). U żadnego chorego z tej grupy nie odnotowano porażenia nerwu krtaniowego wstecznego. Zgodnie z oczekiwaniem w obu grupach obserwuje się niski odsetek powikłań pooperacyjnych, niemniej występuje ryzyko niewłaściwej przed i śródoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania nowotworu, skutkujące koniecznością przeprowadzenia operacji wtórnych (10% chorych z grupy 1 poddano radykalizacji ze względu na stwierdzone w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym zaawansowanie pT3). U żadnego chorego w czasie dotychczasowej obserwacji nie stwierdzono nawrotu choroby. Proponowane zabiegi wydają się stanowić interesującą alternatywę dla chorych na raka brodawkowatego tarczycy w stopniu zaawansowania klinicznego T1N0M0. Niemniej wymagają one dużego doświadczenia operatora, przeprowadzania bardzo szczegółowej kwalifikacji do zabiegu (wykonywania USG z podaniem 3 wymiarów guza, podania jego lokalizacji oraz szczegółowej oceny węzłów chłonnych szyi). Dla analizy wyników leczenia konieczny jest przynajmniej 5-letni okres obserwacji. Pierwsze całościowe podsumowanie badania planowane jest przy kolejnej rewizji rekomendacji Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych w 2015 r.

W068

Czy potrzebne jest leczenie ¹³¹I w zróżnicowanym raku tarczycy?

J. Krajewska

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Uzupełniające leczenie jodem promieniotwórczym (¹³¹I) stosuje się u chorych na zróżnicowane raki tarczycy (ZRT), u których nie stwierdza się przerzutów odległych, a wcześniejsze leczenie operacyjne doprowadziło do usunięcia wszystkich makroskopowych ognisk nowotworu. Jego celem jest zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po operacji oraz ewentualnych ognisk mikrorozsziewu. Zniszczenie resztkowej tkanki tarczycowej zwiększa czułość oznaczania tyreoglobuliny w surowicy krwi, co umożliwia wcześniejsze wykrycie nawrotu raka, ponieważ każdy wzrost stężenia tyreoglobuliny spowodowany jest jej wytwarzaniem przez tkankę nowotworową. W konsekwencji przeprowadzonego leczenia uzupełniającego wzrasta także czułość i swoistość scyntygrafii całego ciała. Poza zniszczeniem resztkowej tkanki tarczycowej pozawala ono na wykrycie i — przy zastosowaniu odpowiednio wysokiej aktywności ¹³¹I — na sterylizację ewentualnych ognisk mikrorozsziewu, niewidocznych w badaniach obrazowych, co ma miejsce u około 5% chorych. W celu leczenia uzupełniającego ZRT stosowane są różne aktywności terapeutyczne jodu promieniotwórczego: od 30 do 200 mCi (1,1–7,4 GBq), za optymalną uznaje się 60–100 mCi.

Aktualne rekomendacje (ATA 2009 i ETA 2006) zalecają leczenie ¹³¹I u chorych T3,T4,N1 i powołują się przy tym na brak jednoznacznych dowodów spełniających kryteria EBM dotyczących jego skuteczności u chorych z rakiem o niższym stopniu zaawansowania. Rekomendacje polskie przyjmują szersze wskazania, stosowane także w Niemczech, i zalecają leczenie izotopowe w guzach >1 cm nawet w nieobecności przerzutów do węzłów chłonnych. Ocena skuteczności leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym jest trudna, gdyż potrzebna jest ocena dużych grup chorych obserwowanych przez bardzo długi okres czasu. Jak dotąd w piśmiennictwie nie ma ani jednego randomizowanego prospektywnego badania dokumentującego jednoznacznie skuteczność leczenia uzupełniającego ¹³¹I dla przedłużenia życia chorych, a dostępne dane opierają się na analizach retrospektywnych, których wyniki nie są jednoznaczne. Potwierdzają korzystny wpływ leczenia uzupełniającego ¹³¹I na redukcję liczby nawrotów i zgonów z powodu raka, zwłaszcza u chorych z zaawansowaną postacią raka. W mikroraku leczenie to nie przynosi dodatkowych korzyści. W raku niskozaawansowanym korzyści związane są raczej z obniżaniem ryzyka nawrotu choroby, a ich wpływ na długość życia nie został jak dotąd udowodniony.

W069

Rekomendacje ICRU dla planowania radioterapii z modulacją intensywności dawki IMRT

M. Janiszewska

Zakład Fizyki Medycznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Pierwsze implementacje technik IMRT w Polsce miały miejsce w roku 2000, obliczanie i ocena dawek odbywały się w oparciu o raporty ICRU 50 i 63 dedykowane dla technik 3D. Użytkownicy nowej technologii zbierali doświadczenia, które stały się podstawą opracowania międzynarodowych zaleceń, przypisywania i raportowania dawki w technikach IMRT, opublikowanych w roku 2010 w postaci raportu ICRU 83. Raport jest obszernym dokumentem rozpoczynającym się szczegółowym opisem od strony fizycznej, technologii IMRT. Dokument składa się z 5 rozdziałów i dwóch dodatków zawierających opisy przypadków klinicznych i procedury QA. Podstawowe zmiany w nowym raporcie dotyczą sposobu definiowania dawki terapeutycznej, monitorowania wartości punktów ewentualnego przedawkowania lub podania zbyt małej dawki dla obszaru tarczowego. Raport wprowadza metodę zastosowania histogramu DVH jako narzędzia do przypisania całkowitej dawki referencyjnej. Na podstawie wyniku planu leczenia w postaci kumulacyjnego DVH, kontroluje się medianę dawki (D50). To właśnie dawka połowiąca rozkładu zastępuję dotychczasowy punkt referencyjny. Nowością w interpretacji rozkładów dawek są też pojęcia tzw. bliskie minimum i bliskie maksimum rozkładu dawek. Dawka powyżej 107% dawki D50, nie powinna przekraczać 2% objętości tarczowej, minimum definiowane jest odpowiednio dla 98% objętości w której nie powinno otrzymać dawki mniejszej niż 95% dawki D50.

Raport wprowadza również pojęcie marginesów do narządów krytycznych tzw. PRV. W przeciwieństwie do raportu 62 nie wolno modyfikować kształtu obszarów tarczowych, jeśli fragmenty PTV nakładają się na OAR lub PRV, należy wprowadzić nowe dodatkowe knury. Raport narzuca w takiej sytuacji konieczność wyznaczenia SUB-PTV *volume* dla analizowanego obszaru tarczowego.

Dokument zawiera również przegląd przez stosowane w praktyce procedury kontroli jakości, w klarowny sposób podaje koncepcje algorytmu gamma.

Raport jest dokumentem retrospektywnym, który jest podsumowaniem doświadczeń wiodących ośrodków radioterapeutycznych na świecie. Jest to akt normatywny który powinien być stosowany nie jako uzupełnienie raportów ICRU 50 i 62, ale jak najszybciej powinien je zastąpić.

W070

Dawki w narządach odległych od PTV podczas radioterapii 3D CRT, IMRT i tomoterapii

J. Malicki, W. Suchorska, M. Kruszyna, A. Kowalik,

W. Jackowiak, K. Zaleska-Przybyłek, A. Skrobala,

S. Adamczyk, M. Skórska

Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Wprowadzenie nowych technik napromieniania w radioterapii jest podyktowane koniecznością zarówno podniesienia dawki w obszarze guza nowotworowego (PTV) i jednocześnie potrzebą dostarczenia tej dawki bardziej dokładnie i bardziej jednorodnie.

Z powodu właściwości promieniowania (megawoltowe fotony i elektrony) podniesienie dawki w jednym obszarze wiąże się z równoczesnym wzrostem dawek w innych miejscach. Absorpcję dawki w większej odległości od PTV wywołuje promieniowanie fotonowe rozproszone pochodzące z różnych źródeł, ale czasami również promieniowanie neutronowe. Skład tego promieniowania jest w większości nieznan. Zatem odpowiedź biologiczna tkanek zdrowych będzie nie tylko zależna od dawki, ale również od rodzaju promieniowania, które tę dawkę wywołuje.

Obliczenia dawek w dalszej odległości od PTV dawek mogą być wykonane jedynie metodą Monte Carlo, która wymaga szczegółowej znajomości układu kolimacyjnego akceleratora. Pomiary dawki promieniowania fotonowego oraz neutronowego mogą być wykonane w punktach detektorami termoluminescencyjnymi TL100, TL600, TL700 oraz filmami typu GafChromic EBT do pomiaru planarnego rozkładu dawki. Odpowiedź biologiczną bada się umieszczając wybrane linie komórek prawidłowych w fantomie Aldersona, tj. o kształcie i budowie wewnętrznej odpowiadającej ciału ludzkiemu, w którym są dodatkowo wykonane przekroje zaopatrzone w odpowiednie miejsca umożliwiające umieszczenia materiału biologicznego.

Zainteresowanie dawkami w większej odległości od PTV jest spowodowane zastosowaniem w praktyce klinicznej nowych bardziej efektywnych technik napromieniania (IMRT, tomoterapia) przy jednoczesnym wydłużeniu czasu życia pacjentów po radioterapii. Stan wiedzy pozwala na stwierdzenie, że nawet niskie dawki mogą wywoływać efekty uboczne. Mogą prowadzić do efektów klinicznych (jeżeli mówimy o dawkach rzędu pojedynczych grejów) lub subklinicznych, gdy dawki są rzędu ułamków grejów.

W071

Rola autofagii w powstawaniu i terapii nowotworów

D. Nowis

Zakład Immunologii, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Autofagia (gr. *autós* — sam, *phagein* — jeść) to zależny od lizosomów proces degradacji składników komórki, najczęściej będący jej odpowiedzią na głodzenie lub stres. Zwyczajowo wyróżnia się trzy postaci autofagii: makroautofagię, mikroautofagię oraz autofagię zależną od obecności białek opiekuńczych (*chaperone-mediated autophagy*). Proces autofagii zachodzi w komórkach w sposób ciągły i jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Autofagia jest aktywowana np. między posiłkami, aby zapewnić stały dowóz składników odżywczych do komórek, uczestniczy także w zwalczaniu wewnątrzkomórkowych patogenów oraz rozwoju odpowiedzi immunologicznej. Nadmiernie nasilona prowadzi jednak do tzw. programowanej śmierci komórki (typ III programowanej śmierci komórki), bardzo szczegółowo opisanej zwłaszcza w rozwoju zarodkowym. Zjawisko autofagii od kilku lat przykuwa uwagę naukowców na całym świecie, a liczba publikacji dotyczących tego zagadnienia rośnie lawinowo. Zaburzenia regulacji autofagii są związane z rozwojem większości chorób człowieka, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego, metabolicznych, neurodegeneracyjnych czy nowotworowych. I to właśnie w komórkach nowotworowych autofagia najwyraźniej ujawnia swoje dwie odmienne twarze. Niejako jak Doktor Jekyll stoi na straży integralności genomu i usuwa uszkodzone makrocząsteczki i organella, co na wczesnych etapach powstawania nowotworów chroni nasze komórki przed transformacją. Z kolei w zaawansowanych nowotworach, zwłaszcza niedożywionych i niedokrwionych, autofagia, jak Mister Hyde, odgrywa rolę ochronną i, usuwając uszkodzone składniki komórek nowotworowych nie tylko ułatwia ich przeżycie, ale również osłabia działanie terapii przeciwnowotworowych, w tym głównie chemioterapii. W ostatnich latach do badań klinicznych w onkologii wprowadzono zarówno inhibitory, jak i aktywatory autofagii. Te ostatnie zwłaszcza do leczenia nowotworów z defektem w indukcji lub przebiegu apoptozy.

Podczas wykładu podsumowana zostanie aktualna wiedza na temat przebiegu i roli autofagii w rozwoju nowotworów. Ponadto, omówione będą podstawy biologiczne terapii związkami modulującymi przebieg tego procesu. Podkreślona zostanie również zależność między autofagią i apoptozą oraz powiązania między autofagią a głównym wewnątrzkomórkowym układem odpowiedzialnym za degradację białek, czyli układem ubikwityna-proteasom.

W072

Mikropęcherzyki komórkowe w monitorowaniu onkogenezy i terapii przeciwnowotworowej

J. Rak

Montreal Children's Hospital

Komórka transformowana z jej zmienionym aparatem genetycznym i sygnalizacyjnym uważana jest często za podstawową i autonomiczną jednostkę w procesie nowotworzenia. Wiele dowodów wskazuje jednak na to, że fundamentalną cechą choroby nowotworowej są nie tylko cechy poszczególnych komórek i ich populacji, ale również ich wzajemne oddziaływanie i kolektywne właściwości. Jednym z najbardziej fascynujących i najmniej poznanych mechanizmów tych interakcji jest wydzielanie i międzykomórkowa wymiana złożonych kompleksów molekularnych zawartych w wiruso-podobnych strukturach błonowych zwanych mikropęcherzykami (MP) lub pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi (*extracellular vesicles* — EVs). Emisja MP zachodzi albo bezpośrednio z błony komórkowej (*ectosomes*) albo z endosomalnych struktur błon wewnątrzkomórkowych (*exosomes*), co ma wpływ na heterogenne właściwości fizyczne i molekularne powstających MP. W wyniku tych procesów MP stają się mechanizmem komorowego eksportu szerokiego spektrum aktywnych białek i kwasów nukleinowych (microRNA, mRNA DNA), w tym również zmutowanych genów i ich produktów (mRNA, białek) o własnościach transformujących, w tym takich jak Ras, EGFR, HER2 i wiele innych. Zawartość MP jest zabezpieczona przed degradacją w środowisku zewnątrzkomórkowym, a ich właściwości powierzchniowe pozwalają na interakcje z błonami wielu rodzajów komórek. Związku z tym onkogenny materiał zawarty w MP (z tej przyczyny określanych jako onkosomy — *oncosomes*) może wnikać do komórek niestransformowanych i zmieniać ich właściwości biologiczne, takie jak potencjał angiogeny, wzrostowy i leukooporność. MP wykrywalne są w krwi obwodowej, gdzie mogą służyć do zdalnego monitorowania i profilowania cech molekularnych niedostępnych ognisk nowotworowych dla celów diagnostycznych, prognostycznych lub terapeutycznych (np. doboru leków celowanych). Tak więc procesy komórkowego eksportu i importu onkogennych MP/EV są przykładem niekonwencjonalnej międzykomórkowej migracji aktywnych makrocząsteczek i mechanizmów regulacyjnych uważanych dotąd za ściśle wewnątrzkomórkowe. Obserwacje te obrazują jak międzykomórkowe oddziaływanie i wymiana molekularna mogą wpływać na procesy złośliwe i jak MP mogą, w niedalekiej przyszłości, stać się nowym źródłem cennych informacji dotyczących molekularnych mechanizmów choroby i narzędziem racjonalnego planowania terapii przeciwnowotworowej.

W073

Wizualizacja dynamiki oddziaływań międzykomórkowych w immunoterapii przeciwnowotworowej

T. Żal

MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Dzięki zdolności do wykrywania obcych antygenów i patrolowania tkanek, układ odpornościowy może być wykorzystany do selektywnej eliminacji komórek, których antygeny zostały zmienione przez proces nowotworowy. Obecnie testowane immunoterapie przeciwnowotworowe polegają na różnych strategiach, począwszy od niespecyficznego immunomodulacji, poprzez immunizację antygenami nowotworowymi, aż do infuzji odpowiednio uczulonych limfocytów rozpoznających antygeny nowotworowe. Każda z tych strategii może prowadzić do wysokich zmian cytotoxicności przeciwnowotworowej w krążeniu, tym niemniej typowo obserwowane odpowiedzi w mikrośrodoisku nowotworu są przejściowe i niewystarczające. Dokładne przyczyny tego stanu rzeczy są niejasne i mogą być związane zarówno z nieodpowiednią migracją limfocytów do wnętrza masy nowotworu, jak i z hamowaniem aktywacji limfocytów przez czynniki mikrośrodoiskowe, na przykład przez ligandy wiążące receptory hamujące limfocytów, takie jak CTLA4 lub PD-1.

Aby lepiej zrozumieć mechanizmy patrolowania tkanek i zachowanie się komórek układu immunologicznego w nowotworach, nasze laboratorium obrazuje dynamikę komórek *in vivo* za pomocą mikroskopii dwufotonowej i konfokalnej w mysich modelach nowotworów płuc, skóry, mózgu i wątroby. Nasze badania ujawniają niezwykle kompleksową dynamikę oddziaływań pomiędzy różnymi populacjami limfocytów T a komórkami nowotworowymi i otaczającymi je komórkami stromy i zdrowej tkanki, a zwłaszcza z lokalnymi komórkami dendrytycznymi i makrofagami. W odpowiedzi na immunoterapię przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi sygnały hamujące receptora PD-1, obserwujemy selektywną eliminację komórek nowotworu, co jest poprzedzone charakterystycznymi zmianami w dynamice i dystrybucji przestrzennej oddziaływań immunologicznych. Uzyskane dane pozwalają nam na zidentyfikowanie krytycznych oddziaływań w mikrośrodoisku tkanek i nowotworów, które mogą być optymalizowane w celu immunoterapii.

W074

Rola galaktozylotransferazy UDP-galaktoza:ceramid (UGT8) w progresji ludzkiego raka sutka

M. Ugorski, T. Owczarek

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

UDP-galaktoza:ceramid galaktozylotransferaza (UGT8) jest enzymem odpowiedzialnym za syntezę galaktozyloceramidu (GalCer), prostego glikosfingolipidu znanego głównie jako składnik mieliny. Tymczasem ostatnio wykazano, że w trakcie progresji raka gruczołu sutkowego w kierunku bardziej złośliwego fenotypu dochodzi do wzrostu ekspresji UGT8, a gen *UGT8* znajduje się na liście 6 genów, których nadekspresja jest swoiście związana z tymi guzami raka sutka, które dają przerzuty do płuc. Poziom ekspresji UGT8 i GalCer analizowano również w ustalonych *in vitro* liniach komórkowych raka sutka MDA-MB-231, BO2 i MCF10ZA1a.cl1, o których wiadomo, że dają przerzuty w modelu myszy bezgrasiczych, oraz w liniach nieprzerzutujących, takich jak MCF7, T47D, SKBR-3, BT-474 i Hs-587T, wykazując obecność UGT8 i GalCer tylko w komórkach przerzutujących.

Substratem do syntezy GalCer jest ceramid będący kluczową proapoptotyczną cząsteczką kaskady sygnału związanej ze stresem komórkowym, na który narażone są komórki nowotworowe na każdym etapie progresji nowotworowej. Stąd zaproponowano, że zmiany w metabolizmie GalCer, prowadzące do jego akumulacji w komórkach nowotworowych, skutkują obniżeniem wewnątrzkomórkowego poziomu ceramidu i powodują zwiększoną oporność takich komórek na apoptozę, co w konsekwencji ma ułatwiać ich przeżycie w niezwykle stresogennym i nieprzyjnym środowisku zarówno guza pierwotnego, jak i przerzutu. W celu eksperymentalnej weryfikacji tej hipotezy wykorzystano dwa modele eksperymentalne polegające na utworzeniu: (1) fenotypu funkcjonalnego z nadekspresją UGT8 i afunkcjonalnego z obniżoną jego ekspresją. Wykorzystując obydwa otrzymane modele komórkowe, przeprowadzono testy podatności komórek na apoptozę indukowaną cytostatykami, których działanie jest związane ze wzrostem ilości proapoptotycznego ceramidu. Wykazano, że komórki MCF7 z nadekspresją UGT8 są bardziej odporne na apoptozę indukowaną N-(4-hydroksyfenylo)retinamidem i doskorubicyną, natomiast komórki MDA-MB-231 z obniżoną ekspresją UGT8 są bardziej podatne na apoptozę indukowaną doskorubicyną w porównaniu z komórkami rodzicielskimi.

Wykorzystując komórki MDA-MB-231 z zahamowaną ekspresją UGT8 analizowano, jak zmniejszenie ilości GalCer wpływa na zdolności komórek raka sutka do wzrostu w postaci guza i ich potencjał przerzutujący w modelu myszy bezgrasiczych. Stwierdzono, że takie komórki charakteryzują się znacznie obniżoną „tumorogennością” w porównaniu

z komórkami rodzicielskim, czemu towarzyszy obniżenie potencjału proliferacyjnego, jak to pokazano za pomocą barwienia immunohistochemicznego na obecność antygenu Ki-67. Stosując metodę TUNEL pokazano, że w guzach tworzonych przez te komórki dochodzi również do nasilenia apoptozy w porównaniu z guzami otrzymanymi po przeszczepieniu komórek kontrolnych. Wykazano również, że obecność galaktozyloceramidu jest ściśle związana z potencjałem przerzutującym komórek raka sutka. Komórki MDA-MB-231 z zahamowaną ekspresją UGT8 charakteryzowały się bowiem znacznie zmniejszonymi zdolnościami do tworzenia przerzutów, co wyrażało się nie tylko mniejszą liczbą zwierząt, u których dochodziło do powstawania eksperymentalnych przerzutów w porównaniu z grupą kontrolną, ale również znacznie wolniejszym ich wzrostem.

W075

Dane demograficzne i epidemiologiczne dotyczące zachorowań na nowotwory w podeszłym wieku

J. Didkowska

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

Wprowadzenie. Wzrastająca liczba i udział osób w podeszłym wieku w populacjach krajów rozwiniętych staje się coraz większym wyzwaniem dla współczesnych społeczeństw. Skutki zmian demograficznych oddziałują na wiele sfer działalności społecznej, począwszy od gospodarczych, finansowych, społecznych kończąc na zdrowotnych. Zdrowotne skutki zmian demograficznych związane są zarówno z obciążeniem systemu ochrony zdrowia, jak i z nowymi problemami diagnostycznymi i leczniczymi.

Cel. Celem pracy jest ocena liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w polskiej populacji u osób w podeszłym wieku obecnie i w przyszłości.

Materiał i metoda. Prezentowane dane dotyczą zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe. Dane dotyczące Polski zachorowań pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów; dane dotyczące zgonów z Głównego Urzędu Statystycznego. Za osoby „w podeszłym wieku” przyjęto osoby powyżej 65 roku życia. Prognozy zachorowań i zgonów sporządzono na podstawie modelu regresji liniowej przy wykorzystaniu pakietu „Stata macros for short-term prediction”.

Wyniki. W ciągu ostatnich dwóch dekad przeciętne trwanie życia w Polsce wzrosło o 6 lat dla mężczyzn i o 7 lat dla kobiet, osiągając 72 lata u mężczyzn i 82 lata u kobiet. W końcu pierwszej dekady XXI wieku 15% mężczyzn i 22% kobiet przekroczyło 60 rok życia. W ciągu najbliższych dwóch dekad ponad 1/4 mężczyzn i 1/3 kobiet przekroczy 60 rok życia; 4% mężczyzn i 8% kobiet wejdzie w dziewiątą i dziesiątą dekadę życia.

Choroby nowotworowe będą coraz częściej przyczyną zgonu, niewykluczone, że wyprzedzą choroby układu krążenia. Szacuje się, że w 2030 roku 28 500 zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn (27%) i 18 400 (22%) u kobiet będzie wynikało wyłącznie ze starzenia się polskiej populacji, chociaż liczba zachorowań u osób w starszym wieku będzie wyższa (73% u mężczyzn i 55% u kobiet).

Wnioski. Dotychczasowy brak scenariuszy związanych ze wzrastającą liczbą osób starszych w naszym społeczeństwie niestety dotyczy także sfery ochrony zdrowia. Zwrócenie uwagi na ten problem przez onkologów jest szczególnie istotne ze względu na częstość występowania chorób nowotworowych w starszym wieku.

W076

Chirurgiczne aspekty leczenia starszych osób

S. Grodecka-Gazdecka

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydłużenie czasu życia pozostaje w bezpośrednim związku ze wzrostem częstości występowania nowotworów złośliwych u osób starszych. Jednocześnie chorzy na nowotwór stanowią heterogenną grupę pod względem stanu geriatrycznego. U 20% pacjentów PS wg skali ECOG wynosi więcej niż 2. U 90% pacjentów stwierdza się przynajmniej jedno, a u 75% pacjentów liczne schorzenia współistniejące. 20–40% starszych pacjentów cierpi na depresję. U 25–35% stwierdza się zaburzenia sprawności, u 30–50% występuje ryzyko niedożywienia, a 70% pacjentów w tej grupie wiekowej zażywa wiele leków. U starszych chorych współczynniki umieralności dla szeregu nowotworów nie zmieniają się lub wręcz rosną. Pacjenci starsi częściej leczeni są suboptymalnie, także chirurgicznie, mimo że wiek kalendarzowy przestał być czynnikiem decydującym o kwalifikacji do operacji. Podobnie jak w innych grupach wiekowych, powodzenie leczenia pozostaje w ścisłym związku ze stopniem zaawansowania choroby nowotworowej. Decyzje terapeutyczne co do każdego rodzaju leczenia przeciwnowotworowego powinny opierać się o ocenę takich aspektów jak: wiek fizjologiczny, oczekiwany czas życia, potencjalne ryzyko vs bezwzględny zysk, tolerancja leczenia, preferencje pacjenta oraz potencjalne przeszkody w leczeniu. Leczenie operacyjne pozostaje postępowaniem z wyboru w większości nowotworów złośliwych. Do chirurgicznych aspektów leczenia osób starszych należy wzrost bezpieczeństwa znieczulenia ogólnego oraz zmniejszenie ryzyka powikłań wynikające z rozwoju mniej inwazyjnych metod operacyjnych, jak i starszej kwalifikacji do leczenia. Wykonywanie operacji w trybie nagłym w istotny sposób zwiększa ryzyko powikłań okołoperacyjnych w każdej grupie wiekowej, a zwłaszcza u osób starszych. Postęp wiedzy potwierdzający wartość

operacji oszczędzających w wielu nowotworach sprzyja pacjentom starszym, gdyż zmniejsza zakres operacji, a zastosowanie technik laparoskopowych, wideotorakoskopowych czy chirurgii laserowej redukuje ryzyko powikłań. Wszystkie dostępne publikacje podkreślają możliwość uzyskania satysfakcjonujących wyników leczenia operacyjnego pod warunkiem starannej oceny całościowego stanu geriatrycznego pacjenta starszego i dobrej oceny rezerw czynnościowych chorego. W użyciu jest szereg testów o zróżnicowanej przydatności w codziennej praktyce klinicznej. Najwyżej ocenianym narzędziem jest wszechstronna ocena geriatryczna *Comprehensive Geriatric Assessment* — CGA określająca stan funkcjonalny pacjenta, schorzenia współistniejące, stan odżywienia, percepcję, stan psychologiczny, stosowane leki oraz warunki socjalne i ekonomiczne. W praktyce codziennej test ten jest bardzo czasochłonny i wymagający współpracy z geriatrami. Poszukuje się zatem uproszczonych testów pozwalających na oszacowanie indywidualnego ryzyka leczenia przeciwnowotworowego, mających na celu wyodrębnić grupę chorych wymagających pełnej oceny geriatrycznej. Dla ułatwienia decyzji chirurgicznych najczęściej używane są: PREOP — *Preoperative Risk Estimation for Onco-geriatric Patients*, PACE — *Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly*, GFI — *Groningen Frailty Index*, VES-13 — *Vulnerable Elders Survey* oraz test „wstań i idź” (*timed up and go*). W Polsce sekcja Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej o nazwie GONG (*geriatric oncology group*) opracowała we współpracy z geriatrami Kartę Badania Geriatrycznego Pacjenta Onkologicznego >65 roku życia. W badaniu wieloośrodkowym stwierdzono, że pacjenci uzyskujący liczbę punktów w przedziale od 87–100 nie są obciążeni ryzykiem wczesnych powikłań po leczeniu chirurgicznym. U pacjentów uzyskujących od 74–86 punktów należy rozważyć kompleksową ocenę geriatryczną. Chorzy uzyskujący poniżej 74 punktów należą do grupy bardzo dużego ryzyka powikłań, wymagają kompleksowej oceny geriatrycznej i powinni być kwalifikowani do leczenia operacyjnego z największą ostrożnością. Karta badania geriatrycznego jest rekomendowana przez sekcję GONG jako narzędzie skринingowe przed leczeniem operacyjnym.

W077

Odrębności i podobieństwa w leczeniu systemowym osób w podeszłym wieku

A. Jagiełło-Gruszfeld

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

Większość onkologów uważa, że decyzje na temat kwalifikacji do leczenia systemowego nie powinny być podejmowane w oparciu o wiek kalendarzowy pacjenta. W związku ze zróżnicowanym trybem i poziomem życia, a także uwarun-

kowaniami genetycznymi istnieją znaczące różnice w ogólnej wydolności osób w tym samym wieku kalendarzowym np. 70 lat. Obserwacja wskazuje, że istnieje wyraźna zależność między ilością i stopniem nasilenia działań niepożądanych chemioterapii, a stanem ogólnym (według skali Karnofskiego) oraz liczbą chorób internistycznych rozpoznanych u chorych na nowotwory złośliwe powyżej 65 roku życia. Staranna ocena geriatryczna pacjenta byłaby najlepszym sposobem umożliwiającym prawidłową ocenę przewidywanego czasu przeżycia, ewentualnych korzyści z zastosowanego leczenia systemowego i ryzyka poważnych powikłań. Z powodu czasochłonności pełnej oceny geriatrycznej często wprowadza się uproszczone skale w celu orientacyjnej oceny wydolności pacjentów w podeszłym wieku przed kwalifikacją do leczenia systemowego. Ma to oczywiście szczególne znaczenie w przypadku konieczności zastosowania cytostatyków oraz leków celowanych molekularnie. Najczęstszymi objawami niepożądanymi obserwowanymi podczas leczenia cytostatykami osób w podeszłym wieku są powikłania śluzówkowe, mielosupresja, kardiotoxycywność i neurotoxycywność. Podejmując decyzję o kwalifikacji chorego do leczenia systemowego należy pamiętać o szeregu fizjologicznych uwarunkowań, które pojawiają się z wiekiem i mogą w istotny sposób wpływać na metabolizm leków oraz na tolerancję leczenia onkologicznego. Należy tutaj wymienić status hormonalny, zwolniony metabolizm, zmniejszoną wydolność nerek, upośledzone procesy wchłaniania w przewodzie pokarmowym, choroby naczyniowo-sercowe, choroby układu oddechowego, osłabiony system odpornościowy, problemy związane z upośledzeniem układu nerwowego. Istnieje szereg możliwości takiego prowadzenia leczenia systemowego osób w podeszłym wieku, które pozwalają na zmniejszenie ewentualnych działań ubocznych. Należy wśród nich wymienić redukcję dawek, stosowanie leczenia w rytmie co tygodniowym, skorelowanie dawek z klirensem kreatyniny, włączenie leków wspomagających (G-CSF, erytropoetyny, dodatkowe nawodnienie itp.).

W078

Chemioradioterapia w wieku podeszłym

D. M. Kowalski

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

Radiochemioterapia (sekwencyjna, jednoczasowa) jest metodą leczenia radykalnego stosowaną jako samodzielna metoda w przypadku nowotworów zaawansowanych miejscowo, nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego, jak również jako element poprzedzający lub uzupełniający chirurgię. Kwalifikacja do leczenia zależy od szeregu czynników, a w szczególności od rozpoznania (lokalizacja

narządowa), typu histologicznego nowotworu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz szeregu czynników prognostycznych (w tym wieku chorego). Leczenie skojarzone z udziałem radioterapii i chemioterapii obarczone może być większym ryzykiem powikłań zarówno popromiennych, jak i hematologicznych i pozahematologicznych. W kwalifikacji do leczenia skojarzonego oprócz klasycznych czynników prognostycznych (stan sprawności fizycznej oceniony w skali Karnofsky'ego lub WHO, stopień zaawansowania klinicznego i stopień utraty masy ciała) — u chorych starszych należy wziąć pod uwagę szereg czynników dodatkowych. Należą do nich: choroby współwystępujące, stan funkcjonalny, stan umysłowy i sprawność funkcji poznawczych, stan odżywienia i zapotrzebowanie na pomoc. Stanowią one tzw. całościową ocenę geriatryczną (*geriatric assessment*). Szacunkowa ocena ryzyka wpływu obciążeń internistycznych u chorych w wieku podeszłym najczęściej przeprowadzana jest z użyciem skali Charlsona zawierającej punktową ocenę wpływu zawału mięśnia sercowego, zastoinowej niewydolności serca, chorób naczyń obwodowych, chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego, zespołu otępienia, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, chorób układowych tkanki łącznej, choroby wrzodowej oraz cukrzycy. Do oceny stopnia sprawności — oprócz wymienianej skali sprawności fizycznej — najczęściej używana jest skala Katza, czyli Skala Diennej Aktywności Życiowej (*Activities of Daily Living; ADL*) oraz skala Lawton's, czyli Instrumentalna Skala Aktywności Diennej (*Instrumental Activities of Daily Living; IADL*).

Skala ADL obejmuje ocenę podstawowych czynności (np. mycie, ubieranie, zdolność do poruszania się po domu, jedzenie), natomiast IADL określa czynności bardziej złożone (np. używanie telefonu, samodzielne zakupy, przygotowanie posiłków, sprzątanie, pranie, prawidłowe używanie zapisanych leków). Wszystkie wymienione metody oceny służą do przeprowadzenia Całościowej Oceny Geriatrycznej (*geriatric assessment*). Na podstawie danych uzyskanych z badania III fazy (566 chorych) wykazano korzystną wartość rokowniczą dobrej jakości życia i wysokiego wskaźnika IADL wobec czasu przeżycia całkowitego. Nie wykazano znamiennego wpływu oceny dokonanej według skali Charlsona (ocena wpływu chorób towarzyszących na czas przeżycia całkowitego) i skali ADL. Całościowa ocena geriatryczna powinna być prowadzona w momencie kwalifikacji do leczenia skojarzonego (radiochemioterapia) obejmującego nie tylko zastosowanie chemioterapii lecz również hormonoterapii czy terapii ukierunkowanych molekularnie. Analiza wymienionych czynników powinna być prowadzona zarówno w ramach leczenia radykalnego (chemioterapia wstępna, chemioterapia uzupełniająca, radiochemioterapia) jak również, a może przede wszystkim przy kwalifikacji do leczenia paliatywnego, gdzie nadrzędnym celem jest poprawa jakości życia chorego.

Dane z badań klinicznych dedykowanych chorym w wieku powyżej 70 lub 75 roku życia zdarzają się niestety niezmiernie rzadko. Analizy dotyczące przeżycia, jego jakości czy toksyczności stosowanego leczenia skojarzonego (radiochemioterapia) najczęściej pochodzą albo z analiz retrospektywnych albo z analiz podgrup badań klinicznych, w których zidentyfikowano grupy chorych w wieku podeszłym. Racjonalna kwalifikacja chorych do odpowiednich metod leczenia poprawia jakość życia chorych oraz wydłuża całkowity czas przeżycia. Zakres korzyści z leczenia nie zależy od stanu metrykalnego, ale od szeregu czynników (przede wszystkim stopienia sprawności fizycznej, zakresu utraty ciężaru ciała i stopnia zaawansowania klinicznego). Przy kwalifikacji chorych do leczenia paliatywnego należy szczególnie uwzględnić wskazania do zastosowania samodzielnej radioterapii — metody w wielu przypadkach efektywnej w swej skuteczności i obciążonej względnie mniejszym ryzykiem powikłań.

W079

Chirurgiczne leczenie chorych powyżej 85 roku życia — czy i kiedy operować?

Z. Śledziński, S. Hać, J. Kobiela

Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Populacja osób w wieku podeszłym stale rośnie. Wzrasta też liczba chorych operowanych w wieku podeszłym. Przewiduje się, że populacja osób powyżej osiemdziesiątego roku życia w ciągu najbliższych dwudziestu lat przekroczy 5%. Wiek operowanych chorych wpływa na ryzyko powikłań i zgonów chorych leczonych chirurgicznie. O wiele większe znaczenie mają jednak choroby współistniejące oraz konieczność wykonania operacji ze wskazań pilnych lub nagłych, co zdarza się coraz częściej u osób w wieku podeszłym. W tej grupie chorych szczególne znaczenie ma przedoperacyjna strategiczna ocena ryzyka związanego z przeprowadzaną operacją oraz znieczuleniem. Kompleksowa ocena dokonana z zastosowaniem dostępnych wieloparametrycznych skal pozwala na identyfikację ryzyka oraz optymalizację postępowania, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia zachowawczego. Wiele elementów postępowania przed- i okołoperacyjnego jest zmiennymi mającymi wpływ na wynik leczenia. Rolą chirurga jest zapoznać z tymi danymi pacjenta w przystępny sposób, a decyzja podjęta na tej podstawie przez pacjenta powinna być podstawą działania dla chirurga.

W080

Rak krtani i gardła dolnego

E. Osuch-Wójcikiewicz

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Anatomiczne położenie krtani i gardła dolnego na skrzyżowaniu drogi oddechowej i pokarmowej sprawia, że nowotwory tu rozwijające się często zajmują oba narządy. Dotyczy to zaawansowanych przypadków. Najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym regionu głowy i szyi jest rak krtani, który stanowi ok 40% wszystkich nowotworów rozwijających się w tej okolicy. W 95% jest to rak płaskonabłonkowy. Występuje częściej u mężczyzn w szóstej i siódmej dekadzie życia, jest piątym nowotworem złośliwym po raku płuc, jelita grubego, żołądka, prostaty. Rak krtani zalicza się do nowotworów tytoniozależnych, palenie papierosów jest podstawowym czynnikiem ryzyka. Jednoczesna ekspozycja na dym tytoniowy i alkohol zwiększa ryzyko zachorowania na raka górnego piętra krtani i raka gardła dolnego. W Polsce rak krtani od wielu lat pozostaje problemem, wprawdzie w ostatnich latach zanotowano spadek zachorowalności ale również odnotowano zmniejszenie się pięcioletniego przeżycia pacjentów z rakiem krtani (z 67% w latach 80. do 65% w latach 90). Przyczyn tego jest kilka, do najważniejszych zalicza się znaczne zaawansowanie choroby w chwili zgłoszenia pacjenta do lekarza: 59,7% w zaawansowaniu T3 i T4, u 46,7% chorych stwierdzane są przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz zbyt długi okres od wystąpienia pierwszych objawów do postawienia rozpoznania (około 6 miesięcy). Około 20% chorych zgłasza się po raz pierwszy do lekarza na ostry dyżur z dusznością, w stanie zagrożenia życia.

Objawy. Dominującymi objawami raka krtani są: chrypka (*dysphonia*), duszność (*dyspnoe*), dolegliwości bólowe przy połykaniu (*dysphagia*). Są one zależne od miejsca rozwoju nowotworu. W początkowym okresie objawy są bardzo dyskretne i, jeżeli nie ustępują po 2–3 tygodniach pomimo prawidłowego leczenia, chory powinien być skierowany na badanie laryngologiczne. Objawy takie jak ból, rozdęcie puszki krtani, duszność wdechowa, powiększony twardy węzeł chłonny szyi, wymagają niezwłocznej oceny specjalistycznej.

Rak nadgłośni. Stanowi 40% przypadków raka krtani. Charakteryzuje się dynamicznym wzrostem miejscowym i wysokim ryzykiem wczesnych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (II–V region węzłów chłonnych szyi, ryzyko w T1 — 20%, w T2 — 40%). Dominującym objawem są: uczucie przeszkody w gardle oraz zaburzenia w połykaniu, ból ucha.

Rak głośni. Stanowi 47,6% przypadków raka krtani. Głównym objawem są zaburzenia głosu: chrypka, chrząkanie, kaszel, objawem świadczącym o zaawansowaniu choroby jest duszność. Objawy raka głośni pojawiają się bardzo szybko, we wczesnych stadiach choroby. Ryzyko wystąpienia

przerzutów regionalnych jest najmniejsze ze wszystkich lokalizacji: w T1 i T2 <8%, w T3 — 21%, T4 — 22% w II–IV regionie węzłów chłonnych szyi.

Rak pogłośni. Stanowi 2,3% przypadków raka krtani. Przez długi okres rozwija się bezobjawowo, objawem późnym świadczącym o zaawansowaniu choroby jest duszność. U 20% chorych obecne są przerzuty do węzłów chłonnych szyi IV–VII regionu. Przerzuty odległe w raku krtani występują w 2–5%, najczęściej do płuc, kości, wątroby i mózgu. Rak krtaniowej części gardła (gardła dolnego). Objawami raka gardła dolnego są: zaburzenia połykania (*dysphagia*), uczucie ciała obcego w gardle, bolesne połykanie (*odynophagia*), ból promieniujący do ucha, obecność guza na szyi (przerzut do węzła chłonnego), zmniejszenie masy ciała, chrypka, kaszel, duszność. Rak gardła dolnego najczęściej umiejscowiony jest w zachyłku gruszkowatym — 80%, następnie w okolicy zapierściennej i tylnej ścianie gardła — 20%. U 60–80% chorych stwierdza się obecność przerzutów regionalnych podczas pierwszego badania. U 8% chorych stwierdza się współistnienie drugiego ogniska pierwotnego w rejonie głowy i szyi.

Diagnostyka. W diagnostyce najważniejsze znaczenie mają: laryngoskopia pośrednia i bezpośrednia oraz badania pobranego wycinka z guza. Niezbędne w ocenie rozległości choroby są badania obrazowe: USG szyi połączone z BAC guza, TK szyi, w wybranych przypadkach MRI oraz badanie kontrastowe przełyku, rtg klatki piersiowej — w każdym przypadku, USG jamy brzusznej w zaawansowanych nowotworach gardła dolnego. Określenie zaawansowania choroby determinuje wybór metody leczenia i tym samym ma znaczenie rokownicze.

Leczenie. Podstawowymi metodami leczenia raka krtani i gardła dolnego jest chirurgia i radioterapia, jako metody leczenia samodzielnego lub skojarzonego bądź jako metody uzupełniające się wzajemnie w leczeniu niepowodzeń. W leczeniu przypadków zaawansowanych stosuje się również kojarzenie radioterapii z chemioterapią. Wybór metody leczenia powinien być w każdym przypadku rozważany indywidualnie i zależy od: zaawansowania klinicznego nowotworu, wyniku badania histopatologicznego, stanu ogólnego chorego oraz zgody chorego na zaproponowane leczenie. Leczenie chirurgiczne, w zależności od zaawansowania choroby, obejmuje operacje endoskopowe, częściowe operacje krtani, całkowite usunięcie krtani wraz z węzłami chłonnymi szyi oraz z częściowym lub całkowitym usunięciem gardła dolnego i szyjnej części przełyku. Całkowite usunięcie krtani pozostaje najczęściej wykonywaną operacją. Obecny rozwój chirurgii, zwłaszcza w zakresie możliwości rekonstrukcji tkanek, pozwala leczyć chorych z zaawansowaną chorobą, chorych jeszcze nie tak dawno dyskwalifikowanych z leczenia.

Ogólne zasady. Wczesne raki krtani i gardła dolnego (T1,T2) mogą być leczone operacyjnie lub radioterapią. Zaawanso-

wane raki krtani T3 i T4 kwalifikują się najczęściej do leczenia skojarzonego — operacyjnego i radioterapii. Pooperacyjna radioterapia stosowana jest w każdym przypadku wątpliwej doszczętności operacji, naciekania nowotworu poza granice krtani, naciekania torebki węzłów chłonnych lub tkanek miękkich szyi.

Rokowanie. Rokowanie chorych leczonych z powodu raka krtani zależy od lokalizacji guza, jego zaawansowania, przerzutów regionalnych i odległych, stanu ogólnego. Pięcioletnie przeżycia: stadium I — >95%, stadium II — 85–90%, stadium III — 50–64%, stadium IV — 40–48%. Przerzuty regionalne (N1–N2) w zaawansowaniu T3 i T4 obniżają pięcioletnie przeżycia do ok. 35%. W raku gardła dolnego rokowanie jest niepomyślne: 15–27% 5-letnich przeżyć.

W081

Rak gardła środkowego

K. Skłodowski

I Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

W onkologii płaskonabłonkowego raka gardła środkowego — RGŚ (umiejscowienia wg ICD: C01.9, C05.1-2, C09.0-10.9, tj. korzeń języka, podniebienie miękkie, języczek, migdałek z łukami podniebiennymi, dołki zajęzykowe, boczne i tylna ściana gardła) dokonała się w ostatnich 10 latach istotna, z klinicznego punktu widzenia, ewolucja diagnostyczno-lecznicza, nieporównywalna z żadnym innym rakiem regionu głowy i szyi. Stwierdzono, że:

1. Zastosowanie radioterapii i chemioterapii w leczeniu definitywnym rozpoznawanego najczęściej zaawansowanego RGŚ (III^o i IV^o) ma przewagę nad leczeniem skojarzonym — chirurgią i uzupełniającą radioterapią (± chemioterapia) ze względu na to, że zapewnia porównywalną skuteczność przeciwnowotworową (czas przeżycia bez wznowy, ogólny czas przeżycia) bez pooperacyjnego, anatomicznego i fizjologicznego kalectwa (istotnym powikłaniem takiego leczenia jest głównie popromienna dysfagia). Rola chirurgii koncentruje się dziś na leczeniu niepowodzeń radio-chemioterapii, które przede wszystkim dotyczą niewyleczonych przerzutów raka do układu chłonnego szyi i nawrotów miejscowych.
2. Etiologia wirusowa (wirus brodawczaka ludzkiego — *Human Papilloma Virus*, HPV) dotyczy istotnego odsetka (20–60%) populacji pacjentów, u których obecnie rozpoznaje się raka gardła środkowego. Ten fakt implikuje nie tylko lepsze rokowanie, ale również przebieg kliniczny, który jest odmienny od „podręcznikowej” formy tytonio-alkoholozależnego RGŚ. Jak wynika z badań prowadzonych przez RTOG ekspresja HPV w komórkach RGŚ i nasilenie palenia tytoniu u chorych są silniejszymi

czynnikami prognostycznymi niż zaawansowanie TNM; mogą też stanowić czynniki predykcyjne dla wyboru mniej agresywnego leczenia (badania kliniczne w toku).

3. Klasyczne leki cytotoksyczne (głównie pochodne platyny i 5-fluorouracyl) mogą być zastąpione przez mniej toksyczne inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) w leczeniu definitywnym w skojarzeniu z radioterapią. Mechanizm synergii polega prawdopodobnie na hamowaniu naprawy popromiennych uszkodzeń subletalnych. Pośrednie przesłanki kliniczne wskazują na większą skuteczność przeciwciał anti-EGFR w RGŚ niezależnym od infekcji HPV.

Wymienione powyżej odkrycia naukowe posiadają najwyższy stopień wiarygodności dla medycyny popartej dowodami i wymagają szerokiej publikacji oraz wdrożenia w polskiej onkologii.

W082

Rehabilitacja zaburzeń połykania, głosu i mowy u chorych po leczeniu onkologicznym

J. Olszewski

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, II Katedra Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

W zależności od lokalizacji przyczyny zaburzenia połykania dzieli się na: górne (ustno-gardłowe) i dolne (przełykowe). Przyczyny dysfagii ustno-gardłowej związane są z zaburzeniem I lub II fazy połykania, czego następstwem jest utrata przez chorego zdolności do formowania kęsa pokarmowego lub przesuwania go w kierunku gardła. Do ustalenia prawidłowego rozpoznania przyczyny dysfagii niezbędne są badania: wywiad ukierunkowany na objaw dysfagii, badanie przedmiotowe z uwzględnieniem palpacji i rynofaryngolaryngoskopii, badania specjalistyczne, konsultacje (laryngologiczna, gastroenterologiczna i neurologiczna). Rehabilitację dysfagii neurogennej powinno rozpoczynać się łącznie z leczeniem jej przyczyny, czyli podstawowego schorzenia neurologicznego, o ile poddaje się leczeniu. Niektóre przyczyny dysfagii neurogennej leczone są chirurgicznie lub farmakologicznie. Z kolei w przypadku aspiracji pokarmów u chorych z porażeniem krtani wskazany jest zabieg przesunięcia fałdu głosowego do linii środkowej ciała poprzez zwanie chrząstek nalewkowatych. W przypadku ciężkiej aspiracji należy rozważyć wykonanie chirurgicznego zabiegu rozdzielenia dróg oddechowych od pokarmowych, poprzez założenie tracheostomii.

Zgodnie z międzynarodowym podziałem według WHO (*International Classification of Functioning, Disability and Health*) z 2001 roku w leczeniu zachowawczym zaburzeń połykania wyróżnia się następujące metody: restytucyjne, kompensacyjne, adaptacyjne.

Zadaniem rehabilitacji głosu jest przywrócenie takiego stanu narządu głosu, który spełniałby potrzeby zawodowe, socjalne i emocjonalne chorego przy uwzględnieniu jego realnych możliwości. W ostatnich kilkudziesięciu lat rehabilitacja głosu odbywa się w poradniach logopedyczno-foniatrycznych, w klinikach i pracowniach foniatrycznych uniwersytetów medycznych w Polsce i obejmuje: kompleksowe badanie oceniające jego czynność, przedstawienie pacjentowi wyników badań z omówieniem stwierdzonych u niego nieprawidłowości oraz omówienie mechanizmu powstawania głosu, motywację pacjenta do rehabilitacji głosu, edukację higieny głosu psychoterapię, zmianę nawyków głosowych, zmianę stylu życia, ćwiczenia oddechowe i relaksacyjne, ćwiczenia emisji głosu, ćwiczenia kompensacyjne, integrację i habituację. Programy rehabilitacji głosu dostosowywane są indywidualnie dla wieku, płci, inteligencji, kultury osobistej, zawodu i ogólnego stanu zdrowia i ich powodzenie rehabilitacji ściśle uzależnione jest od sprawności słuchu, wzroku i dotyku. Od wielu lat stosowane są protezy głosowe, które w opinii wielu laryngologów i foniatrów zapewniają najlepszą jakość głosu w porównaniu z innymi metodami rehabilitacji głosu po całkowitej laryngektomii.

W083

Główne kierunki opieki pielęgniarskiej nad pacjentem po przeszczepie komórek macierzystych

K. Nowak-Rzepko

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

W Klinice Nowotworów Układu Chłonnego przeprowadza się przeszczepy komórek macierzystych od 1997 roku. Do lipca 2012 wykonaliśmy 680 zabiegów u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego, chłoniaka ziarniczego i szpiczaka mnogiego. W Klinice znajdują się cztery sale z jałowym nawiewem typu HEPA. Na odcinku 24 łóżkowym opiekę sprawuje 17 pielęgniarek.

Pielęgniarka, doświadczony członek zespołu terapeutycznego, bierze czynny udział w przygotowaniu psychicznym i fizycznym pacjenta, które rozpoczyna się w momencie ustalenia daty przeszczepu.

Przed przeszczepem pacjent zostaje przyjęty do izolatki. Pielęgniarka przygotowuje go do procedury przeszczepu, omawia obowiązujące zasady reżimu sanitarnego. Uczy pacjenta i upoważnioną rodzinę, jakich zasad należy przestrzegać. Uprzedza o potrzebie częstego pobierania krwi. Wyjaśnia plan opieki pielęgniarskiej. Omawia sposoby zmniejszania powikłań dostrzega problemy psychologiczne. Wkrótce po przeniesieniu do izolatki pacjent ma założone wkłucie centralne, przez które otrzymuje chemioterapię podawaną przez kilka dni. Równocześnie chory zaczyna

być nawadniany dożylnie, pielęgniarka zakłada bilans płynów, monitoruje wagę ciała, ciśnienie, parametry nerkowe, morfologię, obserwuje powikłania po chemioterapii. Prowadzone są ćwiczenia oddechowe. Po zakończeniu podawania cytostatyków pacjent ma 24–48 godzin przerwy do dnia „0”. Jest to trudny okres dla pacjenta i dla personelu. Pacjent odczuwa ten dzień jako szansę na nowe życie. Na 30 minut przed przeszczepem podaje się zleconą premedykację, chory podłączony jest do monitora. W asyście pielęgniarki lekarz podaje szybko rozmrożone komórki macierzyste (lub szpik kostny). Pielęgniarka obserwując pacjenta pod kątem powikłań, które mogą wystąpić w trakcie przeszczepu, mierzy parametry życiowe, co 15 minut przez pierwszą godzinę, potem jeden raz co godzinę. Pobiera na posiew próbki z preparatu. U chorego może pojawić się spadek ciśnienia, duszność, zawroty głowy, bóle nadbrzusza, zaburzenia rytmu serca, kaszel, biegunka, nudności i wymioty. Pielęgniarka współpracuje z lekarzem prowadzącym i pacjentem, potrafi zareagować na nagłe pogorszenie stanu zdrowia. W 2–3 dobie po przeszczepie zaczynają występować powikłania będące objawem mielosupresji. Opiekując się pacjentem, pielęgniarka przestrzega zasad izolacji z zaostrożonym reżimem sanitarnym, dokonuje pomiarów temperatury, ciśnienia, tętna, saturacji, diurezy. Zwraca uwagę na potencjalne wrota zakażeń. W razie wystąpienia następujących objawów pielęgniarka podejmuje działania:

Leukopenia — obserwuje pacjenta pod kątem infekcji. Podaje zlecone antybiotyki, środki przeciw grzybicze, pobiera od pacjenta posiewy.

Trombocytopenia — obserwuje pacjenta pod kątem wybroczyn, skazy krwotocznej, krwawień.

Anemia — obserwuje pacjenta pod kątem niedokrwistości, zmęczenia, osłabienia, zawrotów głowy.

Zmiany śluzówkowe przewodu pokarmowego — obserwuje pacjenta pod kątem zmian smaku, braku apetytu, zaburzenia wydzielania śliny, biegunki, bólów brzucha, bolesnego owrzodzenia śluzówek, które mogą wymagać podawania ciągłego wlewu z morfiny i żywienia pozajelitowego.

Po 2–3 tygodniach od wykonania procedury przeszczepu u pacjenta następuje stopniowa poprawa wartości morfologii i stanu ogólnego. Po przekazaniu wskazówek i zaleceń dotyczących dalszego postępowania pacjent zostaje wypisany do domu.

W084

Pielęgnacja chorych po usunięciu nowotworu złośliwego głowy i szyi z rekonstrukcją wolnym płatem z zespoleniem mikronaczyniowym

A. Szymańska

Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Oddział Chirurgii Głowy i Szyi i Onkologii Laryngologicznej w Wielkopolskim Centrum Onkologii jest oddziałem interdyscyplinarnym specjalizującym się w rozpoznawaniu i kompleksowym leczeniu chorób nowotworowych głowy i szyi. Jedną z podstawowych metod leczenia jest chirurgia. Wolne płaty z zespoleniem mikronaczyniowym są standardem w chirurgii rekonstrukcyjnej po rozległych resekcjach z powodu nowotworów głowy i szyi. Dla zespołu interdyscyplinarnego każdy pacjent jest indywidualnością, postrzegany holistycznie i mający prawo do szansy na zdrowie i życie. Okaleczenie fizyczne, utrata pełnionych funkcji zawodowych, rodzinnych i społecznych, powoduje zepchnięcie chorego na margines życia społecznego. Pielęgniarka jest równorzędnym partnerem zespołu terapeutycznego, która skupia swoje działania na rozwiązaniu wszystkich problemów pielęgnacyjnych, które pojawiają się na trudnej drodze do wyzdrowienia.

W085

Wybrane zachowania zdrowotne uczestników Pomorskiego Pilotażowego Programu Badań Przesiewowych Raka Płuca — doniesienie wstępne

J. Książek

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Działania diagnostyczne muszą zostać powiązane z edukacją zdrowotną, która jest podstawowym narzędziem promocji zdrowia i jako główny cel zakłada poprawę stanu zdrowia poprzez zmianę zachowań zdrowotnych. Celem pracy jest analiza wybranych zachowań zdrowotnych uczestników Pomorskiego Pilotażowego Programu Badań Przesiewowych Raka Płuca.

Materiał stanowi 5 046 osób zakwalifikowanych do programu badań przesiewowych raka płuca. Kwalifikacja odbywała się wśród mieszkańców województwa pomorskiego z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca, czyli osób w wieku 50–75 lat, palących papierosy co najmniej 20 lat. Wykorzystane metody to sondaż diagnostyczny z wykorzystaniem kwestionariusza ankiety konstrukcji własnej, oraz metody statystyczne.

Wyniki badań wskazują, że zdecydowana większość respondentów podejmowała w przeszłości próby rzucenia palenia. Najważniejsze problemy zdrowotne badanych to nadciśnienie

nie tętnicze, cukrzyca i choroba wieńcowa. Badani nie są skłonni do ponoszenia kosztów finansowych na badania profilaktyczne. Wyniki ukazują z jakiego powodu należy podjąć działania interwencyjne wobec społeczności lokalnej aby zachować, wzmocnić lub poprawić stan jej zdrowia.

W086

Problemy związane z ranami w miejscu przerzutów

D. Bazaliński

Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu w Rzeszowie

Najczęstsze problemy związane z ranami w miejscu przerzutów. Nie gojące się rozrostowe i/lub destrukcyjne rany nowotworowe będące objawem zaawansowania nowotworu i progresji do skóry są przyczyną wielu przykrych objawów somatycznych powodujących znaczne obniżenie subiektywnej jakości pacjenta życia zarówno w okresie leczenia onkologicznego jak i opieki paliatywnej. Występują stosunkowo rzadko dotycząc 7–10% dorosłych pacjentów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. Mogą wystąpić zarówno w nowotworach pierwotnych okolicy głowy i szyi, jak i w wyniku przerzutów z innych narządów. Rak płuc, piersi, jelita grubego i czerniak często dają przerzuty do skóry. Najczęstsza lokalizacja skórnych zmian przerzutowych to: klatka piersiowa (39–62%), głowa i szyja (24–33%), plecy, korpuz i brzuch (1–3%), pachwina lub pachy (3–7%), genitalia (3–5%), kończyny (18%). Destrukcja tkanek oraz nieprzyjemne uciążliwe objawy miejscowe związane z progresją rany nowotworowej negatywnie wpływają zarówno na pacjenta, jego najbliższe otoczenie, jak i personel medyczny. Występują: feter, krwawienia, obfity wysięk oraz pogłębiająca się destrukcja tkanek i związane z nią oszpeccenie ciała. Brak lub niedostateczne wsparcie społeczne dodatkowo potęgują problemy w opiece nad pacjentem, który zazwyczaj jest świadomy sytuacji w której się znajduje, oczekując pomocy zarówno od osób tworzących zespół terapeutyczny, jak i najbliższej rodziny. Pojawiające się problemy zdrowotne z reguły rzadko są pojedyncze czy dotyczące jednej płaszczyzny życia. powodują, że zapewnienie choremu kompleksowej opieki jest niezwykle trudne.

Wnioski. Rany nowotworowe będące objawem zaawansowanej choroby z ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi są przyczyną wielu przykrych objawów zarówno somatycznych, jak i psychospołecznych. Wywierają niekorzystny niszczący wpływ na postawę, motywację i zachowania pacjenta powodując w ostateczności diametralne obniżenie subiektywnej jakości życia pacjenta. Problemy zdrowotne występujące w trakcie leczenia i opieki nad pacjentem onkologicznym stanowią ogromne wyzwanie dla zespołu terapeutycznego złożonego ze specjalistów różnych dziedzin. Ważnym elementem procesu leczenia

i pielęgnowania jest empatia zespołu, właściwy dobór metody opracowania, oczyszczenia rany, minimalizacja wysięku i fetoru, aktywny i świadomy udział pacjenta i jego bliskich w podejmowanych decyzjach terapeutyczno-opiekuńczych, zapewniający mu indywidualność oraz możliwość samostanowienia o własnym zdrowiu w procesie leczenia.

W087

Rola pielęgniarki w edukacji pacjenta poddawanego leczeniu onkologicznemu

J. Zapała^{1,2}, M. Pyk¹, A. Lesiak^{1,2}

¹Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ²Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy im. Jana Kochanowskiego w Kielcach, Wydział Nauk o Zdrowiu w Kielcach

Wstęp. Pielęgniarka onkologiczna, jako ważny członek zespołu terapeutycznego, ma wpływ na efektywność leczenia, któremu poddawani są pacjenci chorujący na nowotwór złośliwy.

Cel pracy. Celem pracy było określenie roli pielęgniarki w edukacji pacjenta poddawanego leczeniu onkologicznemu.

Materiał i metody. Badania ankietowe przeprowadzono wśród 58 pacjentów Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, którzy byli w trakcie leczenia onkologicznego w czerwcu 2012 roku.

Wyniki. Pacjent rozpoczynający leczenie nowotworu złośliwego trafia do onkologa, gdzie otrzymuje pierwsze informacje o chorobie oraz metodach jej leczenia, dlatego też od lekarza oczekuje dalszych informacji, co potwierdza 98,3% ankietowanych pacjentów. Pielęgniarka edukuje pacjenta najczęściej podczas wykonywania codziennych czynności, dlatego też pacjent nie zawsze uwzględnia jej rolę, jako źródła informacji (13,7%). Co drugi z ankietowanych pacjentów deklarował, że był edukowany przez pielęgniarki na temat: pielęgnacji jamy ustnej i ciała w czasie chemioterapii (60,3%), pielęgnacji naświetlanego obszaru skóry podczas radioterapii (51,7%), diety w czasie terapii onkologicznej (67,2%), eliminacji używek (palenia tytoniu, używania alkoholu) (51,7%) oraz obserwacji innych objawów towarzyszących leczeniu onkologicznemu (51,7%).

Wnioski. 1. Pielęgniarka odgrywa istotną rolę w kształtowaniu pozytywnych nawyków zdrowotnych pacjenta (eliminacja używek, dieta, pielęgnacja skóry) oraz zmniejszaniu ryzyka powikłań związanych z leczeniem onkologicznym. 2. Pielęgniarka jest ważnym źródłem informacji dla pacjenta będącego w trakcie terapii onkologicznej, ponieważ rozwiązuje konkretne problemy oraz wyjaśnia niezrozumiałe dla pacjenta terminy medyczne, zwiększając w ten sposób jego zdolność do samoobserwacji i samopielęgnacji. 3. Dzięki działaniom edukacyjnym pielęgniarki pacjent staje się partnerem w procesie leczenia i pielęgnowania, przez

co zyskuje większą motywację do walki z chorobą i może uniknąć wielu niepożądanych działań ubocznych terapii antynowotworowej.

W088

Opieka pielęgniarska nad chorymi po implantacji złotych znaczników Gold Anchor™ do narządów miękkich, leczonych promieniami z powodu nowotworów wątroby i trzustki — wstępna ocena toksyczności zabiegu

W. Miśta

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Celem pracy jest omówienie opieki pielęgniarskiej oraz wstępna ocena efektów ubocznych po implantacji złotych znaczników Gold Anchor™ do narządów miękkich u chorych z guzami wątroby i trzustki leczonych promieniami.

Materiał i metoda. Grupę badaną stanowiło 18 chorych z guzami przerzutowymi do wątroby oraz 4 z guzem trzustki, zakwalifikowanych do leczenia promieniami, u których od listopada 2010 r. do kwietnia 2012 r. założono złoty znacznik, umożliwiający prowadzenie radioterapii sterowanej obrazem (IGRT — *Image Guided Radiotherapy*).

Wiek chorych zawierał się w przedziale od 34 do 86 lat (średnia 61). 1 tydzień po implantacji, przed rozpoczęciem leczenia promieniami, oceniano toksyczność zabiegu w oparciu o przygotowaną ankietę. Oceniano w niej: ból przy wkłuciu oraz jego nasilenie w skali od 0 do 10 (0 — brak bólu, 10 — największy wyobraźalny ból), ból po implantacji znacznika, krwawkę w miejscu wkłucia, objawy krwawienia wewnętrznego (spadek ciśnienia krwi, podwyższone tętno, gorączka, żółtaczka, smoliste stolce), inne objawy uboczne.

Wyniki. 4 (18%) chorych nie odczuwało żadnego bólu w trakcie implantacji znacznika. W analizowanej grupie chorych wartość średnia odczuwanego bólu wynosiła 3. Odsetki chorych z poszczególnymi stopniami nasilenia bólu (nasilenie bólu vs liczba chorych):

0 — 4 (18%), 1 — 0 (0%), 2 — 5 (23%), 3 — 3 (14%), 4 — 6 (27%), 5 — 1 (4,5%), 6 — 1 (4,5%), 7 — 2 (9%), 8 — 0 (0%), 9 — 0 (0%), 10 — 0 (0%).

Krwawka w miejscu wkłucia obserwowano u 5 pacjentów, natomiast nie zaobserwowano innych objawów mogących świadczyć o krwawieniu wewnętrznym.

Wnioski. Opieka pielęgniarska w okresie pozabiegowym skupia się na monitorowaniu podstawowych parametrów życiowych, wnikliwej obserwacji w kierunku wystąpienia ewentualnych powikłań oraz zapewnieniu poczucia bezpieczeństwa choremu.

Implantacja znaczników Gold Anchor™, mimo swej inwazyjności, jest bezpieczną metodą obciążoną niewielkim ryzykiem powikłań.

W089

Problemy rodziny w realizacji opieki domowej nad dzieckiem w okresie leczenia choroby nowotworowej

B. Król

W świetle definicji naukowych rodzina to podstawowa i najważniejsza komórka społeczna. Charakteryzuje się ustalonymi wzorami zachowań, ogólnie przyjętymi zasadami i sposobami porozumiewania się. Rozpoznanie choroby nowotworowej u dziecka w sposób nagły powoduje zaburzenie jej dotychczasowego funkcjonowania i ogranicza możliwość realizowania przypisanych jej funkcji społecznych. Konieczność kontynuowania zaleceń lekarskich i pielęgniarstwa w szpitalu a zwłaszcza dostosowania ich do odmiennych warunków w środowisku domowym generuje wiele problemów i obaw o bezpieczeństwo dziecka a także niepokój o możliwość uzyskania szybkiej pomocy specjalistycznej w miejscu zamieszkania. Celem moich badań było Rozpoznanie problemów rodziny w realizacji opieki domowej nad dzieckiem w okresie leczenia choroby nowotworowej.

Metody i techniki badawcze. Badanie przeprowadziłam jednocześnie w Klinice Onkologii i Oddziale Dziennym Chemioterapii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. W celu pozyskania niezbędnych danych wykorzystałam metodę sondażu diagnostycznego, a jako narzędzie badawcze użyłam autorskiego kwestionariusza ankiety. Analizowana grupa liczyła 100 rodziców dzieci leczonych metodą chemio- i radioterapii. Kwestionariusz ankiety wypełniło 75 kobiet w przedziale wiekowym 25–60 lat i 25 mężczyzn w przedziale wiekowym 33–53 lata.

Wyniki badań. Obszar niekorzystnego wpływu choroby przewlekłej jest zawsze rozległy i zależy od wieku dziecka w momencie zachorowania, rodzaju i przebiegu schorzenia, oraz czynników środowiskowo — wychowawczych. Wielowymiarowość choroby przewlekłej została więc określona jako objawiający się zagrożeniami dla rozwoju fizjologicznego wymiar organiczny, oraz wymiar psychospołeczny. Na tej podstawie wyłoniłam problemy rodziców w zakresie pielęgnacji dziecka, odżywiania, edukacji oraz postaw w zaburzeniach zachowania i relacjach ze zdrowym rodzeństwem. Zdiagnozowałam również zakres uzyskiwanego przez rodziców wsparcia profesjonalnego i rodzinnego.

Pielęgnacja i obsługa cewnika centralnego Broviaca. Po implantacji cewnika Broviaca opiekunowie dziecka przechodzą kilkudniowy teoretyczny i praktyczny kurs jego obsługi, zakończony egzaminem sprawdzającym opanowanie umiejętności. Problem z zachowaniem wyuczonych zasad pielęgnacji cewnika centralnego ma: zawsze — 6%, czasami — 23%, nigdy — 71%.

Czynności zapobiegające odczynom polekowym i popromiennym. Do jednych z wielu powikłań polekowych występujących u dziecka poddawanej terapii przeciwno-

wotworowej zaliczamy zakażenia grzybicze i stany zapalne błon śluzowych jamy ustnej i odbytu a także popromienne odczyny miejscowe. Kontrola stanu błon śluzowych jamy ustnej i odbytu: odziennie — 57%, okazjonalnie — 12%, nigdy — 1%. Kontrola stomatologiczna uzębienia: eegularnie — 62%, wyłącznie na zlecenie lekarza — 18%, brak regularnych kontroli — 20%. Preferowane metody zapobiegania odczynom popromiennym: ochrona przed urazami i podrażnieniami — 51%, unikanie nasłonecznienia — 54%, mycie wodą i mydłem miejsc napromienianych — 11%.

Odżywianie dziecka. Rodzice jako członkowie wielodyscyplinarnego zespołu opiekującego się dzieckiem powinni posiadać wiedzę niezbędną do podejmowania działań minimalizujących powikłania ze strony przewodu pokarmowego skutkujące pogorszeniem stanu zdrowia. Przygotowywanie posiłków zgodnie z zaleconymi zasadami i dietą to problem: zawsze — dla 4% rodziców, czasami — 32%, nigdy — 64%. Eliminacja produktów niewskazanych (chipsy, zupki chińskie itp.): zawsze — 6%, czasami — 73%, nigdy — 21%. Źródła informacji o zasadach zaleconej diety: lekarz — 64%, dietetyczka — 22%, inni rodzice — 39%, pielęgniarki — 9%, inne (książki, internet) — 1%.

Zaburzenia zachowania i relacji z rodzeństwem. Blisko połowa (47%) ankietowanych rodziców zauważyła pozytywne zmiany w zachowaniach dzieci, które częściej ze sobą przebywają i lepiej się rozumieją. 56% ankietowanych twierdzi, że zdrowe rodzeństwo pomaga choremu dziecku w codziennych czynnościach. Jednak 12% rodziców przyznało, że częściej wybuchają pomiędzy dziećmi kłótnie i dochodzi do bójek, a 5% opiekunów, że stały się sobie obojętne, a nawet unikają się. Dominującą postawą rodziców wobec dziecka była postawa nadopiekuńcza ale również akceptująca i uznająca jego prawa, co wyrażało się w dążeniu do kontynuacji edukacji szkolnej w każdej możliwej formie.

Pomoc profesjonalna i rodzinna. Źródła wsparcia w sytuacji pogorszenia stanu zdrowia dziecka: lekarz prowadzący leczenie w klinice — 92%, pediatra w rejonie — 45%, rodzina lub sąsiedzi — 5%. Źródła wsparcia w problemach z pielęgnacją dziecka: współmałżonek — 92%, inni członkowie rodziny — 67%, personel medyczny w rejonie — 21%, pomoc w obsłudze cewnika Broviaca — 3% pielęgniarka, 5% POZ, 10% hospicjum, nie mogę liczyć na żadną pomoc — 3%.

Wnioski. Wyłonione w badaniu ankietowym problemy z uzyskaniem przez rodziców profesjonalnych świadczeń podstawowej opieki medycznej w miejscu zamieszkania, wskazują na niewystarczającą współpracę i przeszkolenie członków zespołu interdyscyplinarnego, do których zaliczamy również lekarzy i pielęgniarki POZ. Rozpoznanie problemów rodziny w opiece nad dzieckiem z chorobą nowotworową, również w środowisku domowym pozwoli więc na rozwijanie oraz udoskonalanie w codziennej praktyce pielęgniarstwa metod edukacyjnych ukierunkowanych na opiekunów pacjenta a także rozszerzenie form wsparcia holistycznego.

W090

Dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii w raku jelita grubego i śluzaku rzekomym otrzewnej

T. Jastrzębski

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Przerzuty raka jelita grubego do otrzewnej występują u około 10–15% chorych z tym nowotworem. Stanowi to duży problem terapeutyczny, biorąc pod uwagę to, że rokowanie u tych chorych w przypadku, gdy przerzuty te stanowią jedyne miejsce rozsiewu, jest znacząco lepsze aniżeli w przypadku przerzutów droga układu krwionośnego. Nielezione zmiany przerzutowe w otrzewnej rokują źle, zaś większość chorych umiera w ciągu 9–12 miesięcy od ich wykrycia. Ze względu na barierę krew/otrzewna zastosowanie chemioterapii systemowej nie przynosi korzystnych rezultatów.

Metodą z wyboru w leczeniu przerzutów do otrzewnej, zalecaną przez Krajowego Konsultanta Chirurgii Onkologicznej jest dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (HIPEC — *Hiperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy*). Do leczenia tą metodą kwalifikują się chorzy w dobrym stanie ogólnym, u których stwierdzono rozsiew raka jelita grubego do otrzewnej w ograniczonym zakresie (poniżej 20 pkt według skali PCI — *Peritoneal Cancer Index*), u których jest możliwe wykonanie zabiegu cytoredukcji masy guza, pozwalające na całkowite makroskopowe jego usunięcie lub pozostawienie zmian nie większych niż 2,5 mm (CC 0-1). Zabiegi cytoredukcyjne są bardzo trudne technicznie i obciążone wieloma możliwymi powikłaniami. Są porównywalne do resekcji trzustki lub resekcji przełyku. Czas trwania zabiegu wynosi 6–13 godzin, zaś zasadność i możliwość jego wykonania musi być oceniona po otwarciu jamy brzusznej. Po wykonaniu zabiegu cytoredukcyjnego zakładane są drewny połączone z pompą rotacyjną, dzięki której możliwe jest perfuzyjny przepływ płynu w jamie otrzewnej. Zabieg ten można wykonywać metodą otwartą (technika „Coliseum”) lub po zamknięciu jamy brzusznej. Po uzyskaniu temperatury 41–42 st. C podawany jest lek przeciwnowotworowy, którym najczęściej jest w przypadku raka jelita grubego i śluzaka rzekomego otrzewnej mitomycyna C lub oksaliplatyna. Stężenie leków wewnątrz jamy otrzewnej jest około 75–200 razy większe aniżeli po podaniu tej samej dawki leku dożylnie. Czas efektywny stosowania chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii wynosi 60–90 minut.

Śluzak rzekomy otrzewnej jest nowotworem, którego leczeniem z wyboru jest cytoredukcja i HIPEC. Po wykonaniu tej procedury rzadko istnieją wskazania do chemioterapii systemowej. W przypadku tego nowotworu niezwykle ważne jest wdrożenie tego leczenia jak najszybciej po zdiagnozowaniu. Liczne zabiegi cytoredukcyjne bez HIPEC doprowadzają do

progresji choroby, odczynów zlepnych jelit i w konsekwencji do niedrożności, której nie można leczyć operacyjnie.

5-letnie przeżycie w przypadku leczonego śluzaka rzekomego otrzewnej metodą cytoredukcji i HIPEC dochodzi do 95%, zaś w przypadku raka jelita grubego, u odpowiednio wybranych chorych, pozwala osiągnąć do 45% przeżyć 5-letnich.

W091

Wyniki leczenia nowotworów powierzchni otrzewnej przy użyciu HIPEC

W. Polkowski

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Zarówno pierwotne (śluzak rzekomy otrzewnej, międzybłonniak), jak i wtórne nowotwory powierzchni otrzewnej (w przebiegu raka jelita grubego, raka jajnika, raka żołądka) uważane są za choroby o bardzo złym rokowaniu, w których wskazane jest jedynie postępowanie paliatywne. Nowa strategia leczenia łącząca maksymalną operację cytoredukcyjną (*cytoreductive surgery, CRS*) z chemioterapią dootrzewnową w hipertermii (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC*) stwarza realną szansę na długoterminowe przeżycia, u chorych z ograniczonym zrakowaceniem otrzewnej, u których wykonano doszczętną operację. Pomimo nielicznych wyników wiarygodnych badań klinicznych, wiele danych przemawia za tym, że stosowanie strategii CRS+HIPEC jest złotym standardem leczenia.

Wyniki wczesne. Na podstawie 24 publikacji opisujących wyniki leczenia 3610 chorych, powikłania pooperacyjne stwierdza się u 33% chorych, a śmiertelność okołoperacyjna wynosi 3%. Istnieje ścisła zależność pomiędzy doświadczeniem ośrodka a wynikami leczenia (krzywa uczenia się 140 operacji). Całkowitą cytoredukcję (*completeness of cytoreduction, CCR0 i CCR1*) można osiągnąć u blisko 90% chorych. Wskaźnik zrakowacenia (*peritoneal cancer index, PCI*) większy niż 30, resekcja ponad 5 narządów wewnętrznych i zły stan ogólny są czynnikami ryzyka powikłań pooperacyjnych.

Wyniki odległe. Uzależnione są od możliwości uzyskania całkowitej cytoredukcji oraz rozpoznania histopatologicznego. U chorych na śluzaka rzekomego otrzewnej usiłowanie chemioterapii systemowej przed CRS+HIPEC jest niezależnym czynnikiem gorszego rokowania! Międzynarodowy konsensus (*Society of Surgical Oncology*) wskazuje, że chorzy z ograniczonym zrakowaceniem otrzewnej w przebiegu raka jelita grubego, u których możliwe jest wykonanie całkowitej cytoredukcji, powinni otrzymać dootrzewnowo mitomycynę C (15–35 mg/m²), z docelową temperaturą w otrzewnej 39–42 °C w ciągu 60–120 minut, albo metodą zamkniętą, albo otwartą, a następnie najlepszą uzupełniającą chemioterapię systemową.

Rozpoznanie histopatologiczne	Przeżycia całkowite			
	Mediana (w miesiącach)	3-letnie	5-letnie	10-letnie
<i>Pseudomyxoma peritonei</i>	196 (16 lat)	76–96	52–96	63
<i>Mesothelioma</i>	34–92		30–60	
Rak jelita grubego	13–29 (28–60#)	39–50	20–33 (22–49#)	
Rak jajnika	49 (22–64)		12–66	
Rak żołądka	8 (15#)	11–50 (2-letnie)	13	

#u chorych po całkowitej cytoredukcji

Doświadczenia polskie. Po raz pierwszy CRS+HIPEC zastosowano w 1998 r. w Gdańsku. Dedykowane urządzenia do perfuzji dootrzewnowej funkcjonują w Polsce od 2010 r. w ośrodku gdańskim oraz Lublinie. Łącznie w obydwu tych ośrodkach do lipca 2012 r. leczono 60 chorych, najczęściej na śluzaka rzekomego (n=25) i zrakowacenia otrzewnej w przebiegu raka jelita grubego (n=21), przy czym wykonano u nich 67 operacji CRS+HIPEC (8 chorych miało perfuzję 2-krotnie). Powikłania pooperacyjne stwierdzono u 24 (36%) chorych, w tym u 8 chorych ciężkie, które doprowadziły do zgonu pooperacyjnego u 1 (1,5%) chorej. Całkowitą cytoredukcję uzyskano u 47 (70%) chorych. W okresie obserwacji 1–27 miesięcy zmarło 4 chorych.

Wnioski. CRS+HIPEC jest skuteczną metodą leczenia chorych na nowotwory powierzchni otrzewnej, której wyniki wczesne są porównywalne do dużych operacji nowotworów układu pokarmowego. Ze względu na długą krzywą uczenia się konieczna jest regionalizacja leczenia, w ośrodkach dysponujących wyspecjalizowaną kadrą oraz dedykowanym sprzętem do perfuzji dootrzewnowej. Wyłącznie paliatywne leczenie systemowe operacyjnych chorych z potwierdzonym histo-patologicznie śluzakiem rzekomym otrzewnej lub ograniczonym zrakowaceniem otrzewnej w przebiegu raka jelita grubego jest nieetyczne. Guz wytwarzający śluz ok. wyrostka robaczkowego nasuwa podejrzenie nowotworu, którzy może być skutecznie leczony CRS+HIPEC. Konieczne są badania nad wyodrębnieniem chorych o wysokim ryzyku zrakowacenia otrzewnej w przebiegu raka jelita grubego dla zastosowanie CRS+HIPEC w najwcześniejszym okresie choroby.

W092

Dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna u chorych na raka jajnika

D. Wydra, M. Liro

Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

Wstęp. Rak jajnika jest szóstym co do częstości występowania nowotworem kobiecym na świecie. Rocznie notuje się ok. 200 tys. nowych zachorowań oraz 115 tys. zgonów. Pomimo postępu, jaki dokonał się w medycynie w ciągu ostatniej dekady, blisko 75% wszystkich nowotworów złośliwych jajnika jest rozpoznawanych w III i IV stopniu zaawansowania. Wśród wieku czynników prognostycznych, mających wpływ na całkowite przeżycie w raku jajnika do najważniejszych należy zaliczyć doszczętność zabiegu oraz wrażliwość komórki nowotworowej na chemioterapeutyki.

Chemioterapia dootrzewnowa (IPC). Uzasadnieniem dla podjęcia badań dotyczących chemioterapii dootrzewnowej w raku jajnika była wysoka chemiowrażliwość nowotworu oraz fakt, że większość zmian przerzutowych lokalizuje się w obrębie jamy otrzewnowej. Metaanaliza przeprowadzona przez Jaabacka z 2011 roku wykazała przewagę tego rodzaju drogi podania nad standardową chemioterapią dożylną. Uzyskane lepsze wyniki leczenia wynikają z wyższego stężenia i akumulacji leku podanego dootrzewnowo. Stosując tą drogę podania uzyskuje się wysoki indeks terapeutyczny dzięki pominięciu bariery otrzewnej, zwiększeniu i przedłużeniu ekspozycji cytostatyku na tkankę nowotworową. Badanie Armstronga i wsp. z 2006 roku, przeprowadzone na grupie blisko 500 chorych, wykazało statystycznie znamienne dłuższe przeżycie pacjentek leczonych chemioterapią dootrzewnową. National Cancer Institute (NCI) rekomenduje IPC jako metodę leczenia uzupełniającego w raku jajnika po pierwotnej cytoredukcji. Do tej pory w badaniach klinicznych wykazano skuteczność cyklofosfamid, cis-platyny, karboplatyny, paklitakselu oraz docetakselu podanych do jamy otrzewnej. Do najczęstszych i najpoważniejszych powikłań leczenia tą metodą należą: zapalenie otrzewnej (5–8%), zakażenie skóry (do 6,6%) oraz perforacja jelita (1,3–3,5%). Wykazano, że jakość życia jest lepsza w porównaniu z grupą chorych leczonych chemioterapią dożylną, a wpływ IPC jest niekorzystny jedynie w pierwszym roku od ukończenia leczenia. Podobne zależności obserwowano dla hipertermii dootrzewnowej (HIPEC). Podobnie jak w standardowej chemioterapii dożylnej, toksyczność IPC jest znaczna. Wśród objawów niepożądanych dominują bóle brzucha, ciężkie zmęczenie oraz powikłania hematologiczne.

Dootrzewnowa, przepływowa chemioterapia w hipertermii w raku jajnika. Hipertermia jest czynnikiem działającym bezpośrednio cytotoksycznie na komórki nowotworowe poprzez zaburzenie naprawy DNA, denaturację białek

komórkowych, indukując apoptozę oraz zahamowanie angiogenezy nowotworowej, działając synergistycznie z lekami przeciwnowotworowymi. Dootrzewnową hipertermiczną chemioterapię stosuje się jako leczenie uzupełniające tuż po wykonanym pierwotnym lub wtórnym zabiegu cytoredukcyjnym w raku jajnika lub pierwotnym raku otrzewnej. Grupa chorych poddanych tej metodzie leczenia powinna być ściśle wyselekcjonowana. Najlepsze wyniki uzyskuje się w przypadkach gdy pozostawione zmiany resztkowe nie przekraczają śr. 5 mm. lub indeks otrzewnowy nowotworu (PCI) wynosi <10 (Sugarbaker i wsp., 2009) W pracy Cotte`a mediana całkowitego przeżycia chorych wyniosła 28 m-cy, zaś okres wolny od choroby 19 m-cy. W badanej grupie chorych śmiertelność pooperacyjna wyniosła 2,5%, przy 14 % odsetku ciężkich powikłań.

Chemioterapia perfuzyjna w hipertermii — doświadczenia własne. Pierwsze próby zastosowania dootrzewnowej hipertermicznej chemioterapii w leczeniu chorych z rakiem jajnika zostały podjęte w Klinice Ginekologii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w 2002 roku. Obecnie ten rodzaj leczenia stosujemy jako leczenie konsolidujące po pierwotnej lub wtórnej cytoredukcji, w wyselekcjonowanej grupie pacjentek. Stosujemy cisplatynę w dawce 50 mg/m^2 , której roztwór zostaje podgrzany w łaźni wodnej do temp 39–42 st. C. Całkowity czas trwania perfuzji wynosi 90 min. Podczas zabiegu operacyjnego wszczepiany jest także port do chemioterapii dootrzewnowej, przez który pacjentka otrzymuje następowe leczenie.

W093

Rozwój onkologii w Polsce

A. Kułakowski

Świętokrzyskie Centrum Onkologii

Przedstawiając rozwój onkologii w Polsce zacytuje Tadeusza Koszarowskiego, który z okazji 25 lecia Instytutu Onkologii przedstawił „szkic historyczny” opublikowany w *Nowotworach* (1973, 23, 1–2).

Historia rozwoju onkologii w Polsce w ostatnim półwieczu wiąże się nierozłącznie z powstaniem i działalnością Instytutu Radowego im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie wraz z oddziałami w Gliwicach i Krakowie oraz sieci ośrodków w miastach wojewódzkich w Polsce.

Franciszek Łukaszczyk otwierając w 1932 r. Instytut, nakreślił plan rozwoju onkologii w Polsce, który obejmował 3 etapy: utworzenie nowoczesnego zakładu onkologicznego o charakterze klinicznym i naukowo-badawczym, opracowanie na podstawach naukowych różnych metod postępowania w nowotworach, stopniowe organizowanie sieci onkologicznej w kraju oraz przekazywanie placówkom terenowym zdobytych doświadczeń.

Jak wspominał prof. Łukaszczyk — „Początki pracy Instytutu w 1932 r. nie były łatwe. Zostały wprowadzone w Instytucie wprowadzone wzorowe metody pracy, przywiezione z najlepszego źródła, nie mniej szereg zagadnień stanęło od razu przed Zakładem tym ostrzej, że w Polsce był on jedynym”. W 1948 r. odbudowany i rozszerzony Instytut podjął znow pełną działalność pod kierownictwem dr F. Łukaszczyka, który objął też kierownictwo radioterapii. Patologię poprowadził prof. J. Laskowski, chirurgię dr T. Koszarowski, radiodiagnostykę J. Buraczewski. W styczniu 1951 r. został uruchomiony Oddział Instytutu Onkologii w Krakowie pod kierownictwem dr E. Wyrobka. Dyrektor Instytutu Radowego w Warszawie miał zlecony nadzór fachowy nad Państwowym Instytutem Przeciwrakowym w Gliwicach, zorganizowanym przez dr med. S. Bylinę w 1947 r. Zakład ten został przekształcony w Oddział Instytutu Onkologii w 1952 r. W ten sposób zakończył się proces kształtowania Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Walka z chorobami nowotworowymi (*Cancer Control*) jest to zespół działań: badanie i nauczanie, zapobieganie, wczesne wykrywanie, rozpoznawanie i leczenie, dalsza ciągła opieka i rehabilitacja po leczeniu w celu ograniczenia zapadalności, zwiększenia liczby wyleczeń z możliwie najmniejszym inwalidztwem oraz zmniejszenie umieralności z powodu chorób nowotworowych w społeczeństwie. Podjęcie tych zadań może i musi być w naszym systemie społecznej służby zdrowia podjęte przez państwo, realizowane przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej. Jednakże naukowe opracowanie koncepcji i doktryny zastosowania osiągnięć wiedzy dla tego ostatecznego i najważniejszego celu naszej pracy badawczej zostało powierzone Instytutowi Onkologii, który podjął funkcję Konsultanta Krajowego. Biorąc pod uwagę wielopłaszczyznowość działań zawartych w definicji walki z chorobami nowotworowymi zorganizowano sieć wojewódzkich szpitali lub zespołów onkologicznych jako konsultantów wojewódzkich.

W094

Zbiornicze omówienie struktury i działalności placówek sieci onkologicznej w Polsce

S. Góździ

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Uzyskano odpowiedzi na ankiety z dziewiętnastu ośrodków onkologicznych publicznej opieki zdrowotnej kraju. Na ok. 38 milionów ludności stwierdzono ok. 143 000 nowych zachorowań na nowotwory, co w roku 2012 (biorąc pod uwagę niedorejestrowanie) może osiągnąć ok. 160 000. Społeczeństwo się starzeje, ponad 60% nowotworów występuje u osób powyżej 65 roku życia, a wczesny przyrost zachorowań wynosi 1,5–2%. Obecnie w naszym kraju żyje ponad 320 tys. osób z chorobą nowotworową. Najczęściej

u mężczyzn występuje raka płuca, gruczołu krokowego, jelita grubego i pęcherza moczowego, a u kobiet rak gruczołu piersiowego, jelita grubego, płuca i narządów rodnych. U mężczyzn uzyskuje się 35% wyleczeń 5-letnich, u kobiet 55% — średnia wynosi ok. 42%.

W ośrodkach publicznej sieci onkologicznej zatrudnionych jest ok. 14 000 osób — z tego ok. 2 500 lekarzy (160 profesorów i docentów, 600 dr med.) ok. 4 000 pielęgniarek i 1200 techników. Wszystkie ośrodki onkologiczne posiadają podstawową aparaturę do diagnostyki obrazowej (USG, mammografię, tomografy komputerowe), 21 aparatów rezonansu magnetycznego oraz 7 skanerów pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Posiadają laboratoria badań podstawowych, 5 ośrodków ma możliwość badań molekularnych, wszystkie prowadzą badania patomorfologiczne. Obecnie są w Polsce cztery cyklotrony dla produkcji radiofarmaceutyków i 3 komercyjne skanery PET. Baza terapeutyczna placówek sieci onkologicznej zawiera 5 400 łóżek szpitalnych, 90 sal operacyjnych, 92 akceleratory do teleradioterapii, 28 aparatów do brachyterapii i 77 urządzeń do planowania terapii w systemie 3 D. Rocznie leczonych jest w placówkach sieci ok. 400 tys. chorych, z tego 65 tys. jest operowanych, a ok. 55 tys. napromienianych. W ambulatoriach przyjmuje się rocznie ok. 1 milion 100 tys. pacjentów. Jeżeli uwzględnimy aparaturę działającą w ośrodkach prywatnych, to posiadamy obecnie w kraju 104 akceleratory do teleradioterapii i 38 urządzeń do brachyterapii (wg W. Bulskiego- 2010).

Poza publiczną siecią ośrodków onkologicznych chorzy na nowotwory leczeni są w szpitalach klinicznych uczelni medycznych, klinikach onkologii, hematologii, onkologii dziecięcej oraz w niektórych szpitalach wojewódzkich. Powstają i działają już również niepubliczne zakłady onkologiczne (np. w Bytomiu, Gdańsku, Wieliszewie). Z badań ogólnopolskich wynika, że ogromna większość pacjentów chorych na nowotwory leczona jest w wielospecjalistycznych centrach sieci onkologicznej. W takich centrach pacjent uzyskuje wielospecjalistyczną profesjonalną opiekę, a wyniki leczenia są o kilkanaście punktów procentowych lepsze, niż leczonych poza siecią onkologiczną. Polski system opieki onkologicznej zgodny jest z zaleceniami WHO i UE.

Plany na przyszłość dotyczą poprawy systemu nauczania studentów, rozwoju specjalizacji onkologicznych, rozwoju wielospecjalistycznych centrów (C.C.C) jakości usług i skrócenia czasu od diagnozy do terapii i rozwoju nowych leków i technik leczenia. sieć onkologiczna powinna być częścią europejskiej sieci. Pragniemy wyrazić podziękowanie P.T. Dyrektorom wszystkich ośrodków za współpracę w opracowaniu danych ankietowych i pogratulować osiągnięć.

W095

Zbiornicze omówienie struktury i działalności placówek sieci onkologicznej w Polsce

A. Kułakowski

Świętokrzyskie Centrum Onkologii

W Polsce rośnie długość życia, a więc wzrasta również zapadalność na nowotwory, a liczba zgonów na nowotwory przekracza już liczbę zgonów na choroby układu krążenia (zmiana w stosunku do lat 90). Wskaźniki przeżycia względnego w chorobach nowotworowych sytuują Polskę w końcowej grupie krajów Europy.

Mamy za mało lekarzy, za mało specjalistów onkologów, za mało urządzeń diagnostycznych i terapeutycznych, a monopolistyczny system ubezpieczeniowy nie jest dość wydolny. Z analizy demograficznej jasno wynika, że zachorowalność na nowotwory w Polsce wzrasta tak, jak w innych krajach Europy. Prognozy przewidują wzrost zachorowań na raka piersi i raka jelita grubego. Ocena finansowania wykazuje, że wydatki na ochronę zdrowia w Polsce są najniższe z krajów Unii Europejskiej. Również wydatki na leki są najniższe w Europie.

Posiadamy obecnie ok. 400 specjalistów onkologii klinicznej (chemioterapeutów) — specjalność ta występuje w połowie krajów UE. Posiadamy 450 chirurgów onkologów — specjalność ta występuje w 40% krajów UE. Chirurgi onkolodzy wykonują w Polsce ok. 2/3 wszystkich planowych operacji nowotworów. Posiadamy 437 specjalistów radioterapii (180 jest w toku kształcenia), a radioterapia jest specjalnością w 80% krajów UE. Ogromna większość polskich specjalistów pracuje w sieci krajowych centrów onkologicznych, gdzie wyniki leczenia, dzięki koordynacji i integracji opieki, właściwej diagnostyce i skojarzonym metodom leczenia, są co najmniej o kilkanaście procent wyższe niż w szpitalach czy klinikach powszechnej ochrony zdrowia.

Walka z chorobami nowotworowymi trwa w Polsce już prawie sto lat, Komitet do Zwalczenia Raka powstał w latach dwudziestych ubiegłego wieku i opracował pierwszy Program Walki z Rakiem. Po wojnie w 1952 r. opracowany został Drugi Program Walki z Rakiem, którego celem było utworzenie sieci ośrodków specjalistycznych rozpoznawania i leczenia nowotworów. Powołano Centralny Rejestr Nowotworów (jeden z pierwszych na świecie). W ciągu 10 lat wyszkolono 220 specjalistów onkologów, utworzono ponad 2500 łóżek specjalistycznych i zainstalowano 12 aparatów megawoltowych. W 1975 r. powstał trzeci program — Program Rządowy (jedyne w medycynie) PR6, a następnie w 1985 CPBR (Centralny Program Badawczo-Rozwojowy), który realizowano w latach 1976–1990. Zorganizowano 11 pełnoprofilowych specjalistycznych placówek onkologicznych, utworzono 6000 łóżek onkologicznych, wybudowano Centrum Onkologii na Ursynowie w Warszawie i w Gliwicach, przygotowano 600 specjalistów onkologów.

Po transformacji ustrojowej w latach dziewięćdziesiątych, mimo usilnych starań nie udało się uzyskać funduszy na dalsze prowadzenie programu. Udało się jednak za czasów ministra zdrowia Jacka Żochowskiego zakupić dla sieci onkologicznej nowoczesną aparaturę radioterapeutyczną za 40 milionów dolarów z tzw. Funduszu 200K. Uchroniło to polską radioterapię od totalnej zapaści (obecnie posiadamy ok. 60% potrzebnej aparatury). Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych w Polsce na lata 2006–2015. Trzy pokolenia polskich onkologów stworzyły w kraju sieć wielozadaniowych (komprehensywnych) centrów onkologii (obecnie 22) z kadrą specjalistów (obecnie ok. 1500), które osiągają najwyższe (wyższe o kilkanaście procent od średniej krajowej) odsetki wyleczeń i długości przeżycia chorych. Organizacja krajowych sieci Comprehensive Cancer Centers, zatrudniających specjalistów realizujących Narodowe Programy Walki z Rakiem jest zalecana przez Unię Europejską. Jesteśmy świadkami powstawania europejskiej sieci centrów onkologii (OECI — Organization of European Cancer Institutes). Konieczny jest dalszy rozwój metod szkolenia, specjalizacji i rozwoju centrów diagnostyki i leczenia oraz współpracy z krajowym systemem opieki zdrowotnej i uniwersytetami medycznymi oraz krajami Unii Europejskiej.

W096

Minimalny margines chirurgiczny w dobie całkowitego wycięcia mezorektum i przedoperacyjnej radioterapii u chorych na raka odbytnicy

A. Rutkowski

Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Od lat osiemdziesiątych XX wieku uważa się, że dalszy margines wycięcia raka odbytnicy powinien wynosić 2 cm. Dopuszcza się również margines o długości 1 cm, o ile miałyby to dawać możliwość zachowania zwieraczy. Zalecenie zachowania 1 cm marginesu resekcji jelita oparto o wyniki raportów patomorfologicznych, które wykazały, że chociaż u około 40% chorych obserwuje się obecność dystalnych mikronacieków w ścianie jelita (DIS), to w ponad 90% przypadków ich długość nie przekracza 10 mm. Co ma zatem zrobić chirurg, który podczas operacji stanie przed dylematem: wykonać resekcję przednią, ale z marginesem resekcji poniżej 1 cm, gdyż uzyskanie dłuższego marginesu bez wycięcia zwieraczy odbytu jest niemożliwe, czy też chcąc zachować regułę minimum 1 cm marginesu resekcji, wykonać amputację, a co za tym idzie stałą kolostomię? W ostatnich latach opublikowano wyniki dwóch niezależnych metaanaliz, w których porównano odsetek nawrotów miejscowych w zależności od długości dalszego marginesu

resekcji <1 cm i >1 cm. Pierwszą z nich oparto o 17 doniesień klinicznych (5574 chorych, z czego u 26% radioterapia przedoperacyjna). Dwa badania wchodzące w jej skład wykazywały istotną różnicę w odsetku nawrotów miejscowych w grupie chorych z krótkim marginesem resekcji: 23,1% vs 9,0% i 10,0% vs 2,9%, przy czym analiza wieloczynnikowa potwierdziła ten wynik tylko w pierwszym przypadku. W obu cytowanych badaniach chorzy nie otrzymywali radioterapii przedoperacyjnej. Pozostałe 15 doniesień nie wykazywało istotnych różnic w odsetkach nawrotów miejscowych. Wyniki metaanalizy wykazały, że obserwowany odsetek wznów miejscowych w grupie chorych z marginesem <1 cm był zaledwie o 1% większy, niż z marginesem >1 cm; $p=0,175$. Druga metaanaliza obejmowała również 17 raportów klinicznych (4885 chorych, z czego radioterapia przedoperacyjna u 26%, TME u 68% chorych). Jedynie w 3 doniesieniach wykazywano, iż krótki margines resekcji wiąże się z większym ryzykiem wznowy miejscowej. Pozostałych 14 badań nie wykazywało istotnych różnic. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały przewagę dłuższego marginesu (>1 cm) tylko wówczas, gdy nie stosowano napromieniania okołoperacyjnego ani techniki TME. Jeżeli operację wykonano techniką TME i/lub zastosowano radioterapię, wówczas nie stwierdzono różnic w odsetku wznów pomiędzy marginesem resekcji <1 cm vs >1 cm; $p=0,459$.

Istotną wadą obu cytowanych metaanaliz było to, że obejmowały one grupy chorych z guzem położonym również w środkowej i górnej części odbytnicy, podczas gdy w praktyce wybór pomiędzy wykonaniem resekcji z krótkim marginesem a amputacją brzuszno-krzyżową (kroczoową), dotyczy wyłącznie tych przypadków, w których guz znajduje się w dolnej części odbytnicy. Analiza wyników prac wchodzących w skład metaanaliz, ograniczona wyłącznie do podgrupy chorych z guzem położonym w odległości do 5 lub 6 cm od brzegu odbytu, objęła 7 doniesień klinicznych (z czego 2 własne), w sumie 608 chorych (293 z marginesem ≤ 1 cm vs 315 z marginesem >1 cm). Radioterapię okołoperacyjną otrzymało 84% chorych. W żadnym z badań nie wykazano istotnej różnicy w odsetkach nawrotów.

Wyniki przeprowadzonych analiz sugerują, że w wyselekcjonowanej grupie chorych na nisko położonego raka odbytnicy, po przedoperacyjnej radioterapii i operowanych techniką TME, można bezpiecznie zachować dystalny margines resekcji krótszy niż 1 cm, dając tym samym choremu szansę na zachowanie zwieraczy i przywrócenie ciągłości jelita grubego.

W097

Strategia leczenia raka odbytnicy u chorych powyżej 75 roku życia

K. Bujko

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

Chorzy powyżej 75 roku życia stanowią około jedną trzecią wszystkich chorych z rozpoznaniem raka odbytnicy. Holenderskie badanie populacyjne wykazało, że zgony spowodowane przez toksyczny efekt operacji całkowitego wycięcia mezorektum obserwowane są nie tylko w okresie pierwszego miesiąca po chirurgii, ale także i później, do 4–6 miesięcy po zabiegu. U chorych powyżej 75 roku życia śmiertelność po 6 miesiącach od operacji wyniosła 16% w porównaniu z 5% u chorych młodszych. Liczby te wskazują, że zmniejszenie toksyczności chirurgii u chorych starszych może spowodować poprawę przeżyć, nawet jeżeli radykalność onkologiczna nie jest optymalna. Napromienianie przedoperacyjne i wycięcie miejscowe lub obserwacja bez leczenia chirurgicznego u chorych z całkowitą kliniczną regresją po radioterapii stanowią mniej toksyczne alternatywne postępowanie w porównaniu z całkowitym wycięciem mezorektum.

Napromienianie przedoperacyjne i wycięcie miejscowe. W ramach wielośrodkowego polskiego badania, 89 chorych z guzem do 3 cm średnicy o zaawansowaniu cT1N0 (24%), cT2N0 (63%) lub granicznym cT2/cT3N0 (13%) otrzymało napromienianie przedoperacyjne i przeżyło wycięcie miejscowe. Mediana wieku wyniosła 69 lat, zakres od 47 do 87. Postępowanie to uważano za dostatecznie radykalne u chorych z dobrą odpowiedzią raka na napromienianie; tj., jeżeli w badaniu mikroskopowym preparatu po wycięciu miejscowym stwierdzano całkowitą regresję lub zaawansowanie ypT1 i ujemne marginesy cięcia. Pozostałym chorym oferowano konwersję do całkowitego wycięcia mezorektum. Dobrą odpowiedź raka na napromienianie obserwowano u 71% chorych. U chorych tych prawdopodobieństwo nawrotu miejscowego po 2 latach (mediana obserwacji) wyniosło 10%. Ratujące całkowite wycięcie mezorektum wykonano u wszystkich chorych z nawrotem miejscowym, gdy nie było przeciwwskazań internistycznych do operacji. Wyniki te są zgodne z obserwacjami innych autorów. Sugerują one, że napromienianie przedoperacyjne i miejscowe wycięcie jest leczeniem z wyboru u chorych z wczesnym rakiem i wysokim lub umiarkowanie wysokim ryzykiem operacyjnym.

Obserwacja bez leczenia chirurgicznego u chorych z całkowitą kliniczną regresją po radioterapii. Powyższe leczenie stosowane jest od wielu lat przez Habr-Gamę i współpracowników w Brazylii. Całkowita kliniczna regresja zdefiniowana jest jako brak objawów guza lub owrzodzenia błony śluzowej w badaniu palpacyjnym i endoskopowym.

W przypadkach wątpliwych wykonywane jest miejscowe wycięcie resztkowych zmian z pełną grubością ściany jelita. Powyżej zdefiniowaną kliniczną całkowitą odpowiedź u chorych z umiarkowanie zaawansowanym rakiem obserwowano u około 15% chorych. Spośród nich, nawroty miejscowe występowały u 12%–24% chorych. U wszystkich chorych z nawrotem miejscowym wykonano ratującą radykalną operację; wyniki leczenia u tych chorych nie były gorsze od tych obserwowanych po pierwotnym leczeniu chirurgicznym. Ostatnio powyższe wyniki zostały potwierdzone przez zespół holenderski. Należy jednak podkreślić, że inne zespoły badawcze obserwowały wyższy odsetek nawrotów miejscowych. Prawdopodobnie rozbieżność wyników spowodowana jest przez subiektywny charakter oceny czy wystąpiła kliniczna całkowita odpowiedź raka na napromienianie. Zatem, na obecnym etapie wiedzy, obserwacja bez leczenia chirurgicznego u chorych z całkowitą kliniczną regresją po radioterapii nie może być polecana w leczeniu rutynowym. Dalsze prospektywne badania są konieczne.

W098

Nowe perspektywy leczenia chirurgicznego raka dolnego odcinka odbytnicy

M. Bębenek

Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Upowszechnienie zaproponowanych przez Healda i wsp. reguł TME zaowocowało zdecydowaną poprawą przeżyć oraz obniżeniem odsetka wznów miejscowych u pacjentów z guzami odbytnicy zlokalizowanymi w środkowych i górnych 2/3 tego narządu. Z uwagi na uwarunkowania anatomiczne ograniczające dostęp chirurgiczny, leczenie operacyjne dolnych raków odbytnicy wciąż nie przynosi jednak zadowalających efektów. W związku z powyższym od ponad dekady trwają poszukiwania metody chirurgicznej, która zastąpiłaby technikę APR Milesa. Jednym z zaproponowanych ostatnio rozwiązań było poszerzenie zasięgu APR i zastosowanie tzw. cylindrycznej APR. Zdaniem twórców tej techniki, jej wykorzystanie skutkuje znaczną poprawą wyników onkologicznych. Od lat 50. ubiegłego stulecia w DCO we Wrocławiu doskonałą jest technika resekcji odbytnicy z dostępu brzuszno-krzyżowego. Stosowana przez nas metoda jest określana mianem brzuszno-krzyżowej amputacji odbytnicy (ASAR). Dotychczas opublikowane dane wskazują, że ASAR — czy to w skojarzeniu, czy jako jedyna opcja leczenia — daje znacznie lepsze wyniki terapeutyczne niż APR, a odsetki 5-letnich przeżyć względnych i częstość występowania wznowy miejscowej u pacjentów operowanych tą metodą są zbliżone do wartości opisywanych u chorych z górnymi i środkowymi nowotworami odbytnicy. Z uwagi na fakt, że pomimo wspomnianych korzyści metoda ASAR wciąż pozostaje nieznaną szerokim rzeszom chirurgów

celem niniejszej pracy jest prezentacja tej techniki oraz wyników terapeutycznych uzyskanych dzięki jej zastosowaniu u 318 kolejnych pacjentów z dolnymi rakami odbytnicy, operowanych z założeniem leczniczym w okresie 14 lat, od 1998 do 2011 roku. Przeprowadzona przez nas analiza dużej grupy niewyselekcjonowanych pacjentów wykazała, że zastosowanie techniki brzuszno-krzyżowej amputacji odbytnicy pozwala na uzyskanie znakomitych wyników w terapii dolnych raków tego narządu. Zaprezentowane w niniejszej pracy odsetki 5-letnich przeżyć obserwowanych i względnych wynoszą ponad 70%, a wskaźnik występowania wznów miejscowych wynosi 6%.

Podsumowując, nasze doświadczenia wskazują na zasadność upowszechnienia ASAR jako optymalnej metody chirurgicznego leczenia dolnych raków odbytnicy.

W099

Badanie patomorfologiczne raka odbytnicy po miejscowym wycięciu i przedoperacyjnej radioterapii

A. Powala

Zakład Patomorfologii, Szpital Bielański w Warszawie

Celem wykładu jest przedstawienie procesu diagnostycznego, któremu podlegają wycięte tkanki w technice przezodbytniczego miejscowego wycięcia po uprzednim naświetlaniu raka. Do tego typu oszczędzających operacji kwalifikowani są pacjenci z wczesną postacią wysoko dojrzałego raka, bez przerzutów w węzłach chłonnych, w stopniu zaawansowania T1N0. Lekarz patomorfolog uczestniczy w procesie diagnostyczno-terapeutycznym pacjentów, z tego powodu niezbędne jest zrozumienie procedur i stosowanie się do wytycznych prowadzącego ośrodka. Pacjenci po przebytych naświetlaniach prezentują zmiany morfologiczne w tkankach, których nie spotyka się w rutynowej diagnostyce. Dlatego oprócz badania guza i odpowiedzi guza na zastosowane leczenie, ocenie podlega również tkanka w otoczeniu nowotworu. Uzyskana do badania histopatologicznego tkanka jest starannie, w całości badana zgodnie z Formularzem Badań Klinicznych i Biostatystyki Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie. Badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego jest kluczowym czynnikiem pozwalającym na oszacowanie przeżycia i zakwalifikowanie pacjenta do określonej grupy klinicznej. Badanie patomorfologiczne obejmuje następujące moduły postępowania:

I. Ocena makroskopowa. Wycięty przez chirurga fragment ściany jelita pełnej grubości jest rozciągnięty na płytce styropianu i przypięty szpilkami. Materiał nieutrwalony dostarczany jest w możliwie najkrótszym czasie do pracowni patomorfologicznej. Wraz z materiałem patolog otrzymuje blankiet skierowania z danymi pacjenta i istotnymi danymi klinicznymi oraz opisem topograficznym wyciętego frag-

mentu, celem identyfikacji granic resekcji. Jest to istotny moment dla oceny makroskopowej. Tkanka utrwalona kurczy się bowiem i może zmniejszyć swoje wymiary nawet do 50% wymiarów wyjściowych. Po ocenie makroskopowej świeżej tkanki wkłada się ją do góry dnem do roztworu 10% formaliny, w którym utrwała się 24 do 48 godzin. Po wyjęciu badanego fragmentu z roztworu formaliny oznacza się granice boczne i radialną tuszem. Wycinki z granic resekcji pobierane są oddzielnie. Osobno pobiera się resztę materiału w całości. Po przeprowadzeniu materiału w procesorze tkankowym wycinki zatapiane są w bloczki parafinowe i krojone są na szkiełko: jeden wycinek na jedno szkiełko, a następnie barwione hematoksyliną/eozyną.

II. Ocena mikroskopowa. 1. W zachowanym utkanie nowotworu określany jest stopień złośliwości wg. powszechnie obowiązujących w histologii kryteriów klasyfikacji w zależności od tendencji do tworzenia struktur gruczolowych i litych. 2. Oceniany jest stopień zaawansowania choroby, posługując się cechą ypT oraz klasyfikacją wg Kikuchi. 3. Opiswane i mierzone w milimetrach są marginesy boczne cięcia chirurgicznego i margines radialny. 4. Określany jest stopień odpowiedzi guza na leczenie. W wybranych przypadkach patomorfolog ma do dyspozycji techniki specjalne i posługuje się barwieniami immunohistochemicznymi w celu identyfikacji podejrzanych o naciekanie ognisk używając przeciwciał przeciwko cytokeratynie (CK20) lub potwierdzenia neuroendokrynnego (SYN, CGA).

III. Wynik badania. Patomorfolog formułuje wynik badania, zamieszczając ocenę makroskopową, mikroskopową oraz diagnozę i wypełnia formularz oceny mikroskopowej.

IV. Wnioski. Metoda chirurgiczna przezodbytniczego miejscowego wycięcia guza po uprzedniej radioterapii jest zabiegiem mniej inwazyjnym od klasycznej brzuszno-kroczonej amputacji i może być stosowana w wybranych, wczesnych postaciach raka, dając porównywalne do klasycznej totalnej resekcji wyniki przeżywalności przy mniej wyrażonych i rzadziej występujących powikłaniach.

W100

Standardy histopatologiczne w uropatologii

A. Haloń

Zakład Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Rak stercza. Ocena złośliwości na podstawie systemu Gleasona oraz ocena stopnia klinicznego zaawansowania guza wg systemu TNM stanowią podstawę diagnozy patologicznej. Klasyfikacja patologiczna TNM wprowadzona po raz pierwszy w 1992, w roku 2010 po raz kolejny została zmodyfikowana i unowocześniona.

Najważniejsze zmiany w nowej klasyfikacji w porównaniu z poprzednią z 2002 roku są następujące:

- I. ocena stopnia złośliwości histologicznej w skali Gleasona jest systemem zalecanym, ponieważ cechuje się bardzo dużą powtarzalnością wyników i najlepiej koreluje z rezultatami leczenia;
- II. nowotwór przechodzący poza granicę gruczołu krokowego z naciekaniem szyi pęcherza moczowego, potwierdzone w badaniu mikroskopowym klasyfikuje się jako cechę pT3a, a nie cechę pT4;
- III. ustalając stopień zaawansowania klinicznego nowotworu należy uwzględnić czynniki rokownicze: oznaczone przed operacją stężenie w surowicy PSA oraz sumę punktów oceny w skali Gleasona;
- IV. za regionalne uważa się węzły chłonne umiejscowione poniżej podziału tętnic biodrowych wspólnych;
- V. obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych po jednej lub obu stronach ciała nie wpływa na zmiany klasyfikacji cechy N;
- VI. obecność przerzutów w pozaregionalnych węzłach chłonnych uznaje się za cechę M1a;
- VII. pozaregionalne węzły chłonne to: aortalne (okołoaortalne lędźwiowe), biodrowe wspólne, głębokie pachwinowe, powierzchowne pachwinowe (udowe), nadobojczykowe, szyjne, wzdłuż mięśni pochyłych, zaotrzewnowe, bliżej nieokreślone.

Głównym elementem decydującym o prawidłowym postępowaniu po radykalnym wycięciu stercza jest raport patologiczny szczegółowo opisujący preparat. Dane, które nie są konieczne do określenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, ale uważa się je za istotne klinicznie, to:

- a) dominująca i druga pod względem częstości architektura tkanki raka oceniona zgodnie z klasyfikacją wg Gleasona;
- b) trzecia pod względem częstości architektura tkanki raka wg Gleasona;
- c) rodzaj badań wykonanych w celu ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu;
- d) liczba przebadanych wycinków uzyskanych w wyniku biopsji gruboigłowej;
- e) liczba wycinków z obecnością tkanki raka uzyskanych w wyniku biopsji gruboigłowej.

Klasyfikacja TNM nie zawiera jednak takiego zalecenia, ale zgodnie z wytycznymi Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADASP) z 2007 roku, w raporcie patologicznym należy również uwzględnić procentową zawartość raka w poszczególnych mikrowycinkach biopsji gruboigłowej stercza.

Rak nerki. Typowe postaci raków nerkowokomórkowych obejmujące raka jasnokomórkowego, brodawkowatego typu 1 i 2 oraz chromofobowego stanowią około 85% wszystkich raków nerki diagnozowanych w codziennej praktyce uropatologicznej. Pozostałe 15% obejmuje następujące rzadko występujące raki, z których część to jednostki niedawno scharakteryzowane i opisane:

- rak rdzeniasty (*medullary carcinoma*);
- rak z cewek zbiorczych lub przewodów wyprowadzających (*collecting-duct carcinoma, Bellini carcinoma*);
- rak śluzotwórczy cewkowy wrzecionowatokomórkowy (*mucinous tubular and spindle-cell carcinoma, low-grade myxoid renal epithelial neoplasm of distal nephron differentiation, low grade tubular-mucinous renal neoplasm, Henle loopoma*),
- rak nerki towarzyszący translokacji Xp11.2 i genowi fuzyjnemu TFE3 (*renal carcinoma associated with Xp.11.2 translocation/TFE3 gene fusions*);
- rak nerki towarzyszący nerwiakowi zarodkowemu (*carcinoma associated with neuroblastoma*).

Patomorfologiczne czynniki prognostyczne w raku nerki to:

- 1) stopień zaawansowania klinicznego (*staging, TNM*) z naciskiem na cechę T (wielkość guza);
- 2) typ histologiczny raka: poszczególne typy wykazują różnice pod względem biologii; typ jasnokomórkowy rokuje gorzej niż rak chromofobowy i brodawkowaty typu 1; najgorsze rokowanie mają raki z transformacją mięsakowatą (rak z cewek zbiorczych i nieodróżnicowany);
- 3) stopień złośliwości histologicznej wg klasyfikacji Fuhrman.

Klasyfikacja TNM stanowi podstawę prognozowania i aktualne standardy histopatologiczne oparte są o jej 7. wydanie z 2010. Najważniejsze cechy nowej klasyfikacji:

- I. klasyfikacja odnosi się wyłącznie do typów histologicznych raka nerkowokomórkowego przedstawionych w klasyfikacji WHO z 2004 r.;
- II. kategorię T2 podzielono na dwie kategorie: T2a (największy wymiar guza >7 cm ale ≤10 cm) oraz T2b (największy wymiar guza >10 cm);
- III. obecność tkanki raka w nadnerczu po tej samej stronie co guz nerki klasyfikuje się jako cechę T4 (jeśli naciek zachowuje ciągłość z główną masą guza nerki) lub cechę M1 (jeśli ciągłość nie jest zachowana);
- IV. makroskopowe wrastanie nowotworu do światła żyły nerkowej to cecha T3a;
- V. dla cechy N pozostawiono jedynie N0 (brak przerzutów w regionalnych węzłach) lub N1 (obecne przerzuty).

Do oceny zaawansowania patologicznego raka preparat pooperacyjny powinien obejmować: guz, powięź Geroty i okołonerkową tkankę tłuszczową oraz usunięte nadnercze i regionalne węzły chłonne. W przypadku częściowej nefrektomii marginesy chirurgiczne należy ocenić na co najmniej 2 przekrojach preparatu, a przy guzach położonych w centralnej części nerki przekrój powinien obejmować wnękę nerki.

Dane uznane za istotne klinicznie i zalecane do umieszczenia w raporcie patologicznym:

- a) naciekanie nowotworu poza torebkę włóknistą nerki,
- b) naciekanie naczyń żylnych (innych niż duże naczynia wymienione w TNM),

- c) rozległość naciekania nadnercza,
- d) stopień złośliwości histologicznej w klasyfikacji Fuhrman,
- e) obecność w obrębie utkania raka obszarów raka wrzecionowatokomórkowego,
- f) obecność martwicy,
- g) przekraczanie przez nowotwór torebki węzła chłonnego,
- h) wielkość wszystkich stwierdzanych przerzutów w węzłach chłonnych,
- i) wielkość największego przerzutu w węzle chłonnym.

Rak pęcherza moczowego. Najczęstszym typem histologicznym raka pęcherza moczowego i dróg moczowych jest rak z nabłonka przejściowego; wraz ze swoimi licznymi wariantami histopatologicznymi stanowi on ponad 90% wszystkich przypadków. W pozostałych przypadkach rozpoznaje się raka płaskonabłonkowego (ok. 5%) i raka gruczołowego (około 2–3%). Inne postacie histologiczne są bardzo rzadkie, ale mogą się zdarzyć, zwłaszcza w pęcherzu moczowym i należy o nich pamiętać w diagnostyce różnicowej. Najważniejsze z klinicznego punktu widzenia dane wynikające z badania histopatologicznego to:

- 1) ocena głębokości naciekania poszczególnych warstw ściany narządu;
- 2) rozróżnienie między rozrostem o niskim ryzyku progresji histologicznej i klinicznej [brodawczak, brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskiej potencjalnej złośliwości (PUNLMP, *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*) i rak brodawkowaty G1] a rozrostem o wysokim ryzyku progresji (rak G2/G3).

Stosowana obecnie klasyfikacja stopnia złośliwości histopatologicznej według WHO/Międzynarodowego Stowarzyszenia Urologów Patologicznych (ISUP, International Society of Urological Pathologist) z 2004 r. dzieli raki na 2 typy:

- I. o niskim stopniu złośliwości (LG, *low-grade*);
- II. o wysokim stopniu złośliwości (HG, *high-grade*).

Stopnie G3 i częściowo G2 według klasyfikacji z 1973 roku odpowiadają rakom HG zgodnie z klasyfikacją z 2004 roku. Raki HG wykazują większe ryzyko progresji do wyższego stopnia zaawansowania choroby niż raki LG.

Klasyfikacja patologiczna TNM raka pęcherza moczowego opublikowana w 2010 roku wprowadza kilka istotnych zmian w porównaniu z poprzednią wersją:

- I. cechę T4 definiuje się jako naciekanie raka bezpośrednio przechodzący z pęcherza moczowego na mięsień gruczołu krokowego, przy czym naciekanie raka pod nabłonkiem wyścielającym sterczowy odcinek cewki moczowej nie wystarcza, aby tę cechę stwierdzić;
- II. zgodnie z rekomendacjami WHO i ISUP stosowaną klasyfikację stopnia złośliwości histologicznej nowotworu (*grading*) zastąpiono określeniami: niski stopień (*low grade*) i wysoki stopień złośliwości histologicznej (*high grade*);
- III. dokonano zmian definicji poszczególnych kategorii cechy N;

IV. uznano, że węzły chłonne położone wzdłuż tętnicy biodrowej wspólnej stanowią drugą stację regionalnych węzłów chłonnych i przerzuty raka stwierdzone tych węzłach mają charakter regionalny (cecha N), a nie odległy (cecha M).

Czynniki rokownicze, które nie są konieczne do określenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, ale uznane za istotne klinicznie i zaleca się odnotowanie w raporcie patologicznym:

- a) stopień złośliwości histologicznej według WHO/ISUP,
- b) obecność lub brak nacieku raka poza torebką węzła chłonnego,
- c) wielkość największego ogniska raka w węzle chłonnym.

W101

Rola minimalnie inwazyjnych metod leczenia nowotworów górnych dróg moczowych

P. Chłosta

Świętokrzyskie Centrum Onkologii

Wzrastająca dostępność technik endowizji oraz systematyczne udoskonalanie i miniaturyzacja narzędzi umożliwiają przeprowadzenie operacji z powodu nowotworów górnych dróg moczowych metodą endowizji. Do tych technik należą również operacje laparoskopowego częściowego bądź całkowitego wycięcia nerki z dostępu przez pojedynczy port (LESS — *laparoendoscopic single-site surgery*). Wśród metod mało inwazyjnych zmierzających do oszczędzenia niezmiennego mięszu znajdują się również techniki ablastyczne, polegające na zniszczeniu zmienionej tkanki *in situ* (RFA — *radiofrequency tumor ablation*; CRA — *cryoablation*). Porównanie przydatności tych metod oraz ocena wyników wczesnych i odległych leczenia chorych na nowotwory górnych dróg moczowych są przedmiotem niniejszego opracowania.

W102

Miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego

R. Zdrojowy

Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Rak stercza jest najczęstszym, pod względem zachorowalności, nowotworem mężczyzn w Europie Zachodniej i USA. W Polsce w 2009 roku znajdował się pod względem zachorowalności i śmiertelności na 2 i 3 miejscu. Zgodnie z klasyfikacją TNM WHO 2009 rak miejscowo zaawansowany jest klasyfikowany jako T3-4N0M0. Z klinicznego punktu widzenia istotny jest podział na raka ograniczonego do stercza, miejscowo zaawansowanego i rozsianego. W USA

rak stercza T3 stanowi ok. 5%, w Europie Zachodniej 20–30%; brak jest odpowiednich danych epidemiologicznych z Polski. Dane światowe wskazują, że częstość tej postaci w badaniach przesiewowych wynosi 10–15%, w rutynowej praktyce 20–30%. Pooperacyjna weryfikacja wskazuje, że jest to grupa niejednorodna: 15–25% pT2, 40% pT3, 10% pT4 i 30–40% pN1. Średnie przeżycie bez leczenia wynosi dla tego stadium 2,5 roku. Pięcioletnie przeżycia obserwuje się u 58%, dziesięcioletnie u 20%, a progresję choroby w ciągu 3 lat w 70%. Przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych stwierdza się w 50–60%, a częstość ich występowania wykazuje korelację z masą i zróżnicowaniem guza pierwotnego. Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest naciekanie pęcherzyków nasiennych. Zgony w stadium T3 stanowią około 20% zgonów z powodu raka stercza.

Według stratyfikacji rokowniczej (D'Amico, Heidenreich) rak stercza miejscowo zaawansowany należy do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka. Postępowanie terapeutyczne obejmuje (monoterapia lub leczenie skojarzone) radykalną prostatektomię, radykalną radioterapię, leczenie hormonalne lub baczna obserwację. Istotnym jest znaczne ryzyko miedoszacowania klinicznego, sięgające nawet 60%. Rak stercza T3 jest grupą niejednorodną, a ryzyko wznowy zależy od rozległości miejscowego zaawansowania (ogniskowe, rozległe naciekanie, zajęcie pęcherzyków nasiennych). Wyniki badań EORTC 22863 i RTOG 8610, 8531, 9202 wykazały przewagę skojarzonej terapii (radioterapia i hormonoterapia) nad monoterapią, w rakach średniego i dużego ryzyka; nie wykazano wyższości radioterapii nad radykalną prostatektomią (samą lub w kombinacji). Według wytycznych EAU 2011 radykalna prostatektomia jest opcją w raku stercza T3 przy niskim PSA, dobrym i średnim zróżnicowaniu raka oraz jednostronnym przejściu nowotworu poza torebkę. Obecnie są dowody, że radykalna prostatektomia ma zastosowanie nie tylko do tych wyselekcjonowanych przypadków. Radykalna prostatektomia jako monoterapia pozwala wyleczyć przeszacowanego klinicznie raka T3 (pT2), ale także część chorych z pT3, którzy nie będą potrzebowali leczenia adiuwantowego lub ratującego. Część chorych niewyleczona nadal może być skutecznie leczona. Również nie wszyscy chorzy z dodatnim marginesem chirurgicznym będą mieli wznowę. Wczesna radioterapia przy pierwszym wzroście PSA może poprawić wyniki leczenia. W przypadku dodatnich marginesów chirurgicznych wymaga rozważenia uzupełniająca radioterapia. Dla chorych obawiających się objawów ubocznych radioterapii, obserwacja do wzrostu PSA jest optymalną opcją.

Obecnie uważa się, że nie wszyscy chorzy z rakiem T3 mogą być operowani i radioterapia z hormonoterapią neoadiuwantową lub adiuwantową jest wówczas jedynym postępowaniem. Wielu chorych może być poddanych radykalnej prostatektomii i ten sposób leczenia powinien być im proponowany. Rak stercza T3 często wymaga leczenia skojarzo-

nego. Radykalna prostatektomia jako monoterapia pozwala na wyleczenie nie tylko chorych z rakiem pT2, lecz także niektórych chorych z pT3. Niektórzy będą wymagali natychmiastowego leczenia adiuwantowego. Oznaczenie PSA umożliwi nadzór pooperacyjny, uwzględniający właściwą terapię ratującą. Pierwotna radioterapia z hormonoterapią nie jest leczeniem z wyboru dla wszystkich chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem stercza.

W103

Wolny płat strzałkowy w rekonstrukcji żuchwy

C. Szymczyk

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej,
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-
Curie, Oddział w Gliwicach

W przeszłości zastosowanie płatów lokalnych i regionalnych w rekonstrukcji rozległych ubytków dolnego piętra twarzy skutkowało złym wynikiem czynnościowo-estetycznym. Obecnie w rekonstrukcji żuchwy najczęściej wykorzystywany jest płat strzałkowy.

Materiał kliniczny obejmuje 184 kolejne przypadki rekonstrukcji żuchwy z użyciem wolnego płata strzałkowego w latach 2004–2011 (79 przypadki z pojedynczą wyspą skórną, 25 z podwójną i 22 z potrójną, 58 przypadki chimery). Wybór komponentów płata zależał od rodzaju defektu, lokalizacji ubytku poresekcyjnego, właściwości miejsca biorczego. Zaproponowano koncepcję trójwyspowego wolnego płata strzałkowego zastosowanego w złożonych ubytkach żuchwy, dna jamy ustnej i ruchomej części języka zastosowanego u 12 chorych.

Całkowita przeżywalność w grupie 184 pacjentów, u których zastosowano wolny płat strzałkowy wyniosła 98%. Ocena jakości życia z wykorzystaniem zmodyfikowanego kwestionariusza „Uniwersytetu Waszyngtońskiego” wykazała bardzo dobre wyniki leczenia.

Wybór wolnego płata do rekonstrukcji żuchwy uwzględniał lokalizację i wielkość ubytku żuchwy, zewnątrz- i wewnątrz-ustną komponentę ubytku tkanek miękkich, charakterystykę miejsca biorczego oraz schorzenia współistniejące.

W104

Rekonstrukcje mikronaczyniowe środkowego piętra twarzy

A. Maciejewski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-
Curie, Oddział w Gliwicach

Rekonstrukcje mikronaczyniowe środkowego piętra twarzy, z uwagi na złożoną budowę tej okolicy, zazwyczaj są wyzwaniem dla chirurga. Nie ma obecnie standardowego

algorytmu wyboru technik rekonstrukcyjnych, pomocnego przy wyborze metody odtwórczej w zależności od rozległości ubytku. W oparciu o czterostopniową klasyfikację zakresu maxillectomii wg. Cordeiro, na podstawie doświadczeń własnych, prezentujemy przykłady rekonstrukcji ubytków poresekcyjnych, o zmiennej rozległości i stopniu skomplikowania, każdorazowo z wykorzystaniem różnych płatów wolnych.

W105

Mikronaczyniowe rekonstrukcje krtani

A. Maciejewski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Autorzy prezentują metodę rekonstrukcji krtani po wertykalnej hemilaryngiektomii, z wykorzystaniem wolnego płata powięzi skroniowej w połączeniu z chrząstką własną chorego jako stelażem, i fragmentem błony śluzowej jamy ustnej jako wyściółki od strony dróg oddechowych. Opisywana rekonstrukcja pozwoliła choremu zachować fizjologiczny tor oddechowcy i funkcje głosu wystarczającą do sprawnej komunikacji.

W106

Zastosowanie płatów wolnych i uszypułowanych w rekonstrukcjach ubytków poresekcyjnych okolicy klatki piersiowej u chorych onkologicznych

R. Szumniak

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

W pracy przedstawiono przykłady rekonstrukcji ubytków po resekcji guzów ściany klatki piersiowej z wykorzystaniem mikronaczyniowych płatów wolnych, a także płatów lokalnych, na podstawie materiału własnego i doświadczenia naszego Ośrodka.

W107

Mikronaczyniowe rekonstrukcje nosa

Ł. Krakowczyk

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Zastosowanie wolnych płatów mikronaczyniowych w chirurgii rekonstrukcyjnej nosa stały się ogólnie uznanym standardem. Pomimo tego, iż podstawowe zasady mikrochirurgii nie

uległy zmianom, należy zaznaczyć, że wielokierunkowy postęp w dziedzinie nowych rozwiązań jest bardzo dynamiczny. W latach 2004–2011 w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Gliwicach wykonano 19 mikronaczyniowych rekonstrukcji nosa wykorzystując w tym celu 25 płatów wolnych. Do rekonstrukcji w 10 przypadkach wykorzystano wolny płat promieniowy, w 14 wolny płat małżowiny usznej i w jednym przypadku prefabrykowany wolny płat udowy.

W przypadku dużych ubytków obejmujących cały nos zewnętrzny zastosowano techniki wieloetapowe oparte na prelaminacji materiałów sztucznych. W przypadku ubytków mniejszych, obejmujących tkanki miękkie nosa zewnętrznego z częściowym zachowaniem stelażu chrzęstnego preferowane były techniki jednoetapowe. W przypadku ubytków obejmujących skrzydełko bądź słupek nosa i tkanki okoliczne, techniką z wyboru był wolny płat małżowiny usznej. Jedyne przypadki zastosowania wolnego płata udowego zostały zaplanowane jako procedura kilkuetapowa i obejmowały jego prefabrykację z wykorzystaniem stelaża uformowanego z PTFE. W jednym przypadku zastosowania płata promieniowego uległ on martwicy. Całkowita przeżywalność płatów wolnych zastosowanych w rekonstrukcjach nosa wyniosła 98%.

Zakres rekonstrukcji każdorazowo uzależniony jest od rozległości i złożoności resekcji a indywidualne planowanie powinno odbywać się przed przystąpieniem do zabiegu operacyjnego.

W108

Rekonstrukcje po resekcji guzów jamy ustnej i gardła

S. Starościk

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

Ostatnie 20 lat ubiegłego wieku oraz 12 lat bieżącego przyniosły rewolucyjne zmiany w sposobach rekonstrukcji tkanek. Zastosowanie wyspowych płatów uszypułowanych, takich jak przede wszystkim płat wyspowy z mięśnia piersiowego większego, płatów unaczynionych przenoszonych z odległych okolic ciała z mikrozespoleniami naczyniowymi, takich jak płat z przedramienia, przednioboczny uda czy też płaty z powłok brzucha, jak również złożonych płatów zawierające oprócz tkanek miękkich unaczyniony element kostny, stworzyły ogromne możliwości rekonstrukcji tkanek po rozległych resekcjach wykonywanych z powodu zaawansowanych nowotworów jamy ustnej i ustnej części gardła. Pod tymi pojęciami kryją się nowotwory zlokalizowane w okolicach dna jamy ustnej, języka, dziąsła dolnego, trójkąta zatronowcowego, ustnej części gardła wraz z łożą migdałka. W dużym stopniu zaawansowania często

pierwotne miejsce powstania nowotworu nie jest możliwe do określenia.

Uniwersalnym płatem uszypułowanym stosowanym do rekonstrukcji dna jamy ustnej i ustnej części gardła jest płat wyspowy z mięśnia piersiowego większego. Jego zastosowanie do rekonstrukcji w wymienionych okolicach opisał Aryian w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku. W Polsce jako pierwsi opisali ten płat Towpik, Kowalik i Paśnikowski.

W tym samym czasie Young i wsp. opublikowali pierwszy płat, którego istota konstrukcji polegała na wytworzeniu płata skórno-powięziowego wraz z unaczynieniem, przeniesieniu go z odległej okolicy, z przedramienia i po zespoleniu naczyń szypuły z naczyniami biorczymi na szyi wykorzystaniu przeniesionych tkanek do rekonstrukcji. Zastosowanie technik zespołów mikronaczyniowych stworzyło duże możliwości przenoszenia i tworzenia różnych konstrukcji do złożonych, przestrzennych rekonstrukcji tkanek miękkich i kości, które w dalszym postępowaniu stwarzają możliwości do odbudowy narządu żucia.

U pacjentów operowanych z powodu zaawansowanych nowotworów jamy ustnej i ustnej części gardła w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii w Warszawie do rekonstrukcji stosowano płat wyspowy z mięśnia piersiowego większego (PMF) u 358 chorych, płat przednio-boczny uda u 23, płat skórno-powięziowy z przedramienia u 58, płat złożony mięśniowo-kostny z biodra u 6 chorych, jeden płat z mięśnia najszerzego grzbietu, 14 płatów ze strzałki, 2 płaty typu VRAM. U chorych, u których wykonano rekonstrukcje PMF, w 17% przypadków obserwowano powikłania pod postacią martwicy całkowitej, lub częściowej płata, infekcji, przetoki lub zastoju. U chorych, u których wykonano rekonstrukcje płatami z mikrozespoleniami naczyniowymi powikłania obserwowano u 12,5% pacjentów. Różnorodne techniki rekonstrukcji pozwalają na dobór najwłaściwszej, zależnie od kształtu, objętości i lokalizacji utraconych po resekcji tkanek oraz stanu ogólnego pacjenta.

W109

Mięsaki tkanek miękkich u dzieci: możliwości leczenia chirurgicznego

K. Bronowicki

Oddział Chirurgii Dziecięcej, Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka we Wrocławiu

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są heterogenną grupą nowotworów wywodzących się z tkanki mezenchymalnej i neuroektodermalnej. Stanowią one około 7% złośliwych nowotworów u dzieci. Wskaźnik zachorowalności na mięsaki waha się od 0,2 do 1,0/100 000 rocznie, guzy te klasyfikują się pod względem częstości występowania na 5 miejscu (po białaczkach, guzach ośrodkowego układu nerwowego, chłoniakach i nerwiaku zarodkowym) wśród nowotworów wieku

dziecięcego. Najczęściej chorują dzieci w wieku 2–6 lat oraz powyżej 12 roku życia. Pod względem histopatologicznym wyróżnia się następujące grupy: mięsaki RMS (*rhabdomyosarcoma*) o korzystnym (postać embrionalna) i niekorzystnym (postać *alveolarna*) rokowaniu, guzy „RMS-like” oraz mięsaki nie-RMS (*non-rhabdomyosarcoma*) z różną komponentą tkankową (mięśnie gładkie, komórki tłuszczowe i inne) w tym złośliwe guzy naczyniowe. Najczęstszą postacią wśród MTM u dzieci jest mięsak prążkowanokomórkowy (69%). W systemie klasyfikacyjnym ustalono 7 podstawowych lokalizacji MTM, które mają również wpływ na rokowanie u pacjentów: okolica oczodołowa, głowa i szyja — nieokołooponowo oraz okołooponowo, układ moczowo-płciowy z lokalizacją obejmującą pęcherz moczowy i prostatę oraz bez tych lokalizacji, kończyny i obręcze oraz inne (miednica mała, jama brzuszna, tułów, śródpiersie, skóra, grasic). Ze złym rokowaniem wiąże się zwłaszcza lokalizacja okołooponowa. Podstawą rozpoznania pozostaje ocena histopatologiczna wykonana na podstawie biopsji lub radykalnego wycięcia guza. Stadium zaawansowania MTM ocenia się na podstawie klasyfikacji TNM uwzględniającej wielkość ogniska pierwotnego, zajęcie węzłów chłonnych, i obecność odległych przerzutów, oraz pTNM (ocena pooperacyjna) i IRS (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*) zwracających dodatkowo uwagę na rodzaj i doszczętność resekcji. Leczenie chirurgiczne odgrywa istotną rolę w leczeniu MTM. Radykalność zabiegu pierwotnego oceniana jest jako resekcja R0 — z marginesem mikroskopowo wolnym od komórek nowotworowych, R1 — z marginesem mikroskopowym objętym komórkami nowotworowymi oraz R2- z pozostawieniem makroskopowych resztek guza. Zasadniczym celem leczenia chirurgicznego pozostaje pierwotna resekcja R0 (szeroki margines, wycięcia *en bloc* lub przedziałowe), która stwarza największe szanse na wyleczenie. Zabiegi pierwotne nie powinny być okaleczające. W przypadkach bardziej zaawansowanych lepiej jest poprzestać na wykonaniu jedynie biopsji i zastosowaniu leczenia skojarzonego — chemioterapii i/lub radioterapii (zgodnie z zaleceniami CWS — Cooperative Weichteilsarcom Studiengruppe i SIOP — International Society of Paediatric Oncology) a następnie zabiegów odroczonej. Zakres pierwotnej resekcji guza ma istotny wpływ na rokowanie. Jest ono najkorzystniejsze u pacjentów u których wykonano resekcję R0 (pT1 i pT2), jakkolwiek zabiegi R0 nie zapobiegają wystąpieniu wznowy miejscowej. W przypadku resekcji R1 zalecany jest ponowny zabieg operacyjny (wczesny lub odroczonej) lub uzupełniająca radioterapia. Zastosowanie radioterapii stwarza realne szanse na uzyskanie pozytywnego wyniku leczenia. Pierwotne resekcje R2 zwykle źle wpływają na rokowanie i w porównaniu z wykonaniem tylko pierwotnej biopsji wydają się mieć negatywny wpływ na możliwość wykonania wtórnej resekcji R0. Jeśli wyjściowo nie daje się usunąć guza

bez okaleczenia pacjenta stosuje się leczenie systemowe. Guzy dobrze odpowiadające na chemio- i radioterapię mogą zostać wyleczone bez resekcji R0, jednak ryzyko wznowy miejscowej pozostaje wysokie (40%). Guzy nie-RMS, które źle reagują na chemioterapię niejednokrotnie wymagają leczenia okaleczającego. Wykonując zabiegi okaleczające należy brać pod uwagę możliwości chirurgii rekonstrukcyjnej.

Podsumowanie. Należy podkreślić znaczenie radykalnego leczenia chirurgicznego i korzystnych wariantów histopatologicznych, które razem z właściwie zastosowanym leczeniem skojarzonym pozwalają na uzyskanie dobrych wyników terapii MTM u dzieci.

W110

Możliwości leczenia oszczędzającego nowotworów kości u dzieci

W. Woźniak

Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Nowotwory złośliwe kości nie są częste i stanowią około 7% wszystkich nowotworów złośliwych wieku dziecięcego. W Polsce notuje się rocznie około 100 nowych zachorowań. Częstotliwość występowania zwiększa się wraz z wiekiem, osiągając szczyt w II i III dekadzie życia. Częściej chorują chłopcy. Mięsak kościopochodny (OS) jest najczęstszym nowotworem złośliwy tego okresu, natomiast mięsak Ewinga (ES), chrzęstniakomięsak i włókniakomięsak występują rzadziej. Ponad 90% przypadków OS umiejscawia się w przynasadach kości długich, zwykle w dalszej części kości udowej, bliższej części kości piszczelowej (ok. 50% tzw. lokalizacja okołokolanowa) i bliższej części kości ramieniowej. W ES guz lokalizuje się częściej centralnie, w zakresie kości miednicy i kręgosłupa. Ze względu na lokalizację guza, objawy kliniczne szybciej pojawiają się w przypadku OS, podczas gdy ES może się rozwijać przez kilka miesięcy, nie dając żadnych dolegliwości. W około 40% przypadków ES występują objawy stanu zapalnego (tzw. maska zapalna) utrudniające właściwe rozpoznanie. U około 20–25% chorych na OS przerzuty występują już w okresie rozpoznania choroby, a u 30% chorych na ES — w momencie wystąpienia objawów. W obu nowotworach przerzuty najczęściej występują w płucach. W każdym przypadku, w celu opracowania właściwego sposobu leczenia, niezbędne jest ustalenie; rozpoznania histopatologicznego, oceny miejscowej rozległości guza oraz stadium zaawansowania procesu nowotworowego. Rozpoznanie histopatologiczne ustalamy, w oparciu o materiał tkankowy z biopsji operacyjnej lub oligobiopsji. Ważny jest wybór miejsca pobrania materiału, gdyż powinien być to materiał diagnostyczny, zawierający żywe utkanie nowotworowe. Miejsce to należy usunąć w trakcie ostatecznego zabiegu operacyjnego, w jednym bloku tkankowym wraz z guzem. Biopsja powinna być wykonana po przeprowa-

dzeniu pełnego postępowania diagnostycznego, najlepiej w ośrodku onkologicznym, przez grupę lekarzy, która przeprowadzi ostateczny zabieg operacyjny. Oceny stadium zaawansowania procesu nowotworowego wg Ennekinga dokonujemy w oparciu o badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz badania diagnostyczne.

Zastosowanie wstępnej, przedoperacyjnej chemioterapii, powoduje najczęściej regresję guza, zmniejszenie się jego masy. Umożliwia to postępowanie chirurgiczne mniej okaleczające a mimo to radykalne w ocenie onkologicznej, dlatego zabieg operacyjny wykonujemy w II etapie.

Postęp osiągnięty dzięki leczeniu skojarzonemu, wywołał rozwój oszczędzających technik chirurgicznych. Zaczęto wykonywać mniej okaleczające amputacje, a tam gdzie to jest możliwe, wycięcie guza z częściową resekcją kości. Obowiązuje zasada nakazująca usunięcie guza z marginesem niezmiennych tkanek (zabieg radykalny w ocenie histopatologicznej). To spowodowało rozwój nowych technik odtwórczych których celem jest uzupełnienie dużych ubytków kości poprzez wykorzystanie endoprotez onkologicznych, przeszczepów kostnych oraz innych form rekonstrukcji. Postępowanie takie zmniejsza defekt kosmetyczny, umożliwia zachowanie anatomiczne kończyny i utrzymanie lub poprawę funkcji. Nadal dużym problemem jest wykonywanie tego typu operacji u pacjentów w okresie ich dynamicznego wzrostu (dzieci, młodzież). Stosuje się tu tzw. endoprotezy wydłużalne, „rosnące” wraz z dzieckiem.

Stosując intensywne leczenie skojarzone, w Polsce w około 60% przypadków istnieje możliwość leczenia chirurgicznego oszczędzającego, pozwalającego na uratowanie kończyny dziecka. Dla porównania w wiodących państwach zachodnich dotyczy to około 80–90% pacjentów. Ze względu na wysoki koszt takiego leczenia (ok. 90 000 zł na jednego pacjenta), wskazane jest aby było ono stosowane w placówkach posiadających największe doświadczenie, wyszkolony personel medyczny oraz odpowiednie zaplecze operacyjne. W mięsaku Ewinga w leczeniu ogniska pierwotnego stosuje się postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie. Napromienianie powinno być prowadzone w warunkach terapii megavoltowej. Stosując współczesne zasady leczenia, w grupie pacjentów z mięsakiem kościopochodnym uzyskuje się wyleczenie w około 75%, a u pacjentów z mięsakiem Ewinga w około 50% chorych z procesem zlokalizowanym. Nadal dużym problemem pozostaje leczenie pacjentów u których stwierdza się przerzuty odległe, najczęściej do płuc i/lub kości. Stosując różne programy chemioterapii, leczenia operacyjne i/lub napromienianie, uzyskuje się 5 letnie przeżycie u 20% leczonych z mięsakiem kościopochodnym.

W111

Metody bezoperacyjnego leczenia zaawansowanych guzów olbrzymiokomórkowych

P. Rutkowski, A. Pieńkowski

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

Guz olbrzymiokomórkowy kości (GCTB) to miejscowo agresywny, osteolityczny pierwotny nowotwór kości powodujący ograniczenie ruchomości i funkcji kończyny. Charakteryzuje się obecnością olbrzymich komórek przypominających osteoklasty (wykazujących ekspresję RANK) i komórek podścieliska (wykazujących ekspresję RANKL). Chorzy, u których nie można wykonać radykalnej resekcji GCTB mają ograniczone możliwości terapeutyczne. W takich przypadkach jedną z opcji jest zastosowanie radioterapii. Badania Kiniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie potwierdziły na 77 chorych, że kontrolę miejscową można uzyskać przy pomocy radioterapii megawoltowej u ponad 80% chorych na zaawansowane GCTB, 10-letnie przeżycia wolne od progresji wyniosły 78%. Transformacja w kierunku wysokozłośliwego mięsaka dotyczyła 3 chorych. Radioterapia może być stosowana jako alternatywa terapeutyczna w leczeniu chorych na guz olbrzymiokomórkowy kości, który nie może być poddany operacji z powodów medycznych, technicznych lub nieakceptowalnego okaleczenia lub też w przypadkach nawrotowych. Inną opcją ocenianą intensywnie w ramach badań klinicznych jest zastosowanie w leczeniu nieresekcyjnych GCTB leczenia ukierunkowanego za pomocą przeciwciała monoklonalnego anty-RANKL — denosumabu. W badaniu II fazy około 90% chorych odpowiedziało na leczenie denosumabem. Analizy etapowe badania III fazy na ponad 280 chorych wskazują, że korzyść kliniczną z leczenia odniosło ponad 90% chorych, u części chorych wykonano zabiegi oszczędzające zamiast amputacji, leczenie było bezpieczne (martwicę zuchwy stwierdzono jedynie u 3% chorych).

W112

Aktualne możliwości leczenia operacyjnego nowotworów kręgosłupa

M. Paściak

Oddział Schorzeń i Urazów Kręgosłupa, Wojewódzki Szpital Chirurgii Urazowej w Piekarach Śląskich

Ilość zachorowań na nowotwory a w konsekwencji liczba chorych leczonych z powodu przerzutów do kręgosłupa systematycznie rośnie. O skali problemu świadczy wzrost ilości operacji chorych z przerzutem do kręgosłupa w naszym oddziale zaledwie 76 operacji w okresie 5 lat (1991–95), do 258 w ciągu roku (2010). Konsekwencje kliniczne przerzutu do kręgosłupa dla chorych są poważne, bolesne złamanie

prowadząc do porażenia ruchowego kończyn drastycznie zmniejsza komfort życia chorych i prowadzi do uniezależnienia od otoczenia. Dlatego chociaż decydujące dla okresu przeżycia chorego jest leczenie onkologiczne, paliatywne chirurgiczne leczenie przerzutów utrzymując wydolność mechaniczną kręgosłupa ma zdecydowany wpływ na komfort życia chorego. Jak wykazały badania randomizowane leczenie operacyjne przerzutów lub skojarzone leczenie operacyjne + radioterapia w porównaniu do samej radioterapii daje zdecydowanie lepszy wynik kliniczny utrzymując większość chorych w obserwowanym okresie przeżycia w dobrej sprawności ruchowej, pomimo że okres przeżycia niezależnie od metody jest porównywalny. Wczesne (przed porażeniem kończyn) podjęcie leczenia operacyjnego obniża również koszty opieki na chorymi. Aktualnie nie ma powszechnie obowiązujących algorytmów badań przesiewowych pozwalających na wczesne wykrycie przerzutu do kręgosłupa, co powoduje, że część chorych kierowana jest do leczenia operacyjnego zdecydowanie za późno.

Zakres leczenia operacyjnego (vertebroplastyka, stabilizacja przezskórna, stabilizacja otwarta, stabilizacja + odbarczenie lub resekcja miejscowa ogniska) powinna uwzględniać uwarunkowania anatomiczne, stan chorego i spodziewany okres przeżycia. Na czym polega każde z wymienionych rodzajów leczenia i jakie ma zastosowanie kliniczne przedstawiamy na przykładach leczonych chorych. Ponieważ niektóre operacje „nowotworowe” (resekcja ogniska) należą do najrozleglejszych i obciążających operacji w chirurgii kręgosłupa, kwalifikacja powinna być dostosowana do stopnia choroby tak, by niepotrzebnie nie podejmować zbyt rozległego leczenia, co w efekcie zamiast pomóc może skrócić okres przeżycia chorych. Kwalifikacja powinna być racjonalna a nie emocjonalna, na co niejednokrotnie próbuje wpływać otoczenie chorego. Dlatego u leczonych przez nas chorych dla obiektywizacji zasad kwalifikacji do określonego zakresu leczenia operacyjnego, lub dyskwalifikacji z leczenia, stosowana jest skala oceny spodziewanego okresu przeżycia chorych z przerzutem do kręgosłupa (skala Tokuhashi). Dla weryfikacji przydatności tej skali poddaliśmy ocenie wyniki leczenia 178 chorych (2010), u których znany był pooperacyjny okres przeżycia. Zastosowano vertebroplastykę u 14 chorych, stabilizację przezskórną u 6 chorych, stabilizację otwartą u 22 chorych, stabilizację + odbarczenie u 124 chorych i resekcję ogniska u 12 chorych. Okres przeżycia porównaliśmy z początkowym wynikiem punktowym w skali Tokuhashi. U chorych bez początkowej diagnozy histopatologicznej wstępną ocenę skali zweryfikowaliśmy po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego. Uzyskaliśmy istotną zgodność statystyczna okresu przeżycia chorych operowanych z wynikiem skali Tokuhashi. Najmniej zgodny był wynik przeżycia u chorych bez pierwotnego rozpoznania histopatologicznego. Najlepsze wyniki kliniczne uzyskano w wyniku zastosowania stabilizacji z odbarczeniem.

Doświadczenie kliniczne oparte na wieloletniej praktyce pozwoliło na stwierdzenie, że pomiędzy leczeniem typowych złamań urazowych a złamaniami patologicznymi istnieją istotne różnice i strategia doboru metod leczenia musi być z założenia inna. Podstawowe różnice ilustrujemy przykładami.

Zupełnie odrębne jest podejście terapeutyczne do guzów pierwotnych kręgosłupa, gdzie leczeniem z wyboru jest, jeśli technicznie możliwa, resekcja całkowita ogniska. Konieczne jest również obalenie pewnych mitów, które są przypisywane chirurgii kręgosłupa, a których nieuzasadnione funkcjonowanie niejednokrotnie wpływa na błędne decyzje terapeutyczne, co również ilustrują przykłady.

Na zakończenie propozycja algorytmu leczenia chorych z nowotworem kręgosłupa.

W113

Sposoby rekonstrukcji kości długich po resekcji nowotworu

J. Spindel

Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Chirurgii Urazowej w Piekarach Śląskich

W ostatniej dekadzie w sposób dynamiczny rozwija się możliwość terapii i operacji oszczędzających kończyny w trakcie leczenia onkologicznego zmian pierwotnych i przerzutowych kości. Opracowanie szeregu systemów protez i stabilizatorów medycznych pozwalających w miejsce resekowanych odcinków nowotworowo zmienionych kości ich implantowanie ograniczyło ilość amputacji do minimum. Umożliwienie choremu samodzielnej lokomocji, pozbawienie dolegliwości bólowych i resekcja nowotworu umożliwia kontynuowanie dalszych sekwencji leczenia onkologicznego.

Sposób rekonstrukcji kości długich w przypadku zmian pierwotnych odbiega od sposobu rekonstrukcji w przypadku przerzutów lub złamań patologicznych kości. W takich przypadkach warunkiem oszczędzenia kończyny jest możliwość doszczętej resekcji nowotworu z bezpiecznym marginesem w obrębie kości i tkanek miękkich. Resekcja odcinkowa z następczą protezoplastyką kości i stawu pozwala na oszczędzenie kończyny i na powrót jej funkcji. Najlepsze wyniki uzyskuje się w leczeniu chrząstniakomięsaka i guza olbrzymiokomórkowego kości. Znacznie gorsze wyniki uzyskuje się w przypadkach kostniakomięsaków. Jednakże w ostatnim okresie wyniki leczenia chorych na te nowotwory uległy znacznej poprawie w związku z rozwojem leczenia systemowego. Zabiegi te, ze względu na niezbyt liczną grupę chorych oraz ściśle określone wskazania, nie należą do często wykonywanych. Warunki, technika operacyjna oraz coraz nowsze rodzaje endoprotez poresekcyjnych pozwalają na resekcję odcinka kości dłuższego aniżeli 20 cm. Konkurencja firm — producentów tego zaopatrzenia wymusiła spadek cen, jednak nadal są one bardzo wysokie, co zmusza do bezwzględnej przestrzegania wskazań.

Rekonstrukcja kości długich w przypadku nowotworów przerzutowych kości jest wykonywana nieporównywalnie częściej. Rekonstrukcja taka polega zwykle na resekcji odcinka kości z przerzutem lub złamaniem patologicznym i jej stabilizacji lub zastosowanie protezy poresekcyjnej pozwalającej na obciążanie kończyny. Najczęstszą lokalizacją występowania zmian nowotworowych pierwotnych i wtórnych są przynasady i trzony kości udowej, ramiennej oraz piszczelowej. Najliczniejszą grupę chorych stanowią chorzy z przerzutami raka piersi, stercza, płuc i nerki. Taka taktyka w skojarzeniu z radioterapią, leczeniem uzupełniającym bisfosfonianami pozwala choremu na samoobsługę i poruszanie się oraz odstawienie lub zmniejszenie ilości stosowanych środków p/bólowych. Najczęściej stosuje się endoprotezy poresekcyjne, gwoździe śródszpikowe oraz różne systemy płytek oraz wkrętów.

Odstępowanie od stosowania przeszczepów kości celem uzupełniania ubytków na rzecz wszelkiego typu cementów poprawiło możliwość obciążania kości i kończyn i zmniejszyło liczbę powikłań. Najnowsze typy zastosowanych endoprotez oraz stabilizatorów kości w niewielkim odsetku przypadków z powodu natury schorzenia lub powikłań mechanicznych pociąga za sobą konieczność wykonywania dodatkowych procedur chirurgicznych z zastosowaniem bardziej rozległych stabilizatorów lub protez oraz w wyjątkowych przypadkach amputacji kończyny. Interdyscyplinarna współpraca onkologów i ortopedów pozwala w znakomitej większości przypadków u chorych z nowotworami w obrębie kości długich uratować kończynę nie zaburzając leczenia onkologicznego.

Odstępowanie od stosowania przeszczepów kości celem uzupełniania ubytków na rzecz wszelkiego typu cementów poprawiło możliwość obciążania kości i kończyn i zmniejszyło liczbę powikłań. Najnowsze typy zastosowanych endoprotez oraz stabilizatorów kości w niewielkim odsetku przypadków z powodu natury schorzenia lub powikłań mechanicznych pociąga za sobą konieczność wykonywania dodatkowych procedur chirurgicznych z zastosowaniem bardziej rozległych stabilizatorów lub protez oraz w wyjątkowych przypadkach amputacji kończyny. Interdyscyplinarna współpraca onkologów i ortopedów pozwala w znakomitej większości przypadków u chorych z nowotworami w obrębie kości długich uratować kończynę nie zaburzając leczenia onkologicznego.

W114

Przejście z brachyterapii 2D do 3D w leczeniu nowotworów narządu rodneg

A. Roszak

Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Odkrycie w 1898 roku przez Piotra i Marię Curie promieniotwórczego radu, niedługo po odkryciu przez W.K. Roentgena promieniowania X, dało początek radioterapii i stało się szansą wyleczenia z nowotworu, także narządu rodneg, już na początku XX wieku. Era leczenia radem trwa zapewne do dziś, ponad 100 lat, w Polsce do lat 80. W tym długim okresie powstały wielkie szkoły brachyterapii: sztokholmska, paryska później amerykańskie, które określiły zasady leczenia radem, opierając się początkowo na doświadczeniu i stosując dawki promieniowania będące iloczynem mg Ra i czasu leczenia (mgh). Przełomem w planowaniu brachy-

terapii ginekologicznej były propozycje manchesterskie, szeroko przyjęte i stosowane do dziś, wykorzystujące punkty referencyjne oparte o anatomię miednicy (A, B) w obliczaniu dawki promieniowania. Późniejszy rozwój zarówno w planowaniu, jak i leczeniu, wiązał się z zastosowaniem innych, sztucznie wytwarzanych źródeł promieniotwórczych (Cs 137, Co 60, Ir 192), oraz wprowadzeniem nowych metod aplikacji jak i skróceniem czasu leczenia. Źródła promieniotwórcze wprowadzono do uprzednio założonych aplikatorów (ręczny *afterloading*), co chroniło personel przed napromienianiem.

Przełomem było wprowadzenie aparatów pozwalających na zdalne wprowadzanie miniaturowych źródeł promieniowania do aplikatorów (system *afterloading*) i komputerowych systemów planowania leczenia wykorzystujących zdjęcia rtg wprowadzonych do jam ciała lub bezpośrednio do guza aplikatorów. Stało się to fundamentem brachyterapii 2D. W celu możliwości porównania leczenia w różnych ośrodkach stworzono wspólny język dla brachyterapii ginekologicznej — raport ICRU38 w roku 1985. Zaproponowano w nim zastosowanie punktów referencyjnych, których pozycja wiązała się z zastosowanym aplikatorem i pośrednio z narządami krytycznymi, poprzez umieszczenie w nich widocznych na zdjęciach rtg znaczników. Raport zawierał także zasady planowania i obliczania dawek oraz wytyczne odnośnie dawek w punktach referencyjnych. Plan oparty o kształt aplikatora nie uwzględniał rzeczywistych wymiarów guza nowotworowego, ponieważ nie był on widoczny na zdjęciach rtg, które służyły za podstawę obliczeń rozkładu dawki i wyznaczenia objętości napromienianej. Zaawansowane oprogramowanie komputerowe pozwalało na wizualizację obrazu rozkładu dawek w projekcji 3D, jednakże nadal nie było ono oparte u trójwymiarowy obraz rzeczywisty leczonego miejsca.

Przełom nastąpił w momencie wykorzystania nowoczesnych metod obrazowania (KT, RM a ostatnio PET) dla wizualizacji guza nowotworowego oraz sąsiadujących narządów (tzw. krytycznych) w celu objęcia nowotworu skuteczną wysoką dawką promieniowania, przy zachowaniu bezpiecznych wysokości dawek w narządach sąsiednich. Planowanie oparte o rzeczywiste wymiary guza (brachyterapia 3D), zmieniające się pomiędzy frakcjami stanowi znamiona współczesnej radioterapii adaptacyjnej.

W celu ujednoczenia zasad realizowania brachyterapii ginekologicznej 3D stworzono w ramach GEC-ESTRO rekomendacje dotyczące kwalifikacji do leczenia chorych, metod planowania opartych na fuzji obrazów TK/RM, zasad wyznaczania objętości tarczowych (GTV, CTV-HR, CTV-IR) oraz narządów krytycznych, a także propozycje dotyczące dawek promieniowania (w guzie jak i narządach zdrowych) w ujęciu radiobiologicznym. Prowadzone równolegle badania kliniczne w ramach GEC-ESTRO wykazały celowość wdrażania brachyterapii trójwymiarowej, opartej o no-

wczesne metody obrazowania, ponieważ prowadziło to do poprawy indeksu terapeutycznego wraz z uzyskaniem lepszych wyników leczenia promieniami. Należy pamiętać, że brachyterapia łączona jest teleradioterapią, a od 20 lat także z chemioterapią.

W115

Brachyterapia raka piersi — przyspieszone napromienianie części piersi (APBI)

B. Białas

Zakład Brachyterapii Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Radioterapia jest standardowym postępowaniem u chorych na raka piersi po oszczędzającym leczeniu chirurgicznym. W większości ośrodków onkologicznych radioterapię pooperacyjną stosuje się jako napromienianie obszaru piersi do dawki 45–50 Gy, z podwyższeniem dawki w łożu pooperacyjnej za pomocą *boostu* elektronowego lub brachyterapii. Względnie długi czas takiego leczenia (5–7 tygodni) stanowi istotne ograniczenie dostępności tej metody.

Zastosowanie przyspieszonego napromieniania części piersi (APBI) łączy dwa wspomniane niżej aspekty. Z jednej strony pozwala na skrócenie czasu trwania radioterapii do 4–5 dni, z drugiej ogranicza napromieniany blok tkanek piersi. Dzięki temu leczenie uzupełniające staje się łatwiejsze do przeprowadzenia zwłaszcza u kobiet aktywnych zawodowo, zamieszkałych w znacznej odległości od ośrodka radioterapii czy w starszym wieku. Najistotniejszy problem stanowi odpowiedni dobór chorych, które mogą odnieść największą korzyść z zastosowania tej metody. Wzrost zainteresowania APBI spowodował, że zaczęto stosować różne techniki napromieniania, jak: śródtkankowa brachyterapia wielodrenowa, brachyterapia z zastosowaniem balonu (Mammosite, Contura), teleradioterapia konformalna, radioterapia śródoperacyjna (IORT). Wyniki przeprowadzonych prospektywnych badań klinicznych III fazy, w których oceniano różne techniki APBI wykazały porównywalne odsetki niepowodzeń miejscowych oraz porównywalną tolerancję po zastosowaniu napromieniania całej piersi z następowym *boostem*, jak i APBI. Najlepszy efekt kosmetyczny obserwowano po APBI techniką śródtkankowej brachyterapii wielodrenowej. Przyspieszone napromienianie części piersi nie jest postępowaniem rutynowym, jednakże na podstawie licznych publikacji należy przypuszczać że metoda ta w niedługim czasie stanie się standardem postępowania w ściśle zdefiniowanej grupie chorych na wczesnego raka piersi. Nasze obserwacje potwierdzają to przypuszczenie.

Materiał i metoda. 201 chorych na raka piersi po zabiegu oszczędzającym leczonych w CO-I w Gliwicach od maja 2006 do czerwca 2012. Chore kwalifikowane do APBI zgodnie z zaleceniami GEC-ESTRO. Brachyterapia HDR Ir¹⁹² tech-

nią wielodrenowego implantu śródtkankowego: dawka całkowita 32 Gy w 8 frakcjach po 4 Gy frakcjonowanie 2 x dziennie, minimalny odstęp 6 godzin między frakcjami.

Wyniki. Średni okres obserwacji wynosi 26 miesięcy (od 3 do 72). Objętość PTV obliczona na podstawie rekonstrukcji 3D wynosiła od 17,4 do 172,4 cm³. Wartość średnia parametru V100 wynosiła 74,34 cm³, V150 wynosiła 26,36 cm³ a V200 — 10 cm³. Wartość D10 i D2 dla płuca wynosiła średnio 28% i 37% dawki referencyjnej. Powierzchnia skóry otrzymywała średnio 39% dawki referencyjnej (od 17% do 67%). PTV 100 wynosiło średnio 95%, DHI 0,75, a COIN 0,75. U jednej chorej stwierdzono wznowę poza pierwotną lokalizacją guza.

Wstępne wnioski. Wypracowany algorytm diagnostyczno-terapeutyczny APBI BT HDR zapewnia utrzymanie bezpiecznych dawek w narządach krytycznych (płuco, skóra). Uzyskane parametry oceny jakości implantu są zadowalające i przekładają się na bardzo dobrą wczesną tolerancję procedury.

W116

Wyłączna brachyterapia HDR w raku gruczołu krokowego

R. Makarewicz

Collegium Medicum, UMK w Toruniu, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Z napromienianiem miednicy małej i położonych w niej struktur, dawką radykalną dla raka o typie gruczolowym wiąże się narastające, wraz z eskalacją dawki, prawdopodobieństwo powikłań popromiennych. Szczególnie wrażliwe są struktury jelita grubego, odbytnicy i pęcherza moczowego. W zależności od stosowanej techniki narządy te wykazywały objawy uszkodzenia popromiennego nawet u 30% chorych, a popromienne zapalenie błony śluzowej odbytu, jako odczyn wczesny, aż u ponad 50%. Wprowadzenie technik konformalnych spowodowało ograniczenie ryzyka wystąpienia powikłań popromiennych do wartości akceptowalnych dla chorego. Nie zmieniło to jednak zasadniczo długości całkowitego czasu leczenia, związanych z tym kosztów i niedogodności. Technika, która ma za zadanie skrócenie całkowitego czasu leczenia, przy wysokim prawdopodobieństwie wyleczenia, jest brachyterapia. W jednej z nich wykorzystuje się źródła o niskiej mocy dawki i stosunkowo niskich energiach, co pozwala na ich stosowanie bez specjalnych osłon i warunków radioochrony (*permanent implant brachytherapy*). Używa się wtedy źródeł jodu 125 w postaci ziaren lub paladu 103 również zestalonych w ziarna. Druga technika opiera się na wykorzystaniu źródeł o wysokiej mocy dawki (HDR) i relatywnie wysokiej energii źródeł, z wykorzystaniem kroczącego źródła irydu 192 w technice *afterloading*. Ograniczeniem metody jest konieczność posiadania pełnego zabezpieczenia radioochron-

nego w postaci bunkra pełnoochronnego. Zabiegi wykonuje się w znieczuleniu zewnątrzoponowym, pod stałą kontrolą ultrasonografii transrektalnej. W technice *on-line* umieszcza się stalowe aplikatory przez skórę krocza.

Leczenie radykalne w grupie chorych z niskim i umiarkowanym ryzykiem nawrotu choroby coraz częściej prowadzone jest z wykorzystaniem brachyterapii HDR w opcji samodzielnej. Z analizy publikowanych danych wyniki 5-letnich przeżyć wolnych od wznowy biochemicznej i klinicznej są porównywalne z radykalną prostatektomią, a toksyczność leczenia akceptowalna. Szczególnie interesująca wydaje się być koncepcja samodzielnej brachyterapii w świetle wzrostu zainteresowania hipofrakcjonacją w raku stercza (odkrycia Brennera i Halla niskiej wartości parametru $\dot{a}/\dot{a} \sim 1,5$ Gy). W zależności od objętości gruczołu stosuje się kilka do kilkunastu aplikatorów, z założeniem objęcia izodozą referencyjną całej objętości gruczołu. Wykorzystuje się różne techniki aplikacji od 2 do 6 aplikacji, z frakcjonowaniem dawki w granicach 4–5, nawet 15 Gy na frakcję.

Pomimo, że w zarówno technice LDR, jak i HDR istnieje możliwość planowania śródoperacyjnego, HDR wydaje się mieć szereg zalet związanych z parametrami dozymetrycznymi, klinicznymi i ekonomicznymi. W przypadku ostatniego aspektu wyliczenia niekwestionowanego eksperta brachyterapii prof. Battermana wskazują, że koszty związane z aparaturą i źródłami promieniowania dla 50 chorych w przypadku HDR wynoszą 40 000 Euro i 175 000 Euro w przypadku brachyterapii LDR. W świetle obecnego doświadczenia i danych literaturowych brachyterapia HDR, jako monoterapia wydaje się być skutecznym narzędziem leczenia radykalnego raka stercza.

W117

Brachyterapia raka gruczołu krokowego — doświadczenia z wykorzystaniem źródeł stałych

J. Skowronek

Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Brachyterapia niską mocą dawki (LDR-BT) jest jedną z technik brachyterapii, stosowaną od ponad 30 lat w leczeniu wczesnego raka gruczołu krokowego. Opublikowano kilka badań klinicznych sugerujących przydatność LDR-BT w leczeniu raka płuca, piersi, trzustki, nowotworów mózgu. Głównym założeniem tej metody jest implantacja na stałe izotopów promieniotwórczych (*seeds*) o niskiej mocy dawki bezpośrednio do gruczołu krokowego. LDR-BT stosowana jest przede wszystkim w monoterapii, rzadziej w skojarzeniu z napromienianiem wiązkami zewnętrznymi (EBRT) w celu miejscowego podwyższenia dawki (*boost*). Aktualnie rutynowo stosuje się trzy typy izotopów promieniotwór-

czych (I-125, Pd-103, Cs-131) a ich wybór jest uzależniony często od dostępności izotopu. Technika LDR-BT została rozpowszechniona w Stanach Zjednoczonych gdzie jeszcze w 2006 roku wykonano 82 tys. zabiegów, jest szeroko stosowana w rozwiniętych państwach Europy Zachodniej, Japonii czy Australii. W dawnej Europie Wschodniej dopiero od kilku lat jest wprowadzana do praktyki klinicznej. Uważa się, że monoterapia LDR-BT jest dobrą techniką leczenia wczesnych postaci raka gruczołu krokowego ze względu na niskie odsetki powikłań, wysoką wyleczalność i komfort dla pacjenta (krótki czas hospitalizacji). Technika ta jest alternatywą dla radykalnej prostatektomii lub konformalnej teleradioterapii (tj. 3D CRT, IMRT) z porównywalnym odsetkiem przeżyć i wskaźnikami kontroli biochemicznej oraz najmniejszym odsetkiem powikłań. Krótki czas leczenia umożliwia skracanie kolejek chorych, co ma rosnące znaczenie w związku ze wzrastającą liczbą chorych. Zasady leczenia opierają się na zaleceniach GEC-ESTRO/EUA, ABS i ASTRO. Przedstawiono technikę zabiegu, wskazania, wybrane wyniki leczenia oraz odsetki powikłań po leczeniu raka gruczołu krokowego techniką brachyterapii LDR.

W118

Okłooperacyjna brachyterapia raka piersi w leczeniu oszczędzającym

J. Skowronek

Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Oszczędzające leczenie raka piersi (BCS) z uzupełniającą radioterapią jest standardem leczenia dla większości chorych na wczesnego raka piersi. W przypadku wyboru brachyterapii jako metody leczenia stosuje się technikę przy użyciu aplikatorów śródtkankowych (źródła HDR, PDR), techniki przy użyciu aplikatorów balonowych, w badaniach klinicznych — implanty stałe. Brachyterapia śródtkankowa (BT) okołooperacyjna opiera się na założeniu aplikatorów elastycznych w trakcie zabiegu operacyjnego w miejsce łoży po guzie. Aplikatory mogą być wykorzystywane do samodzielnej przyspieszonej brachyterapii (APBI) lub do podania dodatkowej dawki promieniowania na łożę guza (tzw. *boost*) przed radioterapią całej piersi (WBRT). Uzasadnienie tej metody opiera się na wynikach badań z przełomu wieków. Wyniki badań porównujących skuteczność BCS + WBRT i APBI wykazały, że bardzo duży odsetek wznów miejscowych (ponad 80–90%) powstaje w bezpośrednim sąsiedztwie pierwotnej lokalizacji guza. Był to podstawowy argument do zastosowania samodzielnej brachyterapii po leczeniu oszczędzającym raka piersi w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych. Nadal istnieją odmienne opinie co do optymalnego momentu zakładania aplikatorów.

Zaletą BT okołooperacyjnej jest konieczność tylko pojedynczego znieczulenia ogólnego pacjentki (implantacja aplikatorów ma miejsce podczas operacji), skrócenie całkowitego czasu leczenia oraz możliwość precyzyjnego określenia łoży po guzie widocznej w czasie operacji. W trakcie lumpektomii/kwadrantektomii chirurg zakłada klipsy chirurgiczne (standardowo powinno być 6) w celu oznaczenia łoży, są one w późniejszym etapie pomocne w planowaniu leczenia. Zakładanie prowadnic wymaga precyzji, doświadczenia i podstawowej wiedzy z dziedziny radioterapii od chirurga. Ograniczeniem *boostu* okołooperacyjnego jest brak ostatecznego wyniku badania histopatologicznego — to ryzyko wadliwej kwalifikacji do BT można zniwelować przez dokładne określenie stopnia zaawansowania klinicznego przez zabiegiem oraz niezbędne wykonanie badania SNL (*Sentinel Node Biopsy*). Obszar napromieniowany jest ograniczony do łoży po guzie z odpowiednim marginesem. Metoda ta jest odpowiednia tylko dla pacjentek z histologicznie potwierdzonym niezaawansowanym rakiem piersi (<3 cm średnicy, SNL ujemne) bez negatywnych czynników prognostycznych.

Omówiono dotychczasowe doświadczenia, wskazania, technikę implantacji i planowania, dostępne wyniki brachyterapii okołooperacyjnej ze szczególnym uwzględnieniem *boostu*.

W119

Tajemnica zawodowa lekarza a prawo do uzyskania informacji

R. Kubiak

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Z jednej strony na lekarzu ciąży obowiązek zachowania tajemnicy, którego niewykonanie może uzasadniać odpowiedzialność prawną: karną, cywilną i zawodową. Z drugiej strony wiele podmiotów ma prawo do uzyskania od lekarza informacji dotyczących leczenia i jego wyników. Prawo do informacji może stanowić element zgody na leczenie. Nieprzekazanie informacji powoduje wówczas, że zgoda nie jest uświadomiona, a tym samym skuteczna prawnie. Lekarz może więc odpowiadać za wykonanie zabiegu bez zgody pacjenta (lub innej uprawnionej osoby).

Jedną z metod realizacji prawa do informacji jest udostępnienie dokumentacji medycznej. Przekazanie jej jednak osobie nieuprawnionej może zostać potraktowane jako ujawnienie tajemnicy lekarskiej. Konieczne jest zatem wskazanie granic tajemnicy lekarskiej oraz kręgu osób i przesłanek, jakie muszą zostać spełnione, by lekarz mógł (a niekiedy musiał) przekazać informacje objęte tą tajemnicą.

Referat w pierwszej części będzie zatem poświęcony omówieniu źródeł prawnych i etycznych tajemnicy lekarskiej oraz określeniu jej zakresu podmiotowego i przedmiotowe-

go, a także ewentualnej odpowiedzialności za jej naruszenie. Następnie zostaną zaprezentowane przypadki legalnego ujawnienia tajemnicy lekarskiej, ze szczególnym uwzględnieniem lekarskiego obowiązku zawiadomienia organów ścigania w sytuacji stwierdzenia przemy domowej. Zostanie podniesiony również problem relacji tajemnicy lekarskiej i prawa prasowego.

W drugim fragmencie wystąpienia zostaną przedstawione źródła prawne i etyczne obowiązku udzielenia informacji pacjentowi i innym osobom. Zostanie określony krąg takich podmiotów, obejmujący zarówno osoby podejmujące decyzje terapeutyczne, jak i posiadające jedynie prawo do informacji. Dalej zostanie omówiony zakres informacji, sposób ich przekazania oraz przypadki, kiedy lekarz może je ograniczyć.

Ostatnia część referatu będzie dotyczyła dokumentacji medycznej. Aktualnie obowiązek jej prowadzenia i zasady udostępniania zostały zunifikowane w oparciu o ustawę o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta oraz przepisy wykonawcze wydane na jej podstawie (rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie rodzajów i zakresu dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania, Dz. U. Nr 252, poz. 1697, z późn. zm.). W tym fragmencie zostanie przedstawiony zbiór podmiotów posiadających prawo dostępu do dokumentacji medycznej oraz środki jego ochrony prawnej (droga sądowa, z której może skorzystać osoba domagająca się dostępu do dokumentacji). Następnie zostanie omówiony sposób przekazania dokumentacji, a zwłaszcza przesłanki wydania oryginału. Ponadto przedmiotem wystąpienia będzie także możliwość pobierania opłat za udostępnienie dokumentacji.

Znajomość prezentowanych zagadnień wydaje się niezwykle istotna i mająca znaczenie praktyczne. Pozwoli bowiem wytyczyć sferę legalności działań lekarskich w zakresie udostępniania danych objętych tajemnicą lekarską oraz mających znaczenie dla świadomego podejmowania decyzji o leczeniu.

W120

Ruchomość obszarów tarczowych i narządów krytycznych podczas radioterapii

K. Ślosarek

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Współczesne techniki napromieniania wymagają wprowadzenia nowych sposobów przygotowania chorego. Ruchomość narządów wewnętrznych, w czasie frakcji oraz pomiędzy frakcjami, niepewność ułożenia wymuszają wprowadzenie badań obrazowych, które uwzględniają te sytuacje. Oprogramowanie i możliwości techniczne umożliwiają wykonanie takich badań, co jest podstawą do zaplanowania

rozkładu dawki z uwzględnieniem ruchomości narządowej. Konsekwencją tego jest konieczność weryfikacji obrazowej na aparacie terapeutycznym w czasie zabiegu, seansu napromieniania. Nowe technologie dostarczają nam różnych rozwiązań technicznych i programowych, które umożliwiają śledzenie tych zmian oraz korektę położenia chorego. Zastosowanie różnych sposobów, metod badań obrazowych, rzutuje na rozkład dawki: wielkość obszarów napromienianych. Weryfikacja dokładności ułożenia chorego w czasie zabiegu terapeutycznego może być przeprowadzana w różny sposób: obrazowanie kV lub MV; USG; CB/CT lub zdjęcia ortogonalne. Ocena może być przeprowadzona w czasie rzeczywistym lub *off-line*. Częstotliwość wykonywania weryfikacji również nie pozostaje bez znaczenia, podobnie jak zastosowanie oprogramowania. Wydaje się jednak, że bez względu na zastosowane rozwiązania technologiczne i organizacyjne, przygotowanie i realizacja radioterapii wymaga coraz większego nakładu pracy wysokospecjalizowanej kadry lekarzy, fizyków, techników i informatyków.

W121

Radioterapia adaptacyjna

M. Janiszewska

Zakład Fizyki Medycznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Współczesne technologie radioterapeutyczne pozwalają coraz precyzyjniej obliczyć rozkład dawki. Techniki wysokich gradientów, dają możliwości eskalowania dawki w obszarze tarczowym, z jednocześnie zminimalizowanym poziomem dawek w obszarach krytycznych. Jednak ze względu na wielotygodniowe leczenie, lub fizjologiczną ruchomość narządów, podstawowym problemem staje się zaadaptowanie planu leczenia do aktualnego położenia obszaru napromienianego w relacji do zmieniającego się położenia struktur chronionych. Od chwili wprowadzenia do praktyki klinicznej napromieniania sterowanego obrazem tzw. IGRT, można było dostosować geometrię napromienianego obszaru do izocentrum planu leczenia. Niestety techniki te nadal nie dawały możliwości formatowania rozkładu dawki, do zmieniających swe relatywne położenie struktur.

Techniki adaptacyjne teleradioterapii, można podzielić na: *off-line*, gdzie plan leczenia weryfikowany jest po sprawdzeniu anatomicznych warunków napromieniania i w razie konieczności zmieniony przed następnym leczeniem oraz *on-line*, gdzie po sprawdzeniu geometrii napromienianego obszaru wykonuje się przeliczenie rozkładu dawki, uwzględniające przesunięcia. Techniki *on-line* bazują na nowej metodzie fuzji obrazów tzw. deformacyjnej. Po złożeniu obrazów bazowego z wykonanym na akceleratorze, następuje automatyczne przeniesienie wyznaczonych w planie konturów tarczowych i OAR, a następnie przeliczony zostaje nowy roz-

kład dawki. Wszystko to odbywa się, gdy pacjent pozostaje na stole terapeutycznym. Ze względu na lokalizację zmiany techniki *on-line* powinny dotyczyć gruczolu stercza i ruchomych zmian w płucu, techniki *off-line* z zadawalającym efektem można stosować w napromienianiu nowotworów głowy i szyi.

Techniki ART wymagają kontroli jakości poszczególnych elementów procesu. Od audytu radioterapeuty, akceptującego przeformatowane dane obrazowe, przez audyt fizyka wykonującego *on-line* nowe obliczenia, po szerokie procedury kontroli technik obrazowania wykonywane w trybie *off-line*. Proces ATR bez wątplenia wyznacza najwyższy poziom konformalności, napromieniani wiązkami zewnętrznymi, wymaga jednak wiele lat doświadczeń w celu wypracowania optymalnych metod stosowania.

W122

Radioterapia protonowa w Polsce

M. Waligórski^{1,2}, B. Sas-Korczyńska¹, P. Olko²

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ²Oddział w Krakowie, Instytut Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie

W radioterapii zewnętrznymi wiązkami jonowymi — protonów lub jonów węgla, wykorzystuje się charakterystyczny rozkład dawki z głębokością, gdzie maksimum natężenia dawki osiągane jest w końcowej części ich zasięgu (tzw. piku Bragga), a także ściśle określony zasięg jonów, zależny od ich energii początkowej. Modulacja początkowej energii wiązki jonowej pozwala odpowiednio rozszerzyć obszar piku Bragga, dostosowując ten obszar do objętości tarczowej. W porównaniu z innymi technikami teleradioterapii, zastosowanie wiązek protonowych pozwala znacznie obniżyć dawki w obszarze otaczającym objętość tarczową i umożliwia bezpieczną eskalację dawki terapeutycznej. Uznano już przydatność radioterapii protonowej w leczeniu chorych na czerniaka naczyniówki gałki ocznej, guzów centralnego układu nerwowego (w lokalizacji na podstawie czaszki) oraz w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego. Obecnie oceniana jest jej przydatność w leczeniu chorych na nowotwory zlokalizowane w mózgowiu, obszarze głowy i szyi, klatce piersiowej oraz jamie brzusznej i miednicy. W ostatnich latach w radioterapii jonowej nastąpił znaczny postęp techniczny otwierający nowe możliwości leczenia. Współczesne akceleratory umożliwiają szybką zmianę energii wiązki oraz dynamiczny skanowanie wąską wiązką, co eliminuje konieczność stosowania filtrów pasywnych i kolimatorów dotąd przygotowywanych indywidualnie dla każdego pacjenta. Ponadto, zastosowanie ramienia obrotowego (gantry) umożliwi wielopolowe modulowane napromienianie zmian w dowolnych lokalizacjach i na dowolnej głębokości.

Radioterapia protonowa stosowana jest w 32 ośrodkach na świecie (w 5 ośrodkach — radioterapia z użyciem jonów węgla), głównie w USA, Japonii, Szwajcarii, Francji i Niemczech, u ponad stu tysięcy pacjentów. Po zbudowaniu w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie stanowiska do napromieniania pacjentów poziomą wiązką protonów o energii 60 MeV przyspieszanych za pomocą cyklotronu AIC-144, przy współpracy z Kliniką Okulistyki i Onkologii Okulistycznej CM UJ oraz Centrum Onkologii w Krakowie, od lutego 2011 roku napromieniono grupę 15 chorych z czerniakiem naczyniówki gałki ocznej w ramach terapii doświadczalnej. Od 2013 roku radioterapia protonowa oka jest na liście świadczeń gwarantowanych NFZ. W ramach powstałego w 2006 roku konsorcjum Narodowego Centrum Radioterapii Hadronowej (NCRH) złożonego z trzynastu instytutów naukowych, centrów onkologii i uniwersytetów, rozwijana będzie w Polsce infrastruktura radioterapii jonowej — w Krakowie, Warszawie oraz Poznaniu. Przy IFJ PAN w Krakowie uruchamiane jest Centrum Cyklotronowe Bronowice (CCB — NCRH) jako ośrodek kliniczno-badawczy wyposażony w cyklotron izochroniczny Proteus C-235 (IBA — Belgia), przyspieszający wiązki protonów o energiach w zakresie od 70 do 230 MeV (dostarczony do IFJ PAN w maju 2012) oraz w gantry (już zakontraktowane, z dostawą w roku 2013). Nowoczesne wyposażenie tego ośrodka — dynamiczna zmiana energii wiązki, głowica skanująca wiązkę protonów o średnicy 3 mm, sterowane i pozycjonowane robotem łóżko do napromieniania pacjenta oraz najnowsze systemy obrazowania i planowania leczenia, umożliwią od roku 2014 prowadzenie radioterapii wiązką protonową u chorych na nowotwory w dowolnej lokalizacji. Ośrodek ten jako jeden z nielicznych w Europie będzie dysponował wiązkami protonów o najwyższych energiach z możliwością ich dynamicznej zmiany oraz dynamicznego punktowego i wielopolowego napromieniania objętości tarczowej. Nowe stanowisko radioterapii oka zastąpi obecne. W ciągu najbliższych dwóch lat powstanie w Polsce nowoczesny, unikalny w skali europejskiej, ośrodek radioterapii protonowej dostępny do leczenia schorzeń nowotworowych i prowadzenia badań klinicznych oraz badań w zakresie nauk podstawowych dla pacjentów z całej Polski, a także z innych krajów europejskich.

W123

Biologia przerzutów do mózgu

R. Duchnowska

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Przerzuty do mózgu w przebiegu litych nowotworów złośliwych występują u około 15% dorosłych chorych. Postęp w diagnostyce obrazowej, a także zwiększenie skuteczności

leczenia i związane z tym wydłużenie czasu przeżycia chorych paradoksalnie zwiększyły udział wykrywanych klinicznie przerzutów do mózgu. Niezależnie od tego, rokowanie chorych z przerzutami do mózgu pozostaje złe. Chorzy ci mają także często szereg dolegliwości obniżających jakość życia. Podstawowymi metodami miejscowego leczenia przerzutów do mózgu są chirurgia i radioterapia. Tradycyjne metody systemowego leczenia mają w przerzutach do mózgu niewielkie znaczenie. Przyczyny zwiększonego ryzyka przerzutów do mózgu nie są do końca wyjaśnione. Wydaje się, że zjawisko to jest uwarunkowane swoistymi cechami genetycznymi zarówno guza, jak i chorego, a także rodzajem zastosowanego leczenia. Wydaje się, że kluczową rolę w procesie kolonizacji mózgu odgrywa ekspresja niektórych genów warunkujących przenikanie pozbawionych fenestracji naczyń bariery krew-mózg.

W prezentacji zostaną omówione dotychczas poznane mechanizmy związane z powstawaniem przerzutów w tej lokalizacji oraz potencjalne metody profilaktyki.

W124

Leczenie systemowe i radioterapia przerzutów do mózgu

A. Niwińska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wśród metod leczenia przerzutów do mózgu wyróżnia się: napromienianie całego mózgu (*whole-brain radiotherapy*, WBRT), napromienianie stereotaktyczne, neurochirurgię i leczenie systemowe. WBRT jest leczeniem z wyboru u chorych z licznymi przerzutami do mózgu. U chorych z pojedynczym przerzutem w mózgu, napromienianie stereotaktyczne uzupełnione WBRT wydłuża życie i zmniejsza ryzyko nawrotu w łożu w porównaniu z samym WBRT. Operacja neurochirurgiczna i WBRT u chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu daje takie same efekty, jak napromienianie stereotaktyczne. Obecnie rozważa się możliwość odstąpienia od WBRT po operacji lub stereotaksji pojedynczego przerzutu w mózgu, gdyż ta metoda zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego, ale nie wydłuża życia. Leczenie systemowe kontynuowane po zakończeniu leczenia miejscowego w mózgu ma na celu wydłużenie życia chorych w następstwie kontroli pozamózgowych ognisk raka i prawdopodobnie, bezpośredniego wpływu na przerzuty w mózgu. Trwają badania randomizowane, których celem jest ocena roli cytostatyków na przerzuty zlokalizowane w mózgu. Coraz więcej uwagi przywiązuje się obecnie do chemoprewencji przerzutów do mózgu (intensywnego leczenia chorych od chwili rozsiewu nowotworu do innych narządów, uniemożliwiającego lub opóźniającego powstanie przerzutów w mózgu). Leczenie

przerzutów do mózgu powinno być dostosowane do klasy prognostycznej, w jakiej znajduje się dany chory. Pacjenci z I klasy prognostycznej powinni być leczeni agresywnie, w sposób skojarzony zaś u chorych z III klasy można podejmować leczenie jedynie objawowe.

W125

Chirurgiczne leczenie przerzutów do mózgu

T. Trojanowski

Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Częstość występowania przerzutów nowotworowych wzrasta w ostatnich latach z powodu skuteczniejszego leczenia i dłuższych okresów życia chorych na nowotwory, obserwowanego wzrostu zachorowalności na nowotwory oraz wyższej skuteczności badań obrazowych mózgu. Guzy przerzutowe do mózgu stanowią 20–25% wszystkich nowotworów wewnątrzczaszkowych, a wśród nowotworów złośliwych odsetek ten stanowi prawie 50%. Źródłem przerzutów do mózgu są najczęściej rak płuc, rak piersi, następnie okrężnicy, nerek oraz czerniak. Omówiono znaczenie drogi szerzenia się przerzutów do mózgu, ich objawy i metody rozpoznawania. Leczenie operacyjne nadal pozostaje podstawowym sposobem leczenia tych przerzutów. W prawie połowie przypadków przerzut do mózgu wywołuje pierwsze objawy choroby nowotworowej. Wówczas usunięcie przerzutu pozwala na ustalenie jego budowy histopatologicznej i ułatwia poszukiwanie ogniska pierwotnego. Wśród ograniczeń możliwości operacyjnego usuwania przerzutów do mózgu wymienia się ich mnogość, położenie, stan ogólny i stopień zaawansowania choroby nowotworowej. Omówiono metody chirurgiczne stosowane w leczeniu przerzutów do mózgu, wyniki leczenia oraz rokowanie w zależności od głównych czynników o nim decydujących. Istotne znaczenie ma leczenie chorych z nowotworowymi przerzutami do mózgu przez wielospecjalistyczne zespoły, bowiem chirurgiczne usunięcie przerzutu nie kończy leczenia zasadniczej choroby. Omówiono zasady kolejności operacji w przypadku przerzutów synchronicznych. Omówiono wskazania do wyboru leczenia operacyjnego albo stereotaktycznej radiochirurgii przerzutów do mózgu.

W126

Obecna strategia leczenia chłoniaka Hodgkina

R. Zaucha

Gdański Uniwersytet Medyczny

Chłoniak Hodgkina (HL) stanowi około 1% wszystkich rozpoznawanych rocznie nowotworów. Ze względu na wysoką skuteczność dostępnego leczenia wieloletnie remisje osiąga

>90% chorych. Niestety molekularne czynniki rokownicze i predykcyjne nie zostały zdefiniowane. Przy wyborze metody leczenia decydujące znaczenie ma stopień klinicznego zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor. W chorobie wczesnej dodatkowymi czynnikami kwalifikującymi chorych do grupy o niskim lub wysokim ryzyku są obecność lub brak dużej masy w śródpiersiu, wartość OB, liczba zajętych grup węzłowych, a w chorobie zaawansowanej — wartość międzynarodowego wskaźnika rokowniczego IPS oznaczana na podstawie siedmiu cech: wieku, płci, stężenia hemoglobiny, LDH, stężenia albumin, wartości leukocytów i limfocytów. Nie udało się jednoznacznie udokumentować rokowniczej wartości stężenia rozpuszczalnego antygenu CD30, interleukiny 10, liczby CD68+ makrofagów. Podobnie ocena stopnia molekularnej remisji w trakcie leczenia nie jest postępowaniem standardowym. HL należy do nowotworów o wysokiej chemiowrażliwości, stąd leczenie systemowe oparte o wielolekowe schematy jest podstawową metodą terapii. Schemat ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winkrystyna, dakarbazyna), który ze względu na wysoką skuteczność oraz niewielką wczesną i odległą toksyczność zastąpił schemat MOPP (nitrogranulogen, winkrystyna, prokarbazyna, prednison) jest stosowany od wielu lat niezależnie od stopnia zaawansowania. Dzięki ABVD poprawiono wyniki leczenia zaawansowanego HL do 75% pięcioletnich przeżyć w późnych latach 90. i 85–90% obecnie. We wczesnej chorobie aktualnie najważniejszym problemem jest ustalenie najmniej toksycznej, a nadal wysoce skutecznej formy terapii. Stosowana od ponad 50 lat radioterapia, pomimo wielu modyfikacji jest uznana i skuteczną metodą stosowaną przede wszystkim w skojarzeniu z chemioterapią. Standardowo stosuje się 2 do 4 cykli ABVD z następowym napromienianiem okolic zajętych (IFRT). Wyniki kilku metaanaliz wykazały wyższe ryzyko nowotworów wtórnych po chemioradioterapii, niż po wyłącznej chemioterapii. Dlatego w kolejnych badaniach podejmowane są próby pominięcia IFRT u chorych na HL w stopniach IA i IIA bez masywnego zajęcia śródpiersia. W badaniu kanadyjsko-amerykańskim po 4 latach obserwacji nie wykazano korzyści z dodania IFRT do chemioterapii ABVD. Ogólnie wyniki leczenia były lepsze w grupie nie otrzymującej radioterapii. Prawdopodobnie odległe niekorzystne następstwa napromieniania były powodem zgonów z przyczyn innych niż HL, co zniwelowało korzyść z leczenia skojarzonego w odniesieniu do czasu przeżycia ogólnego (OS). W HL w stopniach I i IIA bez czynników ryzyka wyłączna chemioterapia ABVD jest jedną z opcji, jednak Europejskie i Australijskie Towarzystwa Onkologii Klinicznej uważają takie leczenie za eksperymentalne i jako standard zalecają leczenie skojarzone. W chorobie zaawansowanej badanie HD9 grupy niemieckiej wykazało poprawę wyników leczenia w odniesieniu do czasu wolnego od niepowodzenia leczenia (FFTF) w przypadku schematu BEACOPP z eskalacją dawek (eBEACOPP) vs BEACOPP w dawkach standardowych

i COPP/ABVD: 10Y OS 80% i 86% vs 75%; 10Y FFTF 70% i 82% vs 64%. W kolejnym badaniu potwierdzono korzyść z eBEACOPP w odniesieniu do 7-letniego FFFP bez wpływu na OS. Ostatnie badanie III fazy — EORTC 20012 dla zaawansowanego HL i IPS >2 po 4 latach potwierdziło korzyść z eBEACOPP vs ABVD co do PFS bez wpływu na EFS i OS. W grupie leczonej eBEACOPPem było istotnie więcej powikłań wczesnych (10,4% vs 3,7%) oraz nowotworów wtórnych (3,6% vs 2,9%). Przy braku molekularnych czynników predykcyjnych dla większości chorych najlepszą opcją jest schemat ABVD.

W127

Personalizacja leczenia chłoniaka Hodgkina za pomocą badania PET

J. M. Zaucha

Gdański Uniwersytet Medyczny

Chłoniak Hodgkina (HL) należy do jednych z najlepiej rokujących nowotworów. Współcześnie wyleczenie można osiągnąć u niemal 70% chorych. Leczenie nie jest jednak pozbawione działań ubocznych, z których najpoważniejsze są powikłania późne: sercowo-naczyniowe oraz rozwój drugiego nowotworu. W efekcie więcej chorych na HL umiera z powodów innych, niż progresja lub wznowa choroby. Dlatego istotą optymalizacji leczenia powinno być utrzymanie efektywności przy znacznie mniejszej toksyczności. Taką możliwość modyfikacji leczenia stwarza badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET/CT) wykonywane w trakcie leczenia, tzw. badanie „wczesne”. Największą zaletą PET/CT jest ocena aktywności metabolicznej stwierdzanych zmian rozrostowych, a nie tylko ich wielkości. Niemal 80% pacjentów z HL wykazuje normalizację w obrazie PET już po 2 cyklach ABVD. Dwuletnie wskaźniki przeżycia bez nawrotu choroby pacjentów z negatywnym i pozytywnym wynikiem wczesnego badania PET wynoszą odpowiednio 95% i 12%. Różnice te są widoczne zarówno u chorych z niskim (0–2) i wysokim (3–7) Międzynarodowym Wskaźnikiem Prognostycznym (IPS). Wczesne badanie PET wykonywane jest na 1–2 dni przed podaniem kolejnego cyklu chemioterapii. Najwięcej danych dotyczących wartości rokowniczej wczesnego PET dotyczy badania wykonywanego po 2 cyklu ABVD ale istnieje doniesienie wskazujące na jego wysoką wartość rokowniczą już po 1 cyklu chemioterapii. Tak wczesna identyfikacja źle rokujących chorych powinna zapobiec wytworzeniu ewentualnej chemiooporności. Grupa Badawcza Chłoniaków prowadzi od 2009 roku prospektywne badanie obserwacyjne oceniające wartość prognostyczną wczesnego badania PET po 1 cyklu ABVD. Wysoka wartość prognostyczna wczesnego badania PET stwarza możliwość indywidualizacji postępowania opartego o wynik wczesnej odpowiedzi w PET/CT na leczenie standardowe. Obecnie u chorych z zaawansowa-

ną postacią HL obowiązującym standardem leczenia jest zastosowanie 6–8 cykli ABVD z uzupełniającą radioterapią zmian przetrwałych. Niektórzy u chorych poniżej 60 roku życia za standard uważają 6 cykli BEACOPPesk. Brak powszechnej akceptacji BEACOPPesk jako standardu leczenia wynika z powodu znaczącej toksyczności wczesnej oraz późnej i porównywalnego przeżycia wolnego od zdarzeń pochodzącego z pierwszego randomizowanego badania porównującego programy BEACOPP i ABVD wykazanego we wstępnym doniesieniu na tegorocznej konferencji ASCO. Niemniej u chorych leczonych ABVD częściej dochodzi do wznowy lub progresji.

Filozofia personalizacji leczenia w oparciu o wczesne badanie PET polegałoby na szybkiej identyfikacji chorych opornych na standardowe leczenie. Jednocześnie zakłada ona możliwość skutecznej interwencji poprzez wczesną intensyfikację leczenia np. schematem BEACOPPesk. W 2011 roku po raz pierwszy dowiedziono, że intensyfikacja leczenia za pomocą chemioterapii BEACOPPesk u chorych z dodatnim PET po 2 cyklu ABVD pozwala na uzyskanie PFS po 2 latach u 88% chorych. Wynik ten jest porównywalny do wyniku, jaki się uzyskuje przy stosowaniu od początku leczenia BEACOPPesk. Personalizacja leczenia u chorych z postacią wczesną rozkłada się dwutorowo. U chorych z negatywnym wczesnym PET ocenie poddaje się możliwość rezygnacji z radioterapii uzupełniającej. Natomiast u chorych z dodatnim badaniem PET ocenia się celowość i skuteczność intensyfikacji leczenia. Wykazanie istotnie statystycznych różnic w tak dobrze rokującej grupie jest zadaniem trudnym, bo wymaga włączenia ogromnej liczby chorych do badania. To było powodem zamknięcia jednego z ramion aktualnie prowadzonego badania EORTC H10, w którym ocenie poddawano możliwość rezygnacji z radioterapii u chorych z negatywnym wczesnym badaniem PET.

W128

Poradnictwo dietetyczne w onkologii

A. Kapala

Oddział Chemioterapii Diennej, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rzetelne, oparte na faktach poradnictwo dietetyczne to niezwykle istotna część żywienia klinicznego. Można je stosować na każdym etapie choroby onkologicznej i zawsze powinno być rozważane w pierwszej kolejności. Cele poradnictwa dietetycznego są identyczne, jak ogólnie przyjęte dla żywienia klinicznego — od poprawy stanu odżywienia, zmniejszenia częstości powikłań leczenia onkologicznego, po poprawę jakości życia. Dodatkowo poradnictwo dietetyczne otwiera szeroką drogę do działania proaktywnego, czyli interwencji żywieniowej przed rozwojem niedożywienia, mającej na celu prewencję lub przynajmniej opóźnienie

jego rozwoju. Rola dietetyków w zespole żywieniowym jest często pomijana i niedoceniana. Celem uzyskania wymiernych korzyści dla chorego, porady powinien udzielać zespół specjalistów, w którego skład wchodzi lekarz, dietetyk, pielęgniarka, ale również psycholog i fizjoterapeuta. Poradnia dietetyczna musi być odpowiednio wyposażona m.in. w wagę z wzrostomierzem, program komputerowy do liczenia wartości odżywczej diet, analizator składu ciała oparty o metodę bioimpedancji, respirometr pośredni, materiały edukacyjne dla pacjentów czy wreszcie dostęp do zlecenia badań biochemicznych. Poradę dietetyczną powinien otrzymać każdy pacjent w momencie rozpoznania choroby, a również pacjenci w profilaktyce pierwotnej i wtórnej, w trakcie leczenia onkologicznego i po nim, w okresie paliatywnym, a także pacjenci, którzy doznali trwałego uszczerbku na zdrowiu na skutek choroby, bądź powikłań jej leczenia (np. stomia, zespół złego wchłaniania, zaburzenia połykania, żucia itp.) Porada ma zawsze charakter indywidualny i musi uzględniać wiele zmiennych takich jak wiek, płeć, rodzaj choroby onkologicznej, stopień jej zaawansowania i etap leczenia, choroby współistniejące, status socjoekonomiczny chorego i jego preferencje żywieniowe. Dla określonej grupy pacjentów onkologicznych istotne jest dołączenie do prawidłowo zbilansowanego jadłospisu doustnych suplementów żywieniowych. Postuluje się utworzenie poradni dietetycznej przy każdym ośrodku onkologicznym w Polsce.

W129

Wyniszczenie nowotworowe

J. Jarosz

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

Wyniszczenie nowotworowe (WN) to wieloczynnikowy zespół charakteryzujący się postępującym zanikiem masy mięśniowej (z lub bez towarzyszącej utraty tkanki tłuszczowej), który nie może być w pełni odwrócony przez konwencjonalne wsparcie żywieniowe, prowadzący do ograniczenia możliwości funkcjonowania. Objawy WN występują u 30–90% chorych na nowotwory. WN ogranicza funkcjonowanie, pogarsza tolerancję leczenia, ogranicza czas przeżycia. WN jest bezpośrednią przyczyną zgonu u 20% pacjentów. Etiologia WN jest zespołem paranowotworowym wywołanym interakcjami pomiędzy zapaleniem (cytokiny prozapalne), hypermetabolizmem (zwiększone spoczynkowe zużycie, katabolizm białek mięśniowych), reakcjami neuro-hormonalnymi oraz proteolitycznymi lipolitycznymi wywołanymi czynnikami produkowanymi przez nowotwór i gospodarza (kaccheksja pierwotna). Objawy wyniszczenia mogą być nasilane przez zmniejszone przyjmowanie pokarmów (kaccheksja wtórna).

Rozpoznanie WN powinno obejmować następujące domeny: anoreksja — zmniejszone przyjmowanie pokarmów (czynniki pochodzenia centralnego, zaburzenia smaku, dysfunkcja przewodu pokarmowego), napęd kataboliczny — hypermetabolizm (aktywność nowotworu, uogólnione zapalenie), utrata masy i siły mięśniowej, możliwości funkcjonowania i skutki psychologiczne. Z punktu widzenia możliwości interwencji leczniczych, przydatne jest analizowanie kacheksji jako postępującego procesu i wyróżnienie 3 kolejnych faz: prekacheksja (wczesne objawy kliniczne i metaboliczne: bez utraty masy ciała lub utrata poniżej 5%), kacheksja (utrata masy ciała powyżej 5%/6 miesięcy, BMI poniżej 20 kg/m², kacheksja nieodwracalna (niski stopień sprawności, przewidywane przeżycie poniżej 3 miesięcy). W okresie prekacheksji i kacheksji interwencje terapeutyczne odnoszą skutek. W okresie kacheksji nieodwracalnej leczenie koncentruje się na łagodzeniu objawów. Wsparcie żywieniowe jest ograniczane z braku skuteczności.

Leczenie. Brak skutecznej metody zwalczania wyniszczenia nakazuje wczesne stawianie rozpoznań i podejmowanie interwencji: rozpoznawanie i leczenie odwracalnych przyczyn upośledzających odżywianie (kacheksja wtórna), wielokierunkowe leczenie farmakologiczne, odpowiednie wsparcie żywieniowe, rozpoznawanie problemów psychologicznych i pomoc w ich rozwiązywaniu, leczenie farmakologiczne. Leki powszechnie stosowane: octan megestrolu, kortykosteroidy. Leki o znaczącym uzasadnieniu teoretycznym, w stosunku do których nie wykazano spodziewanych efektów klinicznych: omega-3, kanabinoidy, bortezomib, ghrelina, inhibitory COX-2. Leki będące w badaniach, w stosunku do których uzyskano obiecujące rezultaty kliniczne: talidomid, olanzapina, insulina. Porady dietetyczne dla pacjentów i opiekunów. Porady dietetyczne służące utrzymaniu możliwie wysokiej podaży substancji odżywczych, podtrzymywaniu przygotowywania i spożywania w posiłków, jako źródła przyjemności i aktywności rodzinnej i społecznej znajdują zastosowanie na każdym etapie choroby nowotworowej i nasilenia wyniszczenia. Porady dietetyczne muszą być indywidualizowane. Można wskazać uniwersalne przydatne zasady poprawiające możliwości leczenia żywieniowego, a także funkcjonujące stereotypy, które mogą utrudniać leczenie. Wsparcie żywieniowe. Odżywianie przez sondę lub przetoki odżywcze może być konieczne, gdy chory nie jest w stanie przyjmować pokarmów doustnie (zaburzenia połykania, przetoki przewodu pokarmowego). Uzupełniające żywienie pozajelitowe jest zalecane jeśli odżywianie drogą naturalną, nie pokrywa co najmniej 60% należnego zapotrzebowania kalorycznego przez więcej niż 10 dni. Żywienie pozajelitowe może być wskazane u chorych niedożywionych, kiedy przewiduje się co najmniej tygodniowy okres głodzenia, a żywienie dojelitowe jest niewskazane. W opiece paliatywnej, w przypadkach niewydolności jelit, długotrwałe żywienie pozajelitowe powinno być stosowane

u chorych: Żywienie dojelitowe jest nieskuteczne. Przewidywany czas przeżycia jest dłuższy niż 2–3 miesiące. Można oczekiwać, że żywienie pozwoli poprawić lub ustabilizować stopień wydolności i jakość życia. Pacjent domaga się tego sposobu żywienia. Wskazania do żywienia pozajelitowego powinny być indywidualizowane. Istnieje potrzeba tworzenia w ośrodkach onkologicznych wyspecjalizowanych zespołów żywienia dojelitowego i pozajelitowego, które działając, jako element leczenia wspomagającego mogłyby odpowiednio wcześniej wykrywać i rozpocząć leczenie wyniszczenia nowotworowego.

W130

Żywienie dojelitowe i pozajelitowe w onkologii

S. Kłęk

Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny im. Stanleya Dudricka w Skawinie

Choroby nowotworowe są drugą, po chorobach układu krążenia, przyczyną zgonów w naszym kraju. Właściwie zawsze powodują zaburzenia stany odżywienia — niedożywienie stwierdza się nawet u 80% pacjentów przyjmowanych do oddziałów onkologicznych. Najczęstszymi tego przyczynami są niedostateczne odżywianie drogą naturalną, czyli doustną, zwiększona utrata substancji odżywczych oraz zwiększone zapotrzebowanie związane w obecnością choroby nowotworowej, a także stanami współistniejącymi (np. gorączka lub zakażenie).

Z powyższych powodów leczenie żywieniowe (inaczej mówiąc żywienie kliniczne), czyli dostarczanie organizmowi białka, substancji energetycznych, elektrolitów, witamin i pierwiastków śladowych, w sytuacji, gdy nie istnieje możliwość odżywiania się drogą naturalną lub odżywianie o jest niewystarczające, stanowi obecnie jedną z podstawowych metod leczniczych we współczesnej onkologii. Interwencję żywieniową można przeprowadzić drogą przewodu pokarmowego (żywienie dojelitowe, możliwe do przeprowadzenia poprzez dostęp sztuczny taki jak zgłębnik lub przetokę odżywczą), a także dożylną (czyli pozajelitową). Interwencja taka może mieć miejsce w każdym etapie leczenia onkologicznego, od etapu przygotowawczego aż do opieki paliatywnej.

W świetle obecnego stanu wiedzy żywienie dojelitowe stanowi obecnie metodę z wyboru w każdym przypadku, gdy przewód pokarmowy jest sprawny i nie ma przeciwwskazań do jego użycia. Zastosowanie żywienia pozajelitowego jest w chwili obecnej ograniczone do grupy pacjentów, u których stwierdza się cechy niewydolności jelit.

W131

Epidemiologia raka piersi w Polsce. Stan obecny i perspektywy

J. Didkowska

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

Wprowadzenie. Rak piersi dopiero w połowie XX wieku i przede wszystkim w krajach rozwiniętych stał się najczęstszym nowotworem u kobiet wyprzedzając raka żołądka i raka szyjki macicy. Obecnie jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet na świecie (23%) i najczęstszą nowotworową przyczyną zgonu (14%), a kobiety z rakiem piersi stanowią 34% kobiet żyjących z chorobą nowotworową.

Cel. Celem pracy jest epidemiologiczna ocena zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe piersi w polskiej populacji.

Materiał i metoda. Prezentowane dane dotyczą zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe piersi u kobiet. Dane dotyczące zachorowań pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów; dane dotyczące zgonów z Głównego Urzędu Statystycznego. Współczynniki zachorowalności/umieralności zostały wystandaryzowane według standardowej populacji świata. Prognozy zachorowań i zgonów sporządzono na podstawie modelu regresji liniowej przy wykorzystaniu pakietu „*Stata macros for short-term prediction*”.

Wyniki. Rak piersi w połowie lat 70. zdominował scenę nowotworową u kobiet w Polsce, stanowiąc ponad 1/5 zachorowań na nowotwory. Szacuje się, że co roku diagnozę raka piersi stawia się u ponad 15000 pacjentek, a około 5000 kobiet umiera z tego powodu. Nowotwory piersi powodują jednak mniej zgonów nowotworowych (5362) niż rak płuca (5623). Liczba zachorowań na raka piersi wzrosła w ciągu dwóch dekad o około 10000, niemniej jednak należy spodziewać się jeszcze szybszego wzrostu liczby zachorowań w ciągu najbliższych lat. Szacuje się, że w ciągu najbliższej dekady liczba zachorowań może wzrosnąć do około 20 000 rocznie. Prognoza na lata 2010–2025 wskazuje, że największego przyrostu zachorowalności należy spodziewać się w grupie kobiet między 50 a 69 rokiem życia (grupa objęta badaniami przesiewowymi w kierunku raka piersi). Wśród kobiet po 70 roku życia przewidywany jest wolniejszy wzrost zachorowalności niż wśród kobiet w średnim wieku. Podobnie jak liczba zachorowań będzie wzrastała zachorowalność na raka piersi, co spowoduje, że współczynniki zachorowalności osiągną poziom obserwowany w krajach Europy Zachodniej.

Nowotwory piersi przy stale rosnącej zachorowalności od początku lat 80. ubiegłego wieku wykazują *plateau* umieralności.

Wnioski. W Polsce nowotwory piersi w ostatnim stuleciu stały się jednym z największych zagrożeń przedwczesnej umieralności kobiet. W przypadku tego schorzenia nie udało się wyodrębnić jednego silnego czynnika ryzyka, który

tłumaczyłby zmienność zachorowań w czasie biologicznym i kalendarzowym oraz zróżnicowanie geograficzne. Wiele dotychczas zidentyfikowanych czynników ryzyka raka piersi jest reprezentowanych przez zmienne demograficzne i socjoekonomiczne. W związku z tym konieczna jest intensyfikacja profilaktyki wtórnej oraz zapewnienie chorym kobietom jak najlepszego leczenia.

W132

Rola biologii molekularnej w diagnostyce nowotworów — rak piersi

R. Kordek

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Nowe odkrycia w obszarze biologii nowotworów i nowe molekularne metody badawcze budzą nadzieje związane z diagnostyką, predykcyjnymi perspektywami i poprawą wyników terapii. W diagnostyce raka piersi do standardu dołączono — obok ER i PGR — badanie ekspresji HER2 i Ki67, natomiast inne budzące nadzieję odkrycia i metody, w tym wielogenowe analizy ekspresji, nie przyniosły istotnego przełomu w terapii.

W133

Rola badania MR w rozpoznawaniu, planowaniu leczenia i ocenie odpowiedzi na leczenie raka piersi

K. Steinhof-Radwańska

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Badanie rezonansu magnetycznego jest najdokładniejszą ze wszystkich metod diagnostycznych — czułość w wykrywaniu raka piersi wynosi dla raków inwazyjnych blisko 100%, swoistość 70–95%. Aby osiągnąć takie parametry, badanie powinno być wykonane między 7–14 dniem cyklu miesięcznego oraz po odstawieniu hormonoterapii zastępczej. Protokół badania powinien być możliwie krótki, aby unikać artefaktów z unieruchomionej piersi, jednak powinien zawierać obrazy zależne od dyfuzji celem obniżenia ilości wyników fałszywie pozytywnych.

Badanie MR daje możliwość oceny guza pierwotnego, jego dokładnych wymiarów, lokalizacji, stosunku do powięzi mięśni piersiowego i skóry, ww chłonnych pierwszego piętra oraz węzłów chłonnych mostkowych. Po wykonaniu badania MR u kobiet z wykrytym już rakiem, na skutek wykrycia dodatkowych ognisk w tej samej lub drugiej piersi, w ok. 20% dochodzi do zmiany zaplanowanego leczenia operacyjnego.

Wydaje się również, że w przyszłości badaniu MR będą mogły być poddane pacjentki z wykrytym w skriningu mam-

mograficznym rakiem przewodowym przedinwazyjnym i na jego podstawie będzie można wyselekcjonować grupę chorych z wysoko zróżnicowanym rakiem *in situ*, aby uniknąć agresywnego leczenia u wszystkich tych chorych.

Zgodnie z opublikowanymi w 2011 roku przez EUSOMA wskazaniami do badania, MR piersi znalazło również zastosowanie w monitorowaniu wyników chemioterapii neoadiuwantowej, gdzie za pomocą pomiarów liniowych guza lub objętości ocenia się odpowiedź na leczenie. Także na podstawie badania MR poszukuje się wskaźników predykcyjnych, które pomogłyby wyselekcjonować grupę *non-responder* po I/II cyklu chemioterapii neoadiuwantowej, zanim po kolejnych cyklach leczenia okaże się, że wymiary guza nie uległy istotnej regresji. W tej ocenie największe znaczenie mają obrazy DWI/ADC, natomiast spektroskopia ze względu na brak możliwości porównywania stosunku metabolitów w kolejnych badaniach wydaje się, że nie ma praktycznego zastosowania.

W134

Typy biologiczne a leczenie raka piersi

M. Litwiniuk

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Postęp, jaki dokonał się w biologii molekularnej, zmienił sposób postrzegania raka piersi. Klasyczne czynniki prognostyczne, takie jak wielkość guza czy stan pachowych węzłów chłonnych, nie są już czynnikami decydującymi o wyborze terapii. Ważniejsze od nich okazują się biologiczne cechy guza. Użycie technik mikromacierzy DNA doprowadziło do wyodrębnienia kilku podtypów raka piersi różniących się profilem molekularnym, przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Badanie z zastosowaniem tych technik jest jednak kosztowne i nie wszędzie możliwe, dlatego w praktyce klinicznej znalazł zastosowanie uproszczony podział raków piersi, który opiera się na powszechnie dostępnych metodach immunohistochemicznych. Poszukując korelacji pomiędzy badaniami molekularnymi i immunohistochemicznymi, wyodrębniono 6 grup raków piersi. Najlepiej rokująca (i najliczniejsza) grupa to tak zwane raki luminalne A, charakteryzujące się obecnością receptorów estrogenowych i brakiem nadmiernej ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2). Początkowo wydawało się, że wprowadzenie nowej klasyfikacji uprości i uporządkuje sposób leczenia tej i pozostałych grup chorych. Okazuje się jednak, że ciągle bardzo wiele ważnych pytań pozostaje bez odpowiedzi. Nowe narzędzia, takie jak amerykański test Oncotype DX, nie zawsze są pomocne, bo nierzadko stawiają klinicystę przed pytaniem: co zrobić, gdy „stare” czynniki prognostyczne i te wynikające z nowej klasyfikacji wskazują na niskie ryzyko nawrotu choroby, a badanie te-

stem genetycznym na wyższe? Czy na tej podstawie należy włączyć chemioterapię u pacjentki, u której wcześniej planowaliśmy wyłącznie leczenie hormonalne? Co zrobić w sytuacji odwrotnej? Wielkie wyzwanie stanowi grupa raków z nadekspresją receptora HER2. Poznanie roli tego receptora doprowadziło do powstania specjalnych, ukierunkowanych terapii. Dziś wiemy, że w przypadku guzów z nadekspresją receptora HER2 konieczne jest leczenie anty-HER2 na każdym etapie choroby. Wprowadzenie tego leczenia zmieniło przebieg choroby i sprawiło, że rokowanie w grupie pacjentek z guzami HER2 dodatnimi nie jest gorsze, niż w grupie bez nadekspresji HER2. Nie wiemy jednak, jak powinno wyglądać optymalne leczenie, czy należy stosować jeden czy więcej leków ukierunkowanych molekularnie, czy i jaka chemioterapia powinna towarzyszyć takiej terapii? Wiele emocji wywołują również kwestie związane z leczeniem raków należących do grupy tak zwanych „raków potrójnie negatywnych” i raków u nosicieli mutacji w genie *BRCA1*, które najczęściej mają taki właśnie fenotyp.

Chociaż istnieje wiele nierozwiązanych kwestii, to jednak dzisiaj nie ma już wątpliwości, że najważniejszym czynnikiem decydującym o wyborze sposobu leczenia jest typ biologiczny nowotworu. Trzeba jednak koniecznie pamiętać o tym, że wiedza na temat biologii raka piersi jest ciągle bardzo mała i że rozważając różne opcje terapeutyczne, należy również brać pod uwagę czynniki, które wynikają ze stanu zdrowia i woli pacjentów.

W135

Porównanie badań obrazowych z histopatologicznymi

E. Chmielik

Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

W patologii piersi badania obrazowe odgrywają kluczową rolę w przeprowadzeniu biopsji oraz postawieniu diagnozy, w szczególności zmian niepalpacyjnych, skupisk mikrozwęznień i zaburzeń architektoniki. Korelacja badań obrazowych z histopatologicznymi w raku piersi jest niezwykle ważna w wykluczeniu wieloogniskowości i następowym kwalifikowaniu chorej do częściowego lub radykalnego leczenia chirurgicznego. Ocena skuteczności chemioterapii przedoperacyjnej w badaniach radiologicznych jest korelowana z makroskopową i mikroskopową oceną patologiczną. Dalsze monitorowanie chorych z rakiem piersi również wymaga współpracy onkologa z radiologiem i patologiem. Powyższe problemy zilustrują przykłady korelacji radiologiczno-patologicznej w diagnostyce biopsyjnej pod kontrolą USG, mammografii i rezonansu magnetycznego. Zostaną zarysowane przyczyny rozbieżności badań obrazowych i patologicznych. Należy dążyć do rozwijania dobrej oraz ścisłej współpracy

radiologa i patologa, gdyż warunkuje ona wysoką jakość diagnostyki i leczenia chorych z rakiem piersi.

W136

Obrazowanie nowotworu w radioterapii

R. Tarnawski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Najnowsze technologie precyzyjnej radioterapii umożliwiają dostosowanie planu do charakterystyki guza i chorego. Wysoka jakość obrazowania warunkuje skuteczność nowoczesnych technik radioterapii. Zaawansowane techniki obrazowania umożliwiają uzyskanie precyzji leczenia w zakresie 0,5–1 mm. Jednakże wyznaczenie obszaru guza nowotworowego wraz z marginesem obejmującym obszar mikroinwazji może być obciążone dużym błędem. Nowoczesne obrazowanie MRI w znacznym stopniu pomaga wyznaczeniu konturów. Zastosowanie obrazowania funkcjonalnego umożliwia lepsze wyznaczenie granic guza, obszaru mikroinwazji i charakterystykę guza nowotworowego (hipoksja, proliferacja, promieniooporność). Badanie PET/CT umożliwia w wielu przypadkach precyzyjne określenie obszaru guza pierwotnego i przerzutów do węzłów chłonnych. Bardzo istotnym etapem planowania radioterapii jest wykonanie fuzji obrazów MRI i CT. W niektórych przypadkach konieczne jest wykonanie kilku badań MRI (np. T1 z kontrastem i FLAIR). Kontrola jakości fuzji jest niezbędnym elementem planowania leczenia. W trakcie wykładu przedstawione będą przykłady zastosowania obrazowania funkcjonalnego do planowania radioterapii guzów mózgu i podstawy czaszki, raka szyjki macicy i raka płuca.

W137

Stereotaktyczna radioterapia i radiochirurgia guzów centralnego układu nerwowego

M. Werner-Wąsik

Oncology, Internal Medicine, Radiation Oncology, Philadelphia

W ciągu ostatnich 20 lat nastąpiła eksplozja naszego zrozumienia i zastosowania stereotaktycznej radiochirurgii (SRS; jednorazowa duża dawka frakcyjna) i radioterapii (SRT; więcej niż jedna dawka). Począwszy od pierwszych zastosowań w funkcjonalnych zaburzeniach (neuralgia nerwu trójdzielnego) i przerzutach do mózgu, obecnie używa się SRS i SRT w wielu guzach, łagodnych i złośliwych.

Optymalne i bezpieczne dawki stosowane w SRS przerzutów do mózgu bazują na próbie klinicznej RTOG 90–05 (21–24 Gy dla guzów <2 cm; 18 Gy dla 2–3 cm i 15 Gy dla 3–4 cm) (Shaw E et al, 1996). Kontrola lokalna przerzutów po SRS jest wyso-

ka; 85% po jednym roku i 65% po dwóch latach (Alexander E et al, 1996), z 7% prawdopodobieństwem radioneekrozy. Natychmiastowy SRS wykonane zaraz po zakończeniu radioterapii całego mózgu u pacjentów z jednym ogniskiem przerzutowym przedłuża ich życie (RTOG 95–08, Andrews DW et al, 2004). Używanie SRS bez naświetlania całego mózgu (*whole brain RT*, WBRT) rozpowszechnia się, chociaż nie ma dużych badań randomizowanych potwierdzających wyższość SRS. Niedawne małe badanie randomizowane pomiędzy WBRT a SRS (Chang EL et al, 2009) sugeruje znacząco niższe obniżenie funkcji neurokognitywnej w grupie pacjentów leczonych SRS.

Łagodne guzy mózgu idealnie nadają się do SRS lub SRT w związku z dobrze zdefiniowanym obrzeżem guza i brakiem naciekania sąsiednich tkanek. Oponiaki stopnia zróżnicowania pierwszego, leczone dawką 15 Gy (SRS) albo 54–60 Gy (SRT ze standardową dawką frakcjonowaną, 1,8–2 Gy dziennie) są kontrolowane w 90–95% przypadków. Wyjątek stanowią oponiaki anaplastyczne lub złośliwe, gdzie nawroty są bardzo częste mimo wysokiej dawki. W Thomas Jefferson University Hospital używamy SRT u pacjentów z guzami podstawy czaszki w dawce całkowitej 54 Gy (1,8 Gy dziennie), uzyskując nie tylko wysoką kontrolę lokalną, ale także długotrwałą poprawę objawów guza związanych z uciskiem nerwów czaszkowych, np. ostrości widzenia, pola widzenia, niedoczucia twarzy, podwójnego widzenia, opadania kącika ust itd. Poprawa ta jest obserwowana u 40–50% pacjentów i występuje w okresie do 20 miesięcy po zakończeniu SRT, chociaż nierzadko można ją zaobserwować już podczas sześciotygodniowego kursu naświetlania. Mechanizm tego zjawiska nie jest łatwy do wyjaśnienia, jako że większość oponiaków nie demonstrowuje zmniejszenia rozmiarów guza w badaniach rezonansu magnetycznego po radioterapii. Szczególnie „wdzięcznym” guzami do leczenia przy użyciu SRT (50,4–54 Gy) są oponiaki osłonki nerwu wzrokowego (*optic nerve sheath meningioma*, ONSM). Resekcja chirurgiczna tych guzów nie jest możliwa bez trwałego uszkodzenia wzroku, więc pacjenci byli do tej pory obserwowani i najczęściej tracili nieodwracalnie wzrok. SRT pozwala nie tylko na zatrzymanie wzrostu guza, ale również na spektakularną poprawę wzroku albo całkowite odzyskanie wzroku u 50% pacjentów, z 1–2% ryzykiem popromiennego pogorszenia. Takie wyniki po SRT u pacjentów z ONSM osiągnięto w kilku ośrodkach (Andrews DW et al, 2002; Baumert BG et al, 2004). Uważamy więc, że stosowanie SRT w oponiakach osłonki nerwu wzrokowego stało się standardową metodą leczenia. SRT jest także skuteczne i dobrze tolerowane w *schwannoma* nerwu słuchowego. Chociaż większość pacjentów na świecie leczonych metodami radioterapeutycznymi otrzymuje jednorazową dawkę SRS do 12 Gy, w naszej instytucji stosujemy preferencyjnie SRT (50,4 Gy z dawką dzienną 1,8 Gy, obecnie stosujemy 46,8 Gy) u pacjentów z zachowanym słuchem (stopień utraty słuchu Gardner-Robinson 1 i 2), osiągając lo-

kalną kontrolę u 95% i zachowanie słuchu u 80% pacjentów (Andrews DW et al, 2009).

Wskazania do SRS lub SRT u pacjentów ze złośliwymi glejakami nie są dobrze ustalone. Najbardziej złośliwy z tych guzów, glejak wielopostaciowy (GBM) nawraca w miejscu naświetlanym do 60 Gy u 95–99% pacjentów. W naszej instytucji stosujemy od wielu lat ponowne naświetlanie tych guzów w momencie nawrotu, używając SRT do 35 Gy w 10 dawkach 3,5 Gy, uzyskując przeżywalność 10–11 miesięcy od momentu SRT (Fogh S et al, JCO 2010), nawet w guzach mających objętość do 75 ml. Wbrew oczekiwaniom, objawy uboczne są rzadkie. Oczywiście pacjenci z guzami GBM o charakterze naciekającym lub guzami przekraczającymi 5–6 cm średnicy nie są najlepszymi kandydatami do SRT. W konkluzji, powtórne naświetlanie glejaków złośliwych przy użyciu SRT daje wyniki co najmniej porównywalne do stosowania leków przeciw angiogenezie (bevacizumab; Avastin).

W138

Cyber Knife w polskiej rzeczywistości i najczęstsze zastosowania i pierwsze wyniki leczenia

L. Miszczyk, A. Roch-Zniszczoł, G. Głowacki,
M. Stąpór-Fudzińska

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Cyber Knife jest połączeniem przyspieszacza generującego wiązkę fotonową 6 MV zainstalowanego na elektronicznie sterowanym ramieniu robota o 6 stopniach swobody zintegrowanego ze stołem terapeutycznym o 6 stopniach swobody oraz systemem śledzenia guza/znaczników lub elementów anatomicznych, pozwalającym na dostosowanie geometrii wiązki terapeutycznej do aktualnego położenia guza w czasie napromieniania (*tracking*). Planowanie leczenia promieniami jest realizowane w systemie MultiPlan i opiera się na fuzji obrazów TK i MR, często w połączeniu z PET.

Technicznie Cyber Knife pozwala na napromienianie guzów o dowolnej wielkości, w dowolnej liczbie i w dowolnej lokalizacji, lecz ze względu na jego precyzję i unikalność w praktyce ograniczamy się do niewielkich guzów, w przypadku których otaczające narządy krytyczne wymuszają bardzo wysoką precyzję (np. guzy mózgowia, rdzenia kręgowego, kręgosłupa, twarzoczaszki) oraz do sytuacji wpisującej się w ramy radiochirurgii/radioabłacji, czyli podanie jednej/kilku bardzo wysokich dawek frakcyjnych w ograniczonej niewielkiej objętości (np. guzy płuca, wątroby). Pewnym wyjątkiem jest radioterapia chorych na raka gruczołu krokowego realizowana w oparciu o uznany protokół hypofrakcjonowanej radioterapii.

Cyber Knife został zainstalowany w Zakładzie Radioterapii w Gliwicach na przełomie 2010 i 2011 roku. 18 stycznia 2011 roku rozpoczęto rutynowe leczenie chorych. Do 3 lipca 2012 leczono 452 chorych (najczęściej z powodu oponiaków mózgowia — 27% rozpoznań).

Z uwagi na krótki okres pracy urządzenia ograniczyć się do zaprezentowania wstępnych wyników leczenia chorych na oponiaki mózgowia i raka stercza.

Materiał obejmuje 115 oponiaków mózgowia (średnia wieku chorych 58 lat). Wartość średnia średnicy guza wynosiła 21 mm. Napromieniano df 5–18 Gy (1–5 frakcji) do DC 8–25 Gy (śr. 18 Gy). U 105 chorych nie obserwowano objawów ubocznych, u 9 wystąpiły zawroty głowy, a u 1 ból głowy i wymioty. U większości chorych uzyskano regresję guza. Wartość średnia wielkości guza po 3, 6 i 9 miesiącach wynosiła odpowiednio 16, 10 i 10 mm.

Analizie poddano grupę 25 chorych leczonych z powodu raka stercza w stopniu zaawansowania od T1c do T2a. Chorych napromieniano df 7,25 Gy do DC 36, 25 Gy. Wstępne stężenie PSA wynosiło od 5–15 ng/mkl (średnia 8,4). U 35% chorych włączono wcześniej HT. Odczyny popromienne oceniano wg skali EORTC/RTOG. Bezpośrednio po leczeniu u 23% chorych wystąpił odczyn ze strony przewodu pokarmowego (GI) w stopniu 1, a u 6% w stopniu 2. Ze strony układu moczowego (GU) odczyn w stopniu 1 wystąpił u 29%, a w stopniu 2 u 6% chorych. Miesiąc później u 6% odnotowano odczyn GI w stopniu 1 i u 29% odczyn GU w stopniu 1. Średnia wartość PSA wynosiła 1,4 (0,0–9,5). 4 miesiące po leczeniu skontrolowano 10 chorych. U 1 chorego występował odczyn GI i GU w stopniu 1. Stężenie PSA wynosiło 0,0–3,9 (średnia 0,7). 8 miesięcy po radioterapii kontrolowano 4 chorych. Nie odnotowano objawów ubocznych, a stężenie PSA wynosiło od 0,0 do 0,9 ng/ml.

W139

Wykorzystanie proteomiki krwi w monitorowaniu toksyczności radioterapii

P. Widłak

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Radioterapia jest ważną metodą oszczędzającego leczenia chorych na raki regionu głowy i szyi, jednak radykalne leczenie zaawansowanych przypadków wymaga agresywnych procedur, których efektem ubocznym są nasilone odczyny popromienne w tkankach prawidłowych. Czynnikiem umożliwiającym optymalne zaplanowanie i indywidualizację leczenia byłoby zastosowanie markerów molekularnych pozwalających na monitorowanie toksyczności i predykcję reakcji tkanek pacjenta na promieniowanie. Spektrometria mas jest podstawowym narzędziem proteomiki, nauki zajmującej się kompleksowym badaniem proteomów tkanek

i narządów. Proteomiczna analiza surowicy krwi umożliwia identyfikację czynników białkowych, których poziom odzwierciedla wpływ rozwoju choroby na tkanki pacjenta oraz odpowiedź organizmu na zastosowaną terapię.

Celem projektu było scharakteryzowane zmian właściwości proteomu surowicy chorych poddanych samodzielnej radioterapii z powodu płaskonabłonkowych raków regionu głowy i szyi. Białka surowicy (ponad 300 składników niskocząsteczkowej frakcji proteomu) analizowano metodą spektrometrii MALDI-ToF w próbkach krwi pobranych od 120 chorych. Próbkę krwi pobierano pięciokrotnie: przed rozpoczęciem i w trakcie radioterapii, oraz w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych (od 1–2 miesięcy do ok. 1,5 roku po zakończeniu leczenia). Jakościowe i ilościowe zmiany w składzie proteomu surowicy korelowano z dawkami promieniowania pochłoniętego przez tkanki chorego oraz nasileniem wczesnych odczynów popromiennych. Stwierdzono, że ekspozycja na promieniowanie powoduje bardzo silne zmiany w profilu proteomicznym surowicy, a zmiany te utrzymują się wiele miesięcy po zakończeniu leczenia. W długich okresach obserwacji większość (lecz nie wszystkie) zmian indukowanych promieniowaniem przejawiała tendencje powrotu do stanu wyjściowego. Nasilenie zmian szeregu cech proteomu surowicy korelowało z pochłoniętą dawką promieniowania. Szereg zmian proteomu surowicy korelował również z nasileniem ostrych odczynów popromiennych. Nie stwierdzono jednak istnienia istotnych korelacji między nasileniem odczynów popromiennych a wyjściowym (czyli przed rozpoczęciem terapii) poziomem składników proteomu surowicy. Uzyskane wyniki wskazują, że analiza składników proteomu surowicy może przynieść identyfikację biomarkerów przydatnych dla biologicznej dozymetrii retrospektywnej oraz monitorowania toksyczności radioterapii. Do tej pory nie uzyskano jednak wyników wskazujących na możliwość wykrycia w ten sposób czynnika predykcyjnego odpowiedzi na promieniowanie.

W140

Molecular diagnostic of solid tumors

M. Dębiec-Rychter

Department of Human Genetics, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

While the incidence of cancer and the deaths due to cancer still remain high, novel cancer molecular diagnostics are allowing pathologists and physicians to more accurately diagnose cancers, identify predisposition, and select targeted and individualized therapeutic regimens.

Technological advancement has paved the way for personalized medicine as applied to solid tumors diagnostics and therapeutics. The thrust toward biomarker discovery and drug co-development has been possible given our

ability to mine the changes at the genetic, epigenetic, and proteomic levels. Accordingly, the application of genomic and proteomic technologies has significantly furthered the solid tumors diagnostic field. While the traditional pathological examination of cancer remains an essential clinical objective, newer technologies such as fluorescence in situ hybridization (FISH), CGH — and expression-microarrays, RT-PCR, genomic mass spectrometric analyses, and protein chips are taking center stage. Early detection through screening programs with highly sensitive and extremely specific cancer diagnostic protocols has supported accurate and appropriate therapy selection.

W141

Całogenomowa analiza sekwencji microRNA w nowotworach człowieka

K. Jażdżewski

Warszawski Uniwersytet Medyczny

MicroRNA są to ok. 22-nukleotydomowe, niekodujące RNA będące negatywnymi regulatorami ekspresji genów; miRNA wiążą się z transkryptem regulowanego przez siebie genu docelowego i blokują dalsze etapy jego ekspresji. Miejscem determinującym połączenie między microRNA a docelowym mRNA jest tak zwane „jądro wiązania”, czyli obszar między 2. a 8. nukleotydem w strukturze miRNA, która to sekwencja musi być w pełni komplementarna do odpowiednich nukleotydów w docelowym mRNA. Do tej pory w genomie człowieka opisano 1733 geny kodujące microRNA. Profil ekspresji microRNA jest specyficzny tkankowo, zmienia się także w zależności od stadium rozwojowego organizmu. Pojedyncza cząsteczka microRNA może regulować translację wielu mRNA, a translacja jednego mRNA może być regulowana przez wiele różnych cząsteczek microRNA. W konsekwencji, zmiana ekspresji pojedynczego microRNA będzie miała bezpośrednie przełożenie na poziom ekspresji regulowanych przez nie genów. Prowadzone w ostatnich latach badania wykazały wiele przykładów zaburzeń ekspresji microRNA w nowotworach, których skutkiem jest deregulacja licznych genów kodujących białka, prowadząca do zmian w licznych istotnych szlakach sygnalizacyjnych w komórce. Celem naszej pracy była identyfikacja microRNA, które ulegają ekspresji w gruczole tarczowym, oraz określenie, które z microRNA są deregulowane w tkance nowotworowej i jakie szlaki sygnalizacyjne mogą ulec zaburzeniu w wyniku tej deregulacji.

Do osiągnięcia zamierzonego celu wykorzystano sekwencjonowanie nowej generacji — technologię umożliwiającą równoczesne analizowanie sekwencji i ekspresji genów. Materiał biologiczny stanowiło 19 próbek RNA pobranych z raka brodawkowatego tarczycy, 19 próbek RNA zdrowej tkanki tarczycy sąsiadującej z guzem, oraz 14 próbek RNA

z tkanek kontrolnych tarczycy pochodzących od pacjentów nieobciążonych procesem nowotworowym.

W rezultacie przeprowadzonych analiz zidentyfikowano 400 opisanych wcześniej genów z klasy microRNA ulegających istotnej ekspresji w analizowanych typach tkanki tarczycy (RPM>5 w >50% próbek danego typu). Wykazano, że zdecydowana większość (ok. 90%) microRNA występuje w kilku wariantach długości, tzw. izoformach. Izoformy te stanowią nowe, nieopisane wcześniej warianty microRNA. Wykazano również, że wiele nowoodkrytych izoform miRNA ma dodane bądź usunięte nukleotydy na 5' końcu, co zmienia sekwencję „jądra wiązania” i w rezultacie będzie powodowało zmianę genu docelowego regulowanego przez takie miRNA. Zaledwie 15–30% (w zależności od liczby wariantów końca 5' w microRNA) genów docelowych jest wspólnych dla więcej niż jednej izoformy końca 5'. W oparciu o zmiany ekspresji miRNA opracowano panel diagnostyczny pozwalający na odróżnienie PTC od tkanki nienowotworowej z dokładnością 86%, czułością 71% i specyficznością 100%. Niniejsza praca jest pierwszym projektem, w ramach którego zbadano i opisano wszystkie cząsteczki microRNA ulegające ekspresji w gruczole tarczycy. Poza znanymi już cząsteczkami miRNA zidentyfikowano nowe, nieznane wcześniej warianty (izoformy) microRNA i określono poziom ich ekspresji. W oparciu o wyniki otrzymane na materiale pochodzącym z tkanek kontrolnych i tkanek objętych procesem nowotworowym, zidentyfikowano zmiany w profilu ekspresji miRNA, które umożliwiły opracowanie panelu ekspresyjnego różnicującego tkankę kontrolną od PTC. Po zweryfikowaniu na większej liczbie tkanek, panel ten będzie mógł być wykorzystywany jako czułe i specyficzne narzędzie diagnostyczne. Dodatkowo, uzyskana w wyniku zakończenia niniejszego projektu informacja na temat specyficznych microRNA, których ekspresja jest szczególnie silnie zaburzona w PTC, może stanowić punkt wyjścia do opracowania specyficznych terapii genowych, mających na celu obniżenie bądź podwyższenie ekspresji deregulowanego microRNA.

W142

Molekularne mechanizmy wrażliwości i oporności na terapie przeciwnowotworowe

P. Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Istotny postęp w leczeniu systemowym chorób nowotworowych dokonał się dzięki wprowadzeniu nowych leków cytostaticznych o zróżnicowanym mechanizmie działania, możliwości stosowania wielolekowych schematów chemioterapii oraz prowadzenia terapii kolejnych linii w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia, a także w wyniku

gwałtownego rozwoju terapii ukierunkowanych molekularnie. Jednak najwyższą skuteczność chemioterapii można osiągnąć dopiero w momencie indywidualizacji schematów postępowania na podstawie cech klinicznych i molekularnych każdego chorego.

Wśród badań molekularnych, które mogą okazać się przydatne w planowaniu schematów chemioterapii wymienia się m.in. ocenę ekspresji białek naprawy DNA, takich jak ERCC1 i RMM1 (chemioterapia związkami platyny i gemcytabiną), ocenę ekspresji beta-tubuliny klasy III i BRCA1 (chemioterapia alkaloidami *vinca* i taksoidami) oraz ocenę ekspresji syntazy tymidylowej i MTHFR (chemioterapia pemetrekse-dem i innymi analogami kwasu foliowego). Badania ekspresji dokonuje się najczęściej metodą immunohistochemii (rzadziej na zasadzie pomiaru ilości mRNA techniką RT-PCR) w komórkach nowotworowych. Badanie poziomu metylacji wysp CpG promotora genu *MGMT*, warunkujące wygaszanie funkcji tego genu w obrębie guza, już wkrótce może stać się standardowym badaniem w kwalifikacji do chemioterapii temozolomidem w leczeniu glejaków złośliwych. Najwyższy stopień personalizacji leczenia przeciwnowotworowego cechuje terapie ukierunkowane molekularnie. W leczeniu guzów litych największe doświadczenie posiadamy w terapii trastuzumabem chorych na raka piersi z wysoką ekspresją receptora HER2 lub amplifikacją genu *HER2*. W chwili obecnej również chorzy na raka żołądka kwalifikowani są do terapii trastuzumabem na podstawie oceny stanu HER2 w komórkach nowotworowych. Skuteczność leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib) chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest uwarunkowana obecnością mutacji aktywującej genu *EGFR* (najczęściej delekcje w eksonie 19 i substytucja L858R w eksonie 21). Natomiast w przypadku wystąpienia oporności na tego rodzaju terapię w wyniku pojawienia się substytucji T790M w eksonie 20 genu *EGFR* już wkrótce skuteczny może okazać się afatynib lub jego połączenie z cetuksymabem. Z kolei cetuksymab i panitumumab okazał się efektywnym lekiem u chorych na raka jelita grubego pod warunkiem braku w komórkach nowotworowych mutacji w genie *KRAS*. Wemurafenib może być stosowany w leczeniu czerniaka złośliwego z obecnością mutacji w genie *BRAF*. Niepoznanymi w sposób wystarczający czynnikami predyktoryjnymi w terapii imatinibem i sorafenibem stosowanej u chorych na guzy podścieliska przewodu pokarmowego i inne rzadkie nowotwory, są mutacje w genie *c-KIT*, *PDGFR* i *RET*. Wkrótce spodziewane są rejestracje kryzotynibu u chorych na NDRP z rearanżacją genu *ALK* oraz olaparibu u chorych na „potrójnie ujemnego” raka piersi z deficytem naprawy DNA w mechanizmie zależnym od genów *BRCA*. Omówione zaburzenia molekularne wykrywane są w komórkach nowotworowych za pomocą coraz czulszych metod. Sekwencjonowanie DNA okazało się w tym przypadku metodą niewystarczającą i jest zastępowane przez takie

metody, jak ARMS-PCR w technice *real-time* PCR. Być może wprowadzenie jeszcze czulszych metod (np. ME-PCR, PNA-LNA Clamp PCR i DHPLC) umożliwi wkrótce prowadzenie diagnostyki molekularnej w wolnym krążącym DNA krwi obwodowej lub krążących komórkach nowotworowych. Ocena występowania polimorfizmów genowych jest także obiecującym nurtem badań nad opracowaniem podpisu genowego w kwalifikacji do terapii (np. polimorfizmy genów *IL-8*, *ICAM*, *VEGF* i *ERCC1* w leczeniu bewacyzumabem i związkami platyny).

W143

Nowotwory sporadyczne — mechanizmy transformacji, powstawania przerzutów oraz implikacje terapeutyczne

M.M. Sęsiadek

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Transformacja nowotworowa jest procesem wieloetapowym, a u jej podstaw leży kumulacja zmian genetycznych w pojedynczej komórce, co prowadzi do nabycia przez nią nowych cech biologicznych — cech komórki nowotworowej. Współcześnie w literaturze dyskutowane są dwie najważniejsze teorie rozwoju raka — klonalna i teoria nowotworowych komórek macierzystych. Niezależnie od tego, którą z powyższych teorii przyjmujemy, pierwsza krytyczna mutacja może być albo odziedziczona (mutacja w komórkach germinalnych) lub nabyta (mutacja somatyczna). Tak więc nowotwory mogą występować, jako dziedziczne (5–10% wszystkich nowotworów), rodzinne (około 15%) lub sporadyczne (70–75%).

Termin „dziedziczny” oznacza, że pierwsza mutacja była obecna w komórce rozrodczej, a więc występuje w każdej komórce rozwiniętego organizmu. Termin „rodzinny” oznacza wieloczynnikowe dziedziczenie zwiększonej indywidualnej podatności na działanie czynników rakotwórczych, powodującej akumulację w danej rodzinie nowotworów różnych narządów (nienależących do spektrum żadnego ze znanych zespołów podatności na nowotwory), zaś ich rozkład w rodowodzie nie odpowiada rozkładowi cech dziedziczonych zgodnie z prawami Mendla. Nowotwory sporadyczne natomiast występują „przypadkowo” w rodzinie i są najczęściej uwarunkowane wieloczynnikowo, tzn. w ich etiologii znaczenie mają zarówno rakotwórcze czynniki egzo- i endogenne, jak i „tło genetyczne” determinujące indywidualną podatność na czynniki rakotwórcze.

Geny o kluczowym znaczeniu w procesie karcinogenezy są klasyfikowane jako geny o wysokiej penetracji oraz geny o średniej/niskiej penetracji. Mutacje w genach o wysokiej penetracji (onkogeny, geny supresorowe, oraz geny mutatorowe) prowadzą do znacznego, zależnego od wieku ryzyka rozwoju danego typu nowotworu (np. aż do 100%

ryzyka rozwoju polipowatego raka okrężnicy u pacjentów z mutacją genu *APC*). Mutacje tych genów rzadko występują w zdrowej populacji (u mniej niż 1% osób). Geny o średniej mogą zmieniać indywidualne ryzyko rozwoju nowotworu w stosunku do ryzyka populacyjnego 2 do 4 krotnie. Kodują najczęściej białka zaangażowane w metabolizm egzogennych i endogennych mutagenów, naprawę DNA, zapalenie, angiogenezę i odpowiedź immunologiczną na rozwijający się nowotwór. Geny o niskiej penetracji mogą modulować indywidualną podatność na działanie czynników rakotwórczych i są częste w populacji.

Mutacje/warianty genów o niskiej/średniej penetracji mają wpływ na indywidualną podatność na nowotwory i zazwyczaj są obecne we wszystkich komórkach organizmu. Wpływają również na przebieg nowotworów dziedzicznych, prowadząc do różnic w klinicznym przebiegu choroby u nosicieli mutacji tego samego genu (np. *BRCA1*), nawet należących do tej samej rodziny.

Powstawanie przerzutów jest wynikiem kaskady „zdarzeń” genetycznych, umożliwiających oddzielenie się komórki/grupy komórek od zmiany pierwotnej, przemieszczenie się do niekiedy odległych organów, ich infiltrację i kolonizację. Znajomość genetycznych podstaw transformacji nowotworowej ma coraz większe znaczenie w diagnostyce i terapii, zarówno w przypadkach nowotworów dziedzicznych, jak i sporadycznych. W mojej ocenie, przełomowe znaczenie dla postępowania terapeutycznego będzie miała możliwość określenia etiologii genetycznej guza jako rozrostu monoklonalnego *versus* pochodzącego macierzystej komórki nowotworowej. Ta wiedza zmieni paradygmat postępowania terapeutycznego. Już obecnie jednak, znajomość genetycznych podstaw choroby nowotworowej jest wykorzystywana w postępowaniu klinicznym, zarówno w odniesieniu do pacjentów z podejrzeniem lub/i rozpoznaniem zespołu dziedzicznej zwiększonej podatności na chorobę nowotworową, jak i pacjentów z nowotworem sporadycznym. Przykładem może być fakt, że identyfikacja mutacji wybranych genów w komórkach niektórych guzów (rak płuc, czerniak, rak jelita grubego) pozwala na zastosowanie celowanej terapii.

Podsumowując, rozwój genetyki łączy się obecnie nierozdzielnie z postępowaniem w onkologii.

W144

Interakcje genetyczne — inhibitory PARP w onkologii

A. A. Filip

Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Syntetyczna letalność (*synthetic lethality*, SL) to jeden z rodzajów oddziaływania pomiędzy genami. Polega na takiej

relacji dwóch genów, w której mutacja każdego z nich osobno nie powoduje zmian fenotypowych, podczas gdy mutacje obu genów jednocześnie skutkują śmiercią komórki. Koncepcja wykorzystania zjawiska syntetycznej letalności w terapii przeciwnowotworowej została po raz pierwszy zaproponowana przez Hartwella w 2007 roku. Prace, prowadzone początkowo na komórkach drożdży, szybko rozszerzono na komórki innych organizmów, w tym ludzkie. Obecnie w onkologii bada się wykorzystanie SL w terapiach, których celem są komórki wykazujące zaburzenia procesów naprawy dwuniciowych uszkodzeń DNA w wyniku mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*. Produkty tych genów są białkami naprawczymi.

Enzymatyczne białka PARP (polimerazy poli-ADP-rybozy) uczestniczą w wielu kluczowych procesach życiowych komórki. Pierwszy i najlepiej poznany członek rodziny PARP, PARP1 aktywowany jest w warunkach jednoniciowego uszkodzenia DNA, katalizując reakcję poli-ADP-rybozylacji i rekrutację szeregu białek odpowiedzialnych za utrzymanie stabilności genomu. Efektem zahamowania aktywności PARP1 jest brak naprawy jednoniciowych pęknięć DNA. Utrwalone uszkodzenia jednoniciowe prowadzą w trakcie replikacji do powstania pęknięć dwuniciowych, które mogą być naprawione tylko w komórkach z prawidłowo funkcjonującymi białkami *BRCA1* i *BRCA2*. Brak tych ostatnich prowadzi do śmierci komórki, w której doszło do uszkodzenia genomu.

Leczenie z zastosowaniem inhibitorów PARP w oparciu o koncepcję SL może być prowadzone dwutorowo. Monoterapia inhibitorami PARP będzie skutkowałą śmiercią komórek z inaktywującymi mutacjami *BRCA1/BRCA2*, w których doszło do — spontanicznych lub powstałych w wyniku działania czynników mutagennych — jednoniciowych uszkodzeń DNA. Można także skojarzyć leczenie inhibitorami PARP z chemio- lub radioterapią indukującą takie uszkodzenia.

Inhibitory PARP posiadają strukturę przypominającą substrat PARP, NAD^+ (dinukleotyd nikotyno-amido-adeninowy). Pierwsze z nich: olaparib i iniparib przeszły już badania kliniczne I i II fazy u chorych z najgorzej rokującym (tzw. potrójnie ujemnym) rakiem piersi i rakiem jajnika. Stosunkowo niewielka toksyczność i obiecujące wstępne wyniki leczenia sprawiły, że prowadzone są dalsze, intensywne badania w tej dziedzinie.

W145

Zjawiska epigenetyczne w patogenezie nowotworów. Nowe możliwości diagnostyki, profilaktyki i terapii

W. Baer-Dubowska

Katedra Biochemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Ostatnie dziesięciolecie dostarczyło przekonujących dowodów, że obok zmian genetycznych w patogenezie nowotworów istotną rolę odgrywają także mechanizmy związane z epigenetyczną kontrolą ekspresji genów. Zmiany epigenomu zachodzą na różnych etapach indukcji nowotworów i z tego powodu mogą służyć jako biomarkery diagnostyczne i terapeutyczne, a także cel oddziaływania czynników chemoprewencyjnych i terapeutycznych. Większość nowotworów charakteryzują przede wszystkim dwa zjawiska epigenetyczne bezpośrednio wpływające na ekspresję genów: wyciszenie genów supresorowych równoległe z aktywacją protoonkogenów i transpozonów. Co więcej wykazano, że poszczególne nowotwory różnią się profilem metylacji DNA, co uzasadnia jego wykorzystanie do celów diagnostycznych i monitorowania terapii.

Badania własne naszego zespołu wykazały charakterystyczny profil zmian metylacji DNA u pacjentów z rakami krtani i jamy ustnej wiążący się z hipermetylacją promotorów dobrze scharakteryzowanych genów supresorowych takich jak *p16*, *RARBeta*, *RASSF1A*, *FHIT*, *MGMT*, *DAPK*, *CDH1*. Ponadto analiza metylacji genów w wycinkach prawidłowej błony śluzowej nagłośni i tchawicy pozwoliła zaobserwować istnienie epigenetycznie zmienionej płaszczyzny błony śluzowej w nowotworach krtani. Tylko u około 10% pacjentów nie zaobserwowano nieprawidłowej metylacji badanych genów w tym materiale. Wskazuje to na fakt, że do nieprawidłowej metylacji DNA dochodzić może na wczesnych etapach kancerogenezy i że może ona wiązać się z ekspozycją na środowiskowe epikancerogeny. Takie obserwacje uzasadniają też próby zastosowania modulatorów epigenetycznych w chemiopprofilaktyce tej grupy nowotworów.

W ostatnim okresie poszukuje się możliwości oceny metylacji DNA charakterystycznych dla określonego nowotworu w surowicy pacjentów, z której izoluje się wolno-kraążący DNA pochodzący z guza. Niewielkie jego i ilości i częsta fragmentacja sprawiają jednak, że jest on trudny do pozyskania w ilości dostatecznej do analizy. Zastosowana przez nas metoda z wykorzystaniem jodku sodu i glikogenu umożliwiła ocenę metylacji DNA w surowicy pacjentów z guzami mózgu i wykazała w 50% korelację z profilem metylacji DNA uzyskanym z tkanki nowotworowej. Szczególnie interesujące było stwierdzenie metylacji promotora genu *MGMT*. Wyciszenie tego genu może być istotnym elementem podatności nowotworów mózgu na leczenie związkami alkilującymi. Wykazano także w znacznej części przypadków

epigenetyczną inaktywację genów *p14ARF* i *p15INK4B*, która może mieć znaczenie w patogenezie nowotworów mózgu. Próba oceny reaktywacji wyciszonych epigenetycznie genów przeprowadzona w hodowlach komórek linii wyprawionych z nowotworów głowy i szyi wykazała, że choć roślinne polifenole są silnymi inhibitorami metylotransferazy w układzie bezkomórkowym, nie są one zdolne, w przeciwieństwie do syntetycznych pochodnych nukleozydów, do reaktywacji wyciszonych genów.

Uzyskane do tej pory wyniki potwierdzają, że analiza profilu metylacji DNA jest obiecującą strategią w zakresie poszukiwań nowych biomarkerów diagnostycznych i terapeutycznych nowotworów głowy i szyi oraz mózgu. Ich przydatność kliniczna wymaga jednak dalszych poszerzonych badań.

W146

Rola laparoskopowej NSS (*nephron sparing surgery*) w leczeniu nowotworów nerki

A. Gołąb

Klinika Urologii Pomorskiego, Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Rak nerkowokomórkowy (RCC) stanowi 2–3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych. Ponad 40% pacjentów z rozpoznaniem RCC umiera z powodu tego nowotworu. W ostatnich dwóch dekadach znacząco wzrosła wykrywalność zmian rozrostowych w nerkach, głównie za sprawą poprawy jakości i dostępności badań ultrasonograficznych i tomografii komputerowej. Aktualnie ponad 50% guzów jest diagnozowanych incydentalnie w trakcie badań obrazowych wykonywanych z innych wskazań. Ponad połowa nowo wykrytych zmian jest miejscowo ograniczona.

Podstawowym postępowaniem u chorych z RCC jest leczenie zabiegowe. Do niedawna radykalna nefrektomia (RN) była uważana za złoty standard. Obecnie, w oparciu o liczne obserwacje, głównie retrospektywne, za leczenie z wyboru uznaje się częściową nefrektomię (NSS), o ile istnieją techniczne warunki do jej przeprowadzenia. Pierwotnie organooszczędne leczenie wykonywano jedynie u pacjentów z bezwzględnyymi wskazaniami, czyli z wysokim ryzykiem pooperacyjnej dializoterapii — guzem jedynej nerki, guzem obustronny, anomalią genetyczną. Aktualnie NSS jest procedurą preferowaną gdy guz nie przekracza 7 cm (T1), nawet przy — w pełni sprawnej — nerce przeciwległej. NSS może być wykonana na drodze operacji otwartej, laparoskopowej (LPN) lub z użyciem robota. Technika LESS (*laparoendoscopic single-site surgery*) również została wykorzystana do NSS i jak dotąd ma marginalne znaczenie. Pierwsza LPN z dostępu przezotrzewnowego była wykonana przez Winfielda w 1993 roku, a rok później Gill wykonał ten sam zabieg zaotrzewnowo.

LPN jest alternatywą dla operacji otwartej w leczeniu guzów T1. Powinna być wykonywana przez doświadczonych urologów, mających duże umiejętności w szyciu laparoskopowym i stosowaniu preparatów i narzędzi gwarantujących hemostazę. LPN daje podobne wyniki onkologiczne jak operacja otwarta, jest przy tym mniej inwazyjna. Skróceniu ulega czas hospitalizacji i rekonwalescencji, zmniejsza się zużycie narkotycznych leków p/bólowych, uzyskuje się lepszy efekt kosmetyczny. Pomimo istotnych korzyści LPN jest obciążona większym ryzykiem komplikacji śródoperacyjnych i dłuższym czasem niedokrwienia w porównaniu z NSS na otwarcie. Stwierdzono również większe prawdopodobieństwo krwawienia i przecieku moczu po LPN.

Nie ma randomizowanych badań porównujących dostęp laparoskopowy zaotrzewnowy i przezotrzewnowy. Uależnione jest to od preferencji i doświadczenia operatora. Urolog, który swobodnie porusza się w różnych technikach operacyjnych przy wyborze dostępu uwzględnia położenie guza w nerce, jego wielkość i przebyte operacje w obrębie jamy brzusznej. Dostęp zaotrzewnowy w praktyce jest mniej popularny. Przezotrzewnowe zabiegi z użyciem robota pogłębiły jeszcze bardziej ten trend.

Typowo LPN jest wykonywana w niedokrwieniu uzyskiwanym dzięki zaciskowi Satinskigo lub laparoskopowego bulldoga. Ponieważ czas niedokrwienia wpływa na późniejszą funkcję nerki, dąży się do maksymalnego jego skrócenia lub wręcz wykonuje operacje bez zamykania naczyń. W drugim przypadku obserwuje się jednak większą częstość transfuzji krwi. Można stosować również technikę selektywnego zamykania gałęzi biegunowych tętnicy nerkowej, zakładać pętle zaciskowe na miąższ nerki bez zamykania naczyń wnęki lub ochładzać nerkę. Hemostazę łoży po guzie uzyskuje się dzięki wielopunktowym/wielowarstwowym szwom miąższu nerki, klipsom naczyniowym, klejom tkankowym (FloSeal, Tachosil) lub materiałom działającym mechanicznie jak *surgicell*. Przydatna jest koagulacja argonowa, szczególnie podczas krwawienia miąższowego (bez pulsujących naczyń), nóż harmoniczny — z wyboru przy zabiegach bez niedokrwienia, nóż wodny (tylko w modelu zwierzęcym), a także różne typy lasera (publikowane jedynie krótkie serie). Dla zobiekttywizowania informacji na temat guza, prognozowania i zoptymalizowania decyzji o leczeniu małoinwazyjnym stosuje się skale. Najbardziej znanymi są RENAL score lub PADUA score.

Wyniki onkologiczne w aspekcie przeżywalności zależnej od raka po NSS są porównywalne z RN. Wykazano to zarówno dla guzów <4 cm (T1a), jak i w ostatnim czasie dla guzów <7 cm (T1b). Stwierdzono również istotną korzyść protekcyjną NSS vs RN w odniesieniu do funkcji nerek i układu krążenia. Założenia o braku wpływu RN na w/w wynikające z obserwacji żywych dawców nerek nie mogły być w prosty sposób ekstrapolowane do grupy chorych na RCC. Pacjenci

leczeni z powodu guzów nerek są zwykle starsi i bardziej obciążeni internistycznie, *a priori* z większym ryzykiem rozwinęcia przewlekłej choroby nerek. Około 25% pacjentów leczonych z powodu guzów T1a ma wyjściowy GFR poniżej 60 ml/min. Obniżenie GFR zwiększa ryzyko problemów sercowo-naczyniowych.

Ryzyko miejscowej wznowy po NSS jest bardzo małe. Kolejne badania wykazały brak konieczności tworzenia dużego marginesu chirurgicznego. Ryzyko wielomiejscowego występowania guza jest również małe i nie przekracza 6% dla guzów T1a. Problem staje się nieistotny, gdy uwzględnimy obecne możliwości przedoperacyjnej diagnostyki obrazowej i oceny śródoperacyjnej.

Klinika Urologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie ma swój niebagatelny wkład w rozwój techniki NSS. Od 2004 roku przeprowadzono w niej ponad 200 operacji z dostępu laparoskopowego, głównie zaotrzewnowego.

W147

15 lat neuroonkologii dziecięcej w Polsce

D. Perek

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Nowotwory mózgu u dzieci są najczęstszymi guzami litymi występującymi z częstością 29,8 na 1 mln w grupie do 14 r.ż. Stanowią pierwszą przyczynę zgonu z choroby nowotworowej u dzieci, a odległe następstwa choroby i leczenia są w tej grupie najsilniej wyrażone. Do 1996 r. nowotwory mózgu w Polsce leczone były głównie chirurgicznie i radioterapią. Kompleksowe leczenie prowadzone było w pojedynczych ośrodkach. W 1996 r. zespół Kliniki Onkologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” wprowadził jednolity sposób leczenia poszczególnych nowotworów mózgu z dodaniem chemioterapii. W 1997 r. taki sposób leczenia został wprowadzony we wszystkich ośrodkach onkologicznych w Polsce. Protokół eliminował lub odciążał w czasie radioterapię u dzieci <3 r.ż, zalecał stosowanie chemioterapii u dzieci z nieoperacyjnymi glejakami o niskim stopniu złośliwości i „kanapkową” strategię leczenia pooperacyjnego — chemioterapia, radioterapia, chemioterapia. W 2002 r. uzyskano grant — projekt celowy („Modyfikacja i wdrożenie ujednoczonego programu diagnostyki i kompleksowego leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci) — powołano Zespoły Diagnostyczno-Terapeutyczne w 9 ośrodkach w Polsce. Opracowano i rozpoczęto rejestrację pacjentów w elektronicznej bazie danych, uwzględniając diagnostykę, dane kliniczne i wyniki leczenia. Rozpoczęto badanie odległych następstw choroby i leczenia. W 2009 r. uzyskano grant — projekt rozwojowy („Optymalizacja diagnostyki i poprawa wyników leczenia w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego u dzieci w Polsce”). Wprowadzono badanie MR z uwzględnieniem dyfuzji, per-

fuzji i spektroskopii z zamiarem zbadania ich przydatności w diagnostyce i ocenie efektów leczenia. Rozpoczęto badania nad biologią nowotworów. Podjęte działania zaowocowały rozwojem współpracy z czołowymi zagranicznymi ośrodkami neuroonkologicznymi.

W efekcie podjętych działań uzyskano następujące wyniki leczenia (5-letnie całkowite przeżycie): glejaki o niskim stopniu złośliwości — 95,2%, glejaki o wysokim stopniu złośliwości — 34%, *medulloblastoma* u dzieci powyżej 3 roku życia — 65,5%, poniżej 3 roku życia — 51,7%, wyściółczak anaplastyczny — 81,8%, rozlane glejaki pnia mózgu — 9%, guzy germinalne — 79,3%, rak splotu naczyniowego — 58%, ATRT — 25,5%.

W148

Postępy w diagnostyce histopatologicznej nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci

W. Grajkowska

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dzieci są drugim pod względem częstości typem nowotworów. Stanowią one dużą heterogenną grupę guzów, zasadniczo różniących się od ich odpowiedników u osób dorosłych. Nowotwory mózgu u dzieci są głównie guzami pierwotnymi z najczęstszą lokalizacją w tylnej jamie czaszkowej i obszarze środkowym, podczas gdy u dorosłych dominuje lokalizacja nadnamiotowa w półkulach mózgu. Diagnostyka histopatologiczna guzów OUN u dzieci sprawia często wiele problemów, a ustalenie prawidłowego rozpoznania jest kluczowe dla właściwego wyboru terapii. Klasyfikacja WHO 2007 guzów OUN wyodrębniła nowe jednostki, zwłaszcza charakterystyczne dla wieku rozwojowego. Wśród nowotworów astroglejowych wyróżniono gwiaździaaka pilomykoidnego, o nieco gorszym przebiegu niż typowy dla wieku dziecięcego gwiaździaak włosowatokomórkowy. Nowe jednostki związane z padaczką lekooporną to gwiaździaak angiocentryczny i brodawkowaty guz glejowo-neuronalny. Wśród rdzeniaków wyróżnia się rdzeniaka klasycznego i jego warianty: desmoplastyczny/guzkowy(D/N), z nasiloną guzkowością (MBEN) związany z dobrym rokowaniem oraz wariant szczególnie złośliwy określany jako wielokomórkowo/anaplastyczny (L/A). Duże kłopoty diagnostyczne sprawia nowotwór zarodkowy o szczególnie agresywnym przebiegu zwany atypowym guzem teratoidno/rabdoidnym (AT/RT). Zastosowanie w diagnostyce rutynowej przeciwciała INI1 pozwala na identyfikację tego typu guza. Rozwój metod molekularnych zwłaszcza pozwalających na określenie transkrypcyjnego profilu poszczególnych nowotworów spowodował opracowanie nowych klasyfikacji tych guzów. W rdzeniakach dziecięcych wyodrębniono cztery grupy mo-

lekularne, takie jak: WNT, SHH, grupa 3 i grupa 4. Równocześnie wykazano, że niektóre przeciwciała mogą być przydatne w identyfikacji poszczególnych grup molekularnych np. beta-katenina w rdzeniakach WNT czy GAB1 w guzach SHH. Rdzeniaki z grupy WNT rokują najlepiej i w przyszłości będzie można w tych nowotworach zredukować leczenie. Z kolei w guzach SHH podjęto próby celowanej terapii opartej na inhibitorach szlaku SHH. Rdzeniaki desmoplastyczne/guzkowe rokują dobrze u małych dzieci w przeciwieństwie do przypadków o tym samym obrazie histopatologicznym u młodych dorosłych.

Obraz histopatologiczny glejaków złośliwych, szczególnie *glioblastoma* jest zwykle podobny u dzieci i dorosłych. Natomiast przebieg kliniczny i podłoże molekularne tych guzów są odrębne.

Nowotwory złośliwe charakterystyczne dla wieku rozwojowego to prymitywne guzy neuroektodermalne (PNET), w których również wyodrębniono 3 odmienne grupy molekularne. Duże kłopoty diagnostyczne związane są z określeniem stopnia złośliwości wyściółczaków, zwłaszcza u małych dzieci, zlokalizowanych w obrębie IV komory. Guzy te często zawierają obszary anaplastyczne i ogniska martwicy. Obecnie udowodniono, że wyściółczaki cechuje duża heterogenność. Wyróżniono nowe typy molekularne tych guzów, określono przydatność nestyny identyfikującej wyściółczaki związane ze złym rokowaniem, jak również określono różnice pomiędzy wyściółczakami u dzieci i dorosłych.

W świetle ostatnich doniesień wydaje się oczywiste, że dotychczasowe rutynowe badania histopatologiczne i immunohistochemiczne powinny być uzupełnione przez dodatkowe badania oparte na molekularnej analizie guza.

W149

Implikacje kliniczne transkrypcyjnego profilowania guzów mózgu u dzieci

M. Łastowska

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

W najbliższej dekadzie nastąpi znaczny postęp w klasyfikacji nowotworów oparty o ocenę profilu molekularnego guza, w uzupełnieniu do klasyfikacji histopatologicznej. Będzie to zarówno podstawą do skutecznego zastosowania leków biologicznych nowej generacji, jak i lepszej stratyfikacji prognostycznej pacjentów, którzy leczeni są dotychczasowymi konwencjonalnymi programami terapeutycznymi.

Opublikowane ostatnio badania oparte na zintegrowanej analizie genomu na poziomie DNA i ekspresji genów ujawniły istnienie podgrup molekularnych w takich guzach mózgu u dzieci jak *medulloblastoma*, *ependymoma*, *glioblastoma* czy ponadnamiotowy PNET.

Konsekwencje kliniczne wynikające z ostatnich osiągnięć w dziedzinie badań molekularnych najlepiej można prześle-

dzić na przykładzie *medulloblastoma*, który jest najczęściej występującym złośliwym guzem mózgu wieku dziecięcego. Pomimo postępu w leczeniu tego nowotworu, nie udaje się jednak wyleczyć znacznego odsetka pacjentów, a stosowana dotąd stratyfikacja oparta o kliniczne i histopatologiczne kryteria nie jest adekwatna dla części chorych. Opublikowane ostatnio wyniki badań molekularnych opartych o analizę ponad 25 000 genów wykazały istnienie podgrup guzów, w których ulega aktywacji albo szlak sygnałowy Wingless (WNT) albo Sonic Hedgehog (SHH). Pozostałe guzy przynależały do dwóch lub czterech kolejnych podgrup, w zależności od liczby badanych próbek i liczby genów użytych do analizy. Charakteryzowały się one aktywnością genów zaangażowanych w rozwój układu nerwowego: szlaku fototransdukcji, sygnalizacji semaforów, neuronów GABAergicznych i glutaminergicznych. Ponadto, wyróżniono podgrupę guzów z amplifikacją i wysoką ekspresją onkogenu *MYCC*. Analiza krzywych przeżycia wykazała, że pacjenci należący do grupy WNT mają najlepsze rokowanie. Dlatego aktualnie wprowadzany program leczniczy SIOP PNET 5 MB zakłada redukcję dawki napromieniania u pacjentów z grupy WNT o ponad 10 Gy, co poważnie zmniejszy ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów wynikających z napromieniania ośrodkowego układu nerwowego. Badanie molekularne jest właściwie jedyną metodą identyfikującą tę dobrze rokującą grupę, gdyż takie parametry, jak wiek (>5 lat) czy badanie histopatologiczne (prawie wszystkie guzy typu klasycznego) ,nie są pomocne w odróżnieniu pacjentów z grupy WNT od tych, którzy mają podobne cechy i bardzo źle reagują na leczenie. Kolejną dobrze rokującą grupą są niemowlęta z typem SHH i desmoplastycznym/guzkowym wariantem histopatologicznym. Najgorzej natomiast rokują pacjenci, którzy nie należą ani do grupy WNT ani do grupy SHH, zwłaszcza gdy stwierdzono u nich obecność amplifikacji onkogenu *MYCC* w komórkach guza.

Grupa SHH chorych jest przedmiotem zainteresowania pod kątem wprowadzenia leków, będących inhibitorami szlaku SHH. Np. obecnie w USA planowana jest druga faza badań klinicznych z użyciem inhibitorów SMO u pacjentów z nawrotem *medulloblastoma*, jeśli zostanie stwierdzona u nich aktywacja szlaku SHH.

Ponieważ biologiczna heterogenność nowotworów przekłada się na odmienną charakterystykę kliniczną pacjentów identyfikacja poszczególnych grup molekularnych powinna być rutynowym postępowaniem w celu przeprowadzenia dalszych badań kliniczno-biologicznych. Powinno to zaowocować poprawą wyników w leczeniu chorych dotychczasowymi programami oraz identyfikacją aberracji będących podstawą do zastosowania leków nowej generacji.

W150

Leczenie neurochirurgiczne nowotworów mózgu zlokalizowanych w obszarach elokwentnych

P. Daszkiewicz

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Obszar elokwentny mózgu to obszar kory mózgu wraz z przynależnymi do niej połączeniami aferentnymi i eferentnymi, których integralność strukturalna i czynnościowa jest niezbędnym warunkiem dla zachowania danej funkcji (np. wzroku, słuchu, mowy, ruchu, czucia i pamięci). Nowoczesne techniki neuroobrazowania czynnościowego umożliwiają z dużym prawdopodobieństwem lokalizację kluczowych ośrodków reprezentacji korowej dla danej funkcji. Pod względem znaczenia danej struktury mózgu dla danej funkcji, wyróżnia się obszary „rzeczywiście elokwentne”, „prawdopodobnie elokwentne” i „nie-elokwentne”. Ma to istotne znaczenie w przypadku, gdy nowotwór, potencjalnie możliwy do radykalnego usunięcia, zlokalizowany jest w pobliżu lub w obrębie obszaru elokwentnego mózgu i gdy radykalność resekcji stanowi „cenę” za — niekiedy trwale — wyłączenie danej funkcji. Z pomocą przychodzi tu nowoczesna technologia, dostarczając spójne informacje integrujące obraz struktury i funkcji mózgu, umożliwiając optymalne zaplanowanie dostępu operacyjnego i zakresu resekcji, dając maksymalną możliwą cytoredukcję przy jednoczesnym zaoszczędzeniu funkcji istotnych z punktu widzenia jakości życia pacjenta. Prezentacja stanowi przegląd nowoczesnych technik diagnostyki obrazowej i funkcjonalnej oraz ich roli w diagnostyce i leczeniu guzów mózgu położonych w lub blisko obszarów elokwentnych.. Przedstawiono korzyści wynikające z zastosowania chirurgii sterowanej obrazem (*Image Guided Surgery* — IGS) m.in. skuteczniejsza i mniej traumatyczna resekcja, lepszy wynik odległy leczenia, lepsza jakość życia pacjenta i redukcja ogólnych kosztów leczenia. Omówiono zmianę strategii operacyjnej w chirurgii neuroonkologicznej, jaka nastąpiła na przestrzeni ostatnich 100 lat, od eksploracji „na ślepo” na podstawie wyniku badania neurologicznego, poprzez operacje oparte na obrazowaniu strukturalnym, a kończąc na operacjach kierowanych neuronawigacją w oparciu o wyniki badań czynnościowych i traktografii. Badania ostatnich lat wykazały, że lokalizacja danej czynności w mózgu jest do pewnego stopnia płynna i może zmieniać się pod wpływem różnych czynników, m.in. obecności guza, urazu (również operacyjnego) i rehabilitacji. W tym kontekście pojawiło się pojęcie „neuroonkologii czynnościowej”, jako podejścia łączącego właściwą dla neuroonkologii walkę z nowotworem mózgu z dążeniem do zachowania funkcji mózgu i optymalnej jakości życia pacjenta. Służy temu rozbudowana diagnostyka i szczegółowe planowanie przed zabiegiem, stosowanie neuronawigacji i badań neuro-elektrofizjologicznych podczas zabiegu, niekiedy resekcji

wieloetapowych umożliwiających przemodelowanie i od-tworzenie danej funkcji w oparciu o zachowane struktury nerwowe, a także zindywidualizowaną rehabilitację po zakończonym leczeniu neurochirurgicznym.

Wydaje się, że aktualnie dostępne metody diagnostyki i leczenia guzów mózgu zbliżają się do granicy swojej skuteczności. Zestawienia wyników odległych leczenia guzów mózgu pokazują jedynie niewielką poprawę na przestrzeni lat, mimo dramatycznego postępu technologicznego i wzrostu nakładów. Dalszą poprawę wyników leczenia może przynieść postęp w radiologii interwencyjnej, radiochirurgii i terapii genowej, redukując rolę klasycznej neurochirurgii w leczeniu pacjentów z guzami ośrodkowego układu nerwowego.

W151

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci — radioterapia

M.A. Skowrońska-Gardas

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

Radioterapia, obok leczenia chirurgicznego i w części przypadków chemioterapii jest standardową metodą w skojarzonym leczeniu większości nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Optymalna strategia postępowania ma na celu uzyskanie wyleczenia, przy jednoczesnym zachowaniu, jak najwyższej jakości życia. Najnowsze metody napromieniania jak radioterapia konformalna i stereotaktyczna, radioterapia z modulacją intensywności wiązki, łukowa radioterapia dynamiczna czy napromienianie wiązką protonów pozwala na osiągnięcie korzystnego rozkładu dawek w targacie, z możliwością ochrony tkanek prawidłowych. Przedstawiono wyniki ostatnich badań klinicznych dotyczących zastosowania radioterapii w nowotworach OUN u dzieci.

W152

Dziecko wyleczone z guza mózgu. Co dalej?

B. Dembowska-Bagińska

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Współczesne leczenie złośliwych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego kojarzące zabieg operacyjny z radio- i chemioterapią pozwala na trwałe wyleczenie u ponad połowy pacjentów. Ozdrowieńcy po przebytych leczeniu choroby nowotworowej ośrodkowego układu nerwowego w dzieciństwie są populacją wysokiego ryzyka narażoną na wystąpienie przewlekłych schorzeń wynikających z przebytej choroby i jej leczenia. Ponad 45% stwierdzanych problemów zdrowotnych to schorzenia w stopniu ciężkości

umiarkowanym (30,7%), ciężkim (13,2%) bądź zagrażającym życiu (2,1%).

W sferze zdrowia fizycznego najczęściej obserwuje się zaburzenia dotyczące parametrów antropologicznych, zaburzenia endokrynologiczne, słuchu, oraz neurologiczne. Problemy zdrowotne mogą jednak dotyczyć każdego z narządów. W dziedzinie zdrowia psychospołecznego największym problemem są zaburzone funkcje poznawcze utrudniające postępy w nauce. Wyleczonych charakteryzuje obniżona samoocena, głównie dotycząca wyglądu oraz intelektu, pogłębia wyobcowanie i utrudnia integrację w środowisku rówieśników. Ponadto harmonijnemu rozwojowi wyleczonego nie sprzyja brak wsparcia ze strony szkoły. Sumowanie się problemów w zdrowiu fizycznym i psychospołecznym wpływa niekorzystnie na stan zdrowia i codzienne funkcjonowanie ozdrowieńca.

Ozdrowieńcy po leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego wymagają dalszej opieki specjalistycznej i wsparcia psychospołecznego.

W153

Effectiveness or cost-effectiveness as the criterion for adopting new cancer treatments?

I. F. Tannock

Princess Margaret Hospital and University of Toronto,
Toronto, Canada

Costs of cancer treatment are increasing at an exponential rate and this is not sustainable for any economy. Cost-effectiveness provides a method of estimating the incremental cost of any new treatment in relation to therapeutic benefit and can be expressed as cost per life year gained or cost per quality-adjusted life-year (QALY) gained; it allows for comparison of the cost-effectiveness of new treatments and rational choices for funding them (or not). Most new anticancer drugs developed recently cost >US \$5000 per month and most of them do not fit accepted criteria of cost-effectiveness (up to ~US \$100,000 per life-year gained). Moreover, there is no relationship between the cost of a new agent and its relative effectiveness, and new drugs almost invariably add toxicity (and cost in managing it) compared with older ones.

Which endpoints should be used to define effectiveness in phase III randomized trials? There are only two fundamental goals of cancer treatment: to make patients live longer or to improve the quality of their lives. Overall Survival (OS) and a measure of its quality are therefore preferred endpoints for phase III trials. Surrogate endpoints such as Disease-Free Survival (DFS, adjuvant trials) or Progression-Free Survival (PFS, metastatic trials) might be justified (i) if they are proven surrogates for OS, or (ii) if differences are large between randomised groups and (iii) there is no alternative treat-

ment so that it is unethical to deny patients cross-over to the more active treatment (thus confounding its effects on OS). Thus PFS was a reasonable endpoint for registering sunitinib for renal cancer and vemurafenib for melanoma, but not for drugs evaluated in adjuvant or metastatic trials for women with breast cancer where surrogacy has not been shown between DFS and OS (or PFS and OS), and there are many alternative treatments. The registration bodies (FDA and EMA) should also require clinically meaningful differences in OS for drug registration to discourage the pursuit of very large trials which may detect small but statistically significant differences in OS.

One way to limit unsustainable increases in the cost of anti-cancer drugs would be to advocate that FDA and EMA register drugs on the basis of cost-effectiveness rather than effectiveness alone. This would require value-based pricing, as applies to any other commodity (e.g. cars, refrigerators) purchased in a free enterprise economy. Such value based pricing would discourage companies from pursuing large trials to demonstrate small gains, since drugs with marginal gains would be priced inexpensively to allow their registration, whereas truly effective drugs would be (appropriately) more expensive.

W154

Nierzetelność naukowa dla onkologów

M. Wroński

Rzecznik Rzetelności Naukowej, Warszawski Uniwersytet
Medyczny

„Ojczyzną walki” z patologią nauki są Stany Zjednoczone, gdzie już w 1992 roku powstał pierwszy centralny urząd rządowy — Biuro Rzetelności Naukowej (Office of Research Integrity). Sklasyfikowano co najmniej kilkanaście rodzajów działań, które są uważane za nierzetelność naukową. Sześć głównych to: plagiat, fałszerstwo danych i wyników, fabrykacja danych i wyników, świadome „masowanie” danych i wyników, „dopisywanie się” do publikacji oraz podawanie nieprawdziwych kwalifikacji zawodowych i naukowych. Karty naukowe oparte na oszustwach dotyczą każdej dziedziny nauki. W medycynie są szczególnie niebezpieczne, bowiem na ich podstawie mogą być tworzone nowe leki czy terapie, które nie tylko nie pomagają chorym, stwarzając sztuczną nadzieję, ale powodują znaczne wydatki finansowe.

W onkologii takim spektakularnym przykładem jest sfalszowanie danych naukowych przez prof. Wenera Bezwodę, kierownika Kliniki Hematologii i Onkologii Uniwersytetu Witwatersrand, Johannesburg, Południowa Afryka. W październiku 1995 r. opublikował on w *Journal of Clinical Oncology* oryginalną pracę opartą na badaniach randomizowanych. Udowadniały one skuteczne zastosowanie wysokodawkowo-

wej chemioterapii połączonej z autotransplantacją szpiku kostnego w leczeniu kobiet z zaawansowanym rakiem piersi. Leczone pacjentki miały świetne, wieloletnie przeżycia. W ciągu następnych 5 lat ta wysokospecjalistyczna terapia, kosztująca ok. 100 000 dolarów, została użyta u ponad 40 tys. kobiet na całym świecie, nie dając rezultatów. Na początku 2000 r. udowodniono, że badania prof. Bezwody były sfalszowane, a ogólne koszty bezskutecznego leczenia oceniono na 4 miliardy dolarów. „Przełomowa” praca została unieważniona.

Plagiaty są częstym grzechem w publikacjach naukowych i ich odkrycie z reguły narusza bądź niszczy prestiż naukowca. W ostatnim czasie ich ofiarą padło dwóch znanych onkologów, których współpracownicy zбочyli ze ścieżki rzetelności naukowej. W styczniu 2012 r. *Journal of Clinical Oncology* reaktował (unieważnił) artykuł redakcyjny, którego wiodącym współautorem był znany francuski onkolog, prof. David Khayat, były dyrektor francuskiego Centrum Onkologii. Zaprosił on do współpracy swojego wieloletniego współpracownika, dra Rogera Mouawad. Ten w krótkim, dwustronicowym tekście, użył kilkunastu zdań z 6 prac innych autorów — nie powołując się na nich. Z kolei prof. Virgil Craig Jordan — dyrektor naukowy Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Waszyngton, D.C., wybitny badacz raka piersi, który wprowadził Tamoxifen do leczenia i prewencji tej choroby, w marcu 2012 r. musiał unieważnić artykuł poglądowy w czasopiśmie *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Jego współautor — wizytujący profesor z Korei Południowej, dr Seung Sang Ko, przejął wiele fragmentów z innych publikacji, nie biorąc przepisanych zdań w cudzysłów.

Warto zwrócić uwagę, że obecnie powodem retrakcji większości publikacji onkologicznych jest „*image manipulation*” czyli nieuprawnione zmiany w ilustracjach, z reguły dokonane przy użyciu programu Adobe Photoshop. Większość redakcji traktuje to jako fałszowanie wyników. Niekoronowanym mistrzem został tutaj japoński wirolog, prof. Naoki Mori, któremu różne czasopisma unieważniły 30 publikacji. Podobne zarzuty manipulacji w zdjęciach ilustrujących wyniki usłyszał ostatnio wybitny badacz cytokin, prof. Bharat Aggarwal z M.D. Anderson Cancer Center w Houston w Teksasie. Toczące się obecnie postępowanie wyjaśniające nie zostało dotąd zakończone. Jednak z 14 „oskarżonych” prac pierwsza została już unieważniona w czasopiśmie *Cancer Letters*, zaś druga w czasopiśmie *Biochimica et Biophysica Acta — Molecular Basis of Disease*.

Zastosowanie osiągnięć medycyny spersonalizowanej w onkologii ma dużą przyszłość i może być przełomem w leczeniu chorób nowotworowych. Dlatego prace zespołu badawczego prof. Josepha Nevinsa, dyrektora Duke Institute for Genome Sciences & Policy oraz profesora genetyki raka sutka w Duke Cancer Institute — były drukowane w najlepszych czasopismach naukowych. Głównym badaczem był

40-letni Hindus, Anil Potti, lekarz-internista zajmujący się genetyczną onkologią kliniczną. W latach 2006–2010 opublikowali wspólnie 27 prac w czołowych anglosaskich czasopismach medycznych. Kluczem do sukcesu było wynalezienie i rozwinięcie szeregu testów genomowych, które na podstawie genomu pacjenta pozwoliłyby — ich zdaniem — ustalić leki chemioterapeutyczne, skuteczne na specyficzny nowotwór. Prace te dały nadzieję na możliwość indywidualnego doboru leku przeciwnowotworowego! Na ich dalsze badania kliniczne przeznaczono znaczne fundusze grantowe. Kiedy grupa lekarzy z MD Anderson Cancer Center w Houston zaczęła się interesować tego typu badaniami, poprosiła dwóch statystyków klinicznych, aby zbadali dane, które podał zespół Potti - Nevins. Po wielu miesiącach badań, najeżonych wieloma trudnościami, w tym odmową udostępnienia „surowych” danych, dr Keith Baggerly i dr Kevin Coombes poinformowali, że nie są w stanie poprawnie powtórzyć analiz, które przedstawił dr Anil Potti. W ich krytycznej publikacji podano, że prace dr. Pottiego zawierają liczne błędy, co powoduje, że leczeni tą metodą pacjenci narażeni są na znaczne ryzyko. Tymczasem prasa, badając życiorys Anila Pottiego sprawdziła, że nie ma go w wykazie laureatów prestiżowego stypendium Fundacji Rhodesa w Londynie oraz, że naukowiec nigdy nie pracował w australijskim Queensland Institute of Medical Research. Takie informacje zawarte były w aplikacjach grantowych dr. Pottiego. Opublikowany w połowie lipca 2010 r. artykuł w tygodniku *The Cancer Letter* spowodował, że American Cancer Society cofnęła dr. Pottiemu ponad 700-tysięczny grant. Aplikując bowiem o niego, badacz podał te powyższe, nieprawdziwe dane. W rezultacie Potti został zawieszony, zaś Uniwersytet wszczął postępowanie wyjaśniające.

Przy okazji przypomniano zarzuty doktorów Keitha Baggerly’ego i Kevina Coombesa o nierzetelnych badaniach genomowych, mających zastosowanie w medycynie spersonalizowanej. Lawina artykułów prasowych, stwierdzających, że dane są nierzetelne, a w związku z tym badania kliniczne narażają pacjentów na niebezpieczeństwo, zmusiła Duke Cancer Institute do zatrzymania prób klinicznych. Pod nadzorem National Cancer Institute, ustalono i stwierdzono znaczne uchybienia w protokołach badawczych oraz niedbałość i nierzetelność danych.

Docent Anil Potti w połowie listopada 2010 r., poddał się do dymisji i zrezygnował z pracy. Współautorzy zaczęli unieważniać prace z prestiżowych czasopism. Do połowy 2012 r. w *Nature Medicine*, *New England Journal of Medicine*, *The Lancet Oncology* oraz *Journal of Clinical Oncology* pojawiły się noty retrakcyjne.

Nierzetelnym praktykom badawczym i nadużyciom w publikacjach naukowych może przeciwdziałać szeroka prewencja. Polega ona m.in. na wprowadzeniu stałych wykładów zarówno dla klinicystów, jak i medycznego środowiska akademickiego, ukazujących przypadki plagiatów, fałszowania

danych naukowych oraz fabrykacji publikacji naukowych. Powtarzane corocznie wykłady na ten temat powinny być włączone w cykl obowiązkowych zajęć, zarówno studenckich, doktoranckich, jak i ogólnoszpitalnych zebrań naukowych. Chodzi o to, aby o skutkach ewentualnego plagiatowania i kantowania wiedzieli zarówno profesorowie, jak i młodzi asystenci. Takie działania są konieczne, jeśli medyczna placówka naukowo-badawcza nie chce się stać kolejnym „bohaterem” skandalu naukowego.

W155

Uporczywe leczenie w końcowej fazie choroby nowotworowej

Z. Szawarski

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego

Każda decyzja kliniczna jest jednocześnie decyzją moralną. Celem wystąpienia jest analiza trzech rodzajów niepewności, jaka towarzyszy podejmowaniu decyzji klinicznej w końcowej fazie choroby. Jest to niepewność semantyczna, niepewność epistemologiczna i niepewność moralna. Względnie łatwo jest przezwyciężyć dwa pierwsze rodzaje niepewności. Rozwiązanie problemu niepewności moralnej zależy jednak od fundamentalnej decyzji moralnej dotyczącej celów medycyny. Jeśli uzna się, że najważniejszym celem medycyny jest przede wszystkim ratowanie i podtrzymywanie gasnącego życia, spór o to, jak powinien postępować lekarz w końcowej fazie życia chorego nie ma szansy na rozwiązanie. Jeśli natomiast przyjmie się, że zgodnie z najgłębszą tradycją lekarską najważniejszym celem działań i interwencji klinicznych jest dobro chorego, istnieją szanse na uzyskanie racjonalnego kompromisu, który pozwoli określić, kiedy lekarz ma prawo i obowiązek zaniechania lub odstąpienia od leczenia bezużytecznego. W pojęciu dobra chorego mieści się bowiem znacznie więcej wartości (dóbr) niż tylko samo życie.

W156

Badanie genetycznych predyspozycji nowotworów — aspekty etyczne

J. Limon

Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

Rozwój badań molekularnych w medycynie powoduje, że pojawia się coraz więcej propozycji testów wykrywających predyspozycje do różnych chorób, w tym chorób nowotworowych. Sytuację na tym polu trafnie określił wybitny genetyk C. Bartram: „Największym problemem diagnostyki genetycznej są szarlatani. Już dziś mamy na rynku za dużo analiz DNA, które są kompletnym nonsensem”. W Polsce, pomimo

rekomendacji europejskich organizacji, panuje zupełna swoboda w wykonywaniu analiz genetycznej predyspozycji do różnych chorób. Brak jest regulacji prawnych nowoczesnej medycyny i jakichkolwiek kontroli laboratoriów wykonujących diagnostykę molekularną. Przedmiotem wykładu jest ocena wykonywanych w Polsce testów przesiewowych genów predysponujących do nowotworów i związanych z tym problemów etycznych. Przedstawione zostaną różne aspekty powyższych badań: sprawiedliwy dostęp do badań, ubezpieczenie, stygmatyzacja kobiet nosicielek mutacji genów predysponujących do nowotworów, komercjalizacja badań genetycznych i poradnictwo genetyczne dla rodzin z agregacją nowotworów. Omówione zostaną korzyści i zagrożenia wykonywania badań przesiewowych w kierunku genetycznej predyspozycji do nowotworów.

W157

Etyka mediów w onkologii

S. Zagórski

Warszawa

Nowotwory to temat często występujący w mediach. Media lubią tematy związane z silnymi emocjami, a niezwykle groźna choroba, jaką jest rak — takie emocje budzi. Problem w tym, że część materiałów ukazujących się w prasie, radiu, telewizji, stawia wyraźnie na sensację. Bywa, że dziennikarze zapominają o uczuciach pacjentów i ich rodzin i mogą — czasem nieświadomie — wyrządzić im krzywdę. O tym, jak czułym tematem jest rak, przekonałem się dopiero po kilku latach pisania do „Gazety Wyborczej”. Opowiem krótko o tym zdarzeniu. Postaram się też podać parę przykładów prac moich kolegów, które budzą mój sprzeciw. A także wspomnieć o tym, że dziennikarze czasem też znajdują się w trudnej sytuacji, kiedy to firmy farmaceutyczne, lekarze lub pacjenci usiłują załatwić swoje interesy za naszym pośrednictwem. Czasem słyszymy, że coś jest przełomem w leczeniu, a tak w rzeczywistości nie jest. Im dłużej piszę o raku, tym bardziej przekonuję się, że zajmowanie się tym tematem wymaga sporo wiedzy, taktu i namysłu.

W158

Wrodzone wady rozwojowe i choroby uwarunkowane genetycznie człowieka w sztuce

J. Limon

Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

Na przestrzeni dziejów ludzkości, narodzenie się dziecka z wrodzonymi wadami rozwojowymi ciała wywoływało lęk, niepokój i próby tłumaczenia nieszczęścia przez jego rodziców, jak i otoczenie. Ślady tych przeżyć znajdujemy

zarówno na liczących kilka tysięcy lat rysunkach skalnych i prymitywnych rzeźbach, jak i z czasów nowożytnych, na freskach, rzeźbach, rysunkach i obrazach. Celem autora wykładu jest przedstawienie kilkudziesięciu reprodukcji różnych dzieł sztuki pochodzących z różnych okresów rozwoju naszej cywilizacji rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie oraz wrodzonych wad rozwojowych człowieka. Równocześnie zostaną przedstawione poglądy ludzi o dramatycznych wydarzeniach rodzinnych, które niejednokrotnie miały oddźwięk szerszy w otoczeniu i miały wpływ na losy chorych i ich rodzin.

W159

Kobieta w muzyce

J. Kornafel

Katedra Onkologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Świat muzyki od dawien dawna jest zdominowany przez mężczyzn. Przez wiele wieków niewiasty miały znacznie skromniejszy wybór zawodu aniżeli mężczyźni, gdyż przede wszystkim oczekiwano od nich zamążpójścia i macierzyństwa. Z biegiem lat coraz częściej zajmowały poczesne miejsce w historii muzyki. Przykładem może być dojrzały wiek XVI a zwłaszcza XVII na terenie Włoch, gdzie żyły kompozytorki, które dzięki swej twórczości, czasem o charakterze religijnym, zdobywały przepustkę do historii. Od końca XVI stulecia datuje się rozkwit opery, w której obecność śpiewaczek była niezbędną. Fascynacja wirtuozowskim śpiewem tych artystek przeobraziła operę z widowiska dramatycznego w popis solistów, stając się kolebką muzycznego gwiazdorstwa i kultu wirtuozostwa. Opłacane były bajecznie wysokimi honorariami i cieszyły się ogromną sławą, jak np. Faustyna Bordoni (1695–1781) czy Francesca Cuzzoni (1698–1770) — pierwsze wykonawczynie partii sopranowych w barokowych operach Georga F. Händla.

Wiek XVIII, a zwłaszcza XIX był widownią dynamicznego rozwoju nowych form muzykowania, a były to publiczne koncerty organizowane dla szerszego kręgu słuchaczy rekrutujących się z mieszczaństwa. Fortepian, łączący walory artystyczne i praktyczne z obyczajowymi, szybko stał się także nieodzownym meblem w salonie. W ten obyczaj wpisuje się bezbłędnie kompozycja Tekli Bądarzewskiej (1834–1861) zatytułowana *Modlitwa dziewicy* — *La prière d'une vierge* i ciesząca się niesłabnącym powodzeniem nie tylko w całej Europie, lecz również poza jej granicami.

W dobie przedchopinowskiej pierwszą polską pianistką o europejskiej sławie była Maria z Wołowskich Szymanowska (1789–1831). Adam Mickiewicz na jej cześć napisał wiersz „Na jakimkolwiek świata zabłysnęłaś końcu ...”.

Odmienne ułożyło się życie artystyczne nie mniej utalentowanej Fanny Mendelssohn (1805–1847). W zdominowanym przez mężczyzn świecie muzycznym nie udało jej się wybić

na miarę posiadanych możliwości. Diametralnie odmiennym życiorysem legitymowała się Clara Wieck-Schumann (1819–1896). Po raz pierwszy wystąpiła publicznie w Lipsku w wieku dziewięciu lat, wówczas jeszcze nieświadoma, że rozpoczyna nieprzeciętną karierę pianistki, która trwała 60 lat. Fryderyk Chopin twierdził, że jest jedyną kobietą w Niemczech, która potrafi grać jego utwory.

W historii polskiego życia muzycznego XX stulecia figuruje wiele kobiet zapisanych złotymi zgłoskami. Spośród nich niewątpliwie na czoło wysuwa się skrzypaczka, kompozytorka i pedagog — Grażyna Bacewicz (1909–1969). Gdy w 1966 roku została mianowana profesorem kompozycji, nikt nie zauważył, że prawdopodobnie po raz pierwszy w świecie takie stanowisko w wyższej publicznej uczelni muzycznej otrzymała kobieta. W tym kontekście warto przytoczyć dane pochodzące z 1999 roku, a dotyczące pań zajmujących stanowisko profesora kompozycji w wyższych uczelniach muzycznych krajów zachodniej Europy. Znalezione szesnaście kobiet: po jednej w Belgii, Irlandii i Hiszpanii, trzy we Włoszech, cztery w Niemczech i sześć w Anglii. Dane te są dowodem, że pozycja kobiety kompozytorki zajmującej się nauczaniem w szeregu krajach ciągle jeszcze tak bardzo odbiega od ideałów równouprawnienia.

W160

Postępy w diagnostyce i leczeniu czerniaka o zaawansowaniu lokoregionalnym

P. Rutkowski, M. Zdzienicki, Z.I. Nowecki

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

Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie czerniaka jest badanie skóry pacjenta z zastosowaniem dermatoskopii, która zwiększa istotnie czułość diagnostyczną. Chirurgia stanowi najważniejszy element podstępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na czerniaki. Radykalne leczenie ogniska pierwotnego czerniaka polega na doszczętnym wycięciu blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej, z odpowiednimi marginesami wynikającymi z patomorfologicznych cech pierwotnego ogniska czerniaka. W ostatnich czterech dekadach przeprowadzono badania z losowym doбором chorych, które doprowadziły do osiągnięcia konsensusu odnośnie zakresu leczenia operacyjnego i ograniczenia ostatecznych marginesów radykalnego wycięcia. Regionalne węzły chłonne są najczęstszym pierwszym miejscem pojawiania się przerzutów czerniaka i ich status jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na pierwotnego czerniaka. Biopsja węzła wartowniczego (SLNB) została obecnie przyjęta jako standard w ocenie stanu regionalnych węzłów chłonnych u chorych na pierwotne czerniaki w stopniu \geq pT1b bez klinicznych cech przerzutów i jest włączona do

klasyfikacji TNM. Operacja radykalna ogniska pierwotnego (wycięcie blizny po biopsji wycinającej czerniaka skóry) powinna być częścią operacji SLNB. Badanie patomorfologiczne SLN powinno obejmować ocenę wielu przekrojów węzła z oceną histopatologiczną — należy w nim uwzględnić lokalizację, typ i średnicę ewentualnego przerzutu. Sprawą najbliższej przyszłości jest określenie znaczenia biologicznego submikroprzerzutów. W przypadku potwierdzenia przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (badanie cytologiczne lub histologiczne) postępowaniem z wyboru jest wykonanie radykalnej limfadenektomii. Obecnie trwają badania oceniające możliwość niewykonywania uzupełniającej radykalnej limfadenektomii (*completion lymph node dissection*, CLND) u części chorych po dodatkowej biopsji węzła wartowniczego. Prace pod kierunkiem grupy z Uniwersytetu w Rotterdamie sugerują, że wielkość submikroprzerzutu w węzle wartowniczym do 0,1 mm (a także w mniejszym stopniu jego mikroanatomiczna lokalizacja podtorebkowa w węzle wartowniczym) wiąże się z rokowaniem chorych zbliżonym do chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów oraz możliwością przerzutów w węzłach innych niż wartownicze na poziomie nieprzekraczającym 5%. Interesujące są prace nad obiektywnymi kryteriami obecności przerzutów do węzłów chłonnych wartowniczych w obrazie ultrasonograficznym na podstawie cech morfologicznych w skojarzeniu z oceną przepływów w badaniu dopplerowskim. W przypadku nieresekcyjnych przerzutów *in-transit* nowe techniki obejmują zastosowanie elektrochemioterapii lub izolowanej perfuzji kończynowej w hipertermii z melalanem +/- TNF- α .

W161

Advances and new roads in adjuvant therapy of melanoma

P. Mohr

Elbekliniken Buxtehude, Dermatologic Center Buxtehude, Germany

The worldwide incidence of invasive primary cutaneous melanoma has been increasing for decades and is therefore an important public health issue. Interferon alpha (IFN α) and pegylated IFN α 2b (PegIFN α 2b) are the only agents currently approved for the adjuvant treatment of resected melanoma at high risk of recurrence. Their mode of action in melanoma is primarily immunomodulation. Meta-analyses showed statistically significant disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) benefits with adjuvant treatment versus controls but questions range from when to use adjuvant treatments, what is the optimal dose and treatment duration, which patients benefit most from these interventions and how to best avoid or treat side effects from interferon.

Recent meta-analysis largely confirm the DFS and OS benefits of adjuvant therapy but do not provide clarity on optimal dose or duration. Emerging evidence in some trials suggests that only subgroups of patients respond to adjuvant therapy. Tumor stage may be considered a suitable predictive marker of treatment response; the data suggest greater responses in patients with stage III micro-metastatic versus macro-metastases disease. Ulceration of the primary tumor may also predict greater sensitivity to therapy. However, these and other potential markers need further investigation.

Presently, IFN α and PegIFN α 2b remain valid as adjuvant therapy following resection of high-risk melanoma; the most appropriate treatment regimen should be determined on an individual patient basis according to patient lifestyle and approach, potential for toxicity, and the available clinical evidence.

W162

Immunoterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie zaawansowanego czerniaka

T. Świtaj

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej

Zaawansowany czerniak skóry stanowi zróżnicowaną jednostkę chorobową o nieprzewidywalnym, najczęściej agresywnym i niepomysłnym przebiegu, w której mediana przeżycia całkowitego wynosi nieco ponad 6 miesięcy. Wobec stale rosnącej śmiertelności, a także utrzymującego się trendu wzrostowego zachorowalności (podwojenie co 10 lat) istotny problem stanowią ograniczone możliwości leczenia czerniaka w stadium zaawansowanym. Nie dysponujemy, jak dotąd, wiarygodnymi wynikami badań klinicznych III fazy, które jednoznacznie określiłyby rolę leczenia operacyjnego izolowanych przerzutów, a także wpływu dotychczas stosowanego leczenia cytostatykami na przeżycie całkowite chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego czerniaka. Dzięki postępowi w badaniach mechanizmów tolerancji immunologicznej i lepszemu zrozumieniu zjawisk molekularnych odpowiedzialnych za proliferację komórek czerniaka dostępne stały się nowe skuteczne metody leczenia zaawansowanego czerniaka.

Aktywowanie odpowiedzi immunologicznej przeciwnowotworowej przez blokowanie cząsteczki CTLA-4 na powierzchni limfocytów za pomocą ipilimumabu znamienne statystycznie wydłuża przeżycie chorych na zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego. Immunoterapia charakteryzuje się odmienną od standardowej chemioterapii kinetyką odpowiedzi przeciwnowotworowej, a także możliwością wywołania działań niepożądanych o podłożu autoimmunologicznym. Ogra-

niczeniem tej terapii jest brak czynników predykcyjnych pozwalających na zidentyfikowanie niewielkiej grupy chorych odnoszących korzyść z modulacji immunologicznej. Konieczna jest także obserwacja chorych w trakcie, jak i po zakończeniu leczenia, a w razie wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio szybkie zastosowanie właściwego leczenia immunosupresyjnego.

Patologiczna aktywacja szlaku RAS-RAF-MEK, najczęściej spowodowana nabytą mutacją białka BRAF jest jednym z istotnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój czerniaka skóry. Selektywny inhibitor zmutowanego białka BRAF — vemurafenib — zastosowany u chorych na zaawansowanego czerniaka wpływa istotnie na wydłużenie czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. Podobne korzystne odpowiedzi kliniczne obserwowano po zastosowaniu innego inhibitora zmutowanego białka BRAF — dabrafenibu, a także inhibitora białka MEK — trametinibu. Wymienione leki charakteryzują się różnorodnymi profilami toksyczności. Ograniczeniem wymienionego leczenia molekularnie ukierunkowanego jest występowanie oporności pierwotnej mimo obecności mutacji BRAF V600E oraz oporności wtórnej rozwijającej się średnio po 6 miesiącach leczenia. Wyniki badań klinicznych z ostatnich kilku lat wskazują, że w wybranych grupach chorych na zaawansowanego czerniaka skóry można uzyskać wydłużenie przeżycia całkowitego po zastosowaniu immunoterapii lub leczenia ukierunkowanego molekularnie. Oczekujemy na dalsze wyniki badań oceniających efekt kliniczny połączenia inhibitorów BRAF i MEK oraz kombinacji leczenia ukierunkowanego molekularnie z immunoterapią. Obiecujące wyniki uzyskano również stosując immunoterapię z użyciem przeciwciał anyty-PD1 i anyty-PD-1L.

W163

Pathomorphology of gestational trophoblastic disease

J. Stanek

Division of Pathology, Department of Pediatrics,
University of Cincinnati, Cincinnati, USA

Gestational trophoblastic disease. Pregnancy-related tumors or tumor-like conditions featuring exuberant proliferations of trophoblasts.

Complete mole (advanced). *Gross:* a conglomerate of grape-like structures. *Micro:* One population of edematous avascular chorionic villi with cistern formation and atypical circumferential trophoblastic proliferation.

Complete mole (early). *Gross:* abortion-like specimen. *Micro:* avascular bulbous terminal villi with hyper cellular and myxoid stroma, a labyrinthine network of canaliculi, stromal karyorrhectic bodies, trophoblastic hyperplasia of villi and undersurface of chorionic plate, and enlarged atypical hyper

chromatic implantation site trophoblasts. p57 is negative in villous cytotrophoblasts and stromal cells. *Differential diagnosis (DD):* early non-molar pregnancy (trophoblastic caps, no atypia, p57+); hydropic abortus (edematous avascular villi without trophoblastic hyperplasia or atypia, p57+).

Partial mole. *Gross:* rare grape-like structures with vessels against the background of normal placental tissue, abnormal fetus. *Micro:* two populations of villi: large, irregular and hydropic with cisterns, scalloping, trophoblastic inclusions, and focal trophoblastic hyperplasia without atypia, and small fibrotic villi; embryonic/fetal tissue, p57+ in all cells. *DD:* aneuploid pregnancy with abnormal villous morphology (irregular villi with scalloping and trophoblastic inclusions, no cisterns, trophoblastic hyperplasia, or atypia, p57+); placental mesenchymal dysplasia (*gross:* tortuous and piling-up chorionic vessels, and large cystic stem villi; *micro:* dysplastic chorionic vessels, stem villi with central cisterns and peripheral vascular proliferation).

Multiple molar/nonmolar pregnancy. *Early* (most challenging when received as a spontaneous abortion specimen: admixture of normal and molar villi, with a divergent p57 or FISH patterns). *Late:* suspected clinically and confirmed pathologically.

Persistent gestational trophoblastic disease (localized or metastatic): Most are invasive moles, the diagnosis usually made clinically.

Gestational choriocarcinoma. *Gross:* hemorrhagic, necrotic and invasive mass. *Micro:* a plexiform pattern with triphasic differentiation into syncytiotrophoblast (hCG+)/cytotrophoblast/intermediate trophoblast (hCG-), angioinvasiveness and hemorrhage, necrosis, no tumor stroma or vessels. *DD:* exaggerated placental site, post-molar implantation trophoblast (no mass), other trophoblastic tumors (see below).

Intraplacental choriocarcinoma. *Gross:* small nodule of the chorionic disc. *Micro:* malignant biphasic trophoblasts in the intervillous space. Usually diagnosed after neonatal (liver) or maternal metastases develop. Probably choriocarcinomas after a "normal pregnancy" result from intraplacental choriocarcinomas.

Chorangiocarcinoma: *Gross:* a mass resembling a chorangioma. *Micro:* malignant trophoblastic proliferation within a chorangioma. *DD:* chorangioma with trophoblastic proliferation (atypical trophoblasts on the surface of a chorangioma).

Placental site trophoblastic tumor. *Gross:* endometrial polypoid or myometrial mass (remote from pregnancy). *Micro:* monophasic trophoblasts resembling the extravillous trophoblasts of placental cell islands, atypia, mitoses, permeative muscular invasion, vascular invasion, hPL+. *DD:* exaggerated placental site (no mass, proximity of pregnancy); placental site nodule (inactive appearance without mitoses, hyalinized, no mass); placental polyp (endometrial

cavity mass remote from pregnancy, hyalinized; epithelioid leiomyosarcoma (vimentin+, actin+, hPL-, inhibin-), poorly differentiated carcinoma (hPL-, inhibin-), melanoma (melan A+, HMB45+).

Epithelioid trophoblastic tumor. *Gross:* discrete cystic or solid uterine, frequently cervical, mass. *Micro:* monomorphic population of trophoblasts resembling the membranous chorion laeve in a geographic pattern, nests invading with pushing borders, necrosis, hyalinization, no vascular invasion, CK18+, EMA+, eosinophilic material and necrotic debris stain for type IV collagen and fibronectin. *DD:* squamous cell carcinoma (pearls and intercellular bridges, inhibin-, CK18-).

W164

Ciężowa choroba trofoblastyczna — markery w diagnostyce

J. Kamińska

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

Markery nowotworowe, to substancje wielkocząsteczkowe, o różnych funkcjach biologicznych, których podwyższone stężenia najczęściej związane są z obecnością choroby nowotworowej. Stężenia markerów nowotworowych odzwierciedlają różne etapy cyklu komórkowego, takie jak proliferacja, różnicowanie czy też obumieranie komórek. W praktyce klinicznej znalazły zastosowanie głównie markery związane z różnicowaniem komórek nowotworowych. Oznaczanie markerów nowotworowych, służy przede wszystkim do oceny skuteczności stosowanego leczenia. Wzrost stężeń markerów często wyprzedza objawy kliniczne choroby nowotworowej. Na kliniczną wartość markerów nowotworowych ma wpływ czułość, swoistość oraz wartość predykcyjna dodatnia i ujemna. Wzorcem idealnego markera nowotworowego byłby marker o 100% czułości, co oznaczałoby, że jego podwyższone stężenia są związane tylko z obecnością nowotworu złośliwego. W praktyce klinicznej markerem nowotworowym najbliższym definicji idealnego markera jest gonadotropina kosmówkowa. Uznanie hCG za jeden z najczulszych markerów nowotworowych związane jest z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko podjednostce β , która pozwala na wybiórcze oznaczenie hCG, w obecności innych hormonów tropowych przysadki. Kinetyka stężeń hCG zarówno w obserwacji chorych, jak i podczas leczenia, bardzo często decyduje o wdrożeniu lub też zmianie stosowanego leczenia. Ze względu na heterogenność w budowie hCG, oprócz hormonu hCG w surowicy krwi występuje co najmniej 5 różnych wariantów, znanych w literaturze angielskojęzycznej jako: *nicked hCG*, *nicked hCG missing the β -subunit C-terminal peptide*, *free β -subunit*, *nicked free β -subunit* and *hyperglycosylated hCG*. Szczególnie istotną rolę odgrywają dwie formy hCG,

hiperglikolizowana i wolna podjednostka β . W przebiegu ciężowej choroby trofoblastycznej, hiperglikolizowane hCG stymuluje wzrost, inwazyjność i stopień agresywności komórek nowotworowych, natomiast w innych nowotworach złośliwych taką rolę odgrywa wolna podjednostka β . Tak więc w surowicy krwi chorych na nowotwory złośliwe obserwujemy charakterystyczną przewagę jednych form hCG nad innymi, np. w zaśniedzie groniastym dominuje nienaruszona cząsteczka hCG, a w raku kosmówki hiperglikolizowana. W diagnostyce i monitorowaniu ciężowej choroby trofoblastycznej zalecane są zestawy, które oznaczają gonadotropinę kosmówkową, jak i jej wolną podjednostkę β . Obecne w surowicy krwi heterogenne formy hCG, jak również przeciwciała heterofilne, mogą być czasami przyczyną, choć rzadko, wyników fałszywie pozytywnych. W takim przypadku, należy powiadomić laboratorium celem weryfikacji wyniku. Liczne badania potwierdzają, że pomimo istnienia międzynarodowych standardów, stosowane przez firmy różne przeciwciała mogą być przyczyną różnic pomiędzy uzyskiwanymi wynikami. Gonadotropina kosmówkowa (hCG) uznana za jeden z najbardziej czułych markerów nie dostarcza wszystkich informacji niezbędnych do podjęcia decyzji terapeutycznych. Dlatego od lat poszukuje się nowych markerów, przede wszystkim wśród substancji, których podwyższone stężenia występują w ciężowej chorobie trofoblastycznej, między innymi hPL, lektyna, inhibina oraz niektóre cytokiny. Jednak żaden z proponowanych markerów, do chwili obecnej nie okazał się czulszym markerem, niż od lat oznaczana gonadotropina kosmówkowa. Być może, że wybiórcze oznaczenie niektórych z podjednostek hCG będzie pomocne w ocenie stopnia agresywności ciężowej choroby trofoblastycznej.

W165

Współczesne zasady leczenia chłoniaków agresywnych

J. Walewski

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

Chłoniaki agresywne charakteryzują się szybkim i burzliwym przebiegiem naturalnym, cechami patomorfologicznymi wysokiej złośliwości, częstym występowaniem umiejscowieniem pozawęzłowych, a także wysokim prawdopodobieństwem wyleczenia dzięki współczesnym metodom leczenia systemowego. Zalicza się do nich jednostki chorobowe odrębnie zdefiniowane w aktualnej klasyfikacji WHO 2008, różniące się patogenezą, obrazem patomorfologicznym oraz cechami genetycznymi i biologicznymi komórki wyjściowej. Do najczęściej występujących należą: chłoniaki rozlane z dużych komórek B inaczej nie sprecyzowane (DLBCL NOS), pierwotne chłoniaki DLBCL ośrodkowego układu nerwo-

wego (CNS DLBCL), pierwotne chłoniaki z dużych komórek B śródpiersia (PMBL), chłoniaki z komórek płaszczka (MCL), chłoniaki Burkitta (BL) i chłoniaki nieklasyfikowalne o cechach pośrednich między DLBCL i BL oraz DLBCL i chłoniakiem Hodgkina (HL). Aktualne wymogi diagnostyczne zakładają ustalenie rozpoznania w kategoriach klasyfikacji WHO 2008 na podstawie wszystkich dostępnych i właściwych dla danej jednostki informacji klinicznych i laboratoryjnych. W większości przypadków chłoniaków z komórek B wystarczające jest wykonanie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego przez doświadczonego hematopata, jednak w wielu przypadkach różnicowania DLBCL, BL lub MCL z innymi chłoniakami, jest konieczne rozszerzenie diagnostyki o badania immunofenotypu metodą cytometrii przepływowej komórek aspirowanych z ogniska chorobowego pod kontrolą obrazowania oraz o badania z zakresu cytogenetyki klasycznej i molekularnej dla wykazania patognomicznych zaburzeń genetycznych. Diagnostyka stadium zaawansowania choroby i czynników rokowniczych ma coraz większe znaczenie w indywidualizacji planu leczenia. Postęp w tym zakresie wiąże się z właściwym wykorzystaniem badania PET/CT w diagnostyce wstępnej i ocenie odpowiedzi na leczenie, ponieważ chłoniaki agresywne są w większości przypadków FDG-awidne, a negatywizacja ognisk metabolicznie aktywnych jest wysoce pozytywnym czynnikiem rokowniczym. Niestety, przetrwałe ogniska aktywne wymagają weryfikacji histologicznej. Prowadzone na szeroką skalę badania biomarkerów o znaczeniu predykcyjnym dostarczyły wielu ważnych informacji o znaczeniu patogenetycznym i potencjalnie, identyfikującym nowe cele terapeutyczne, jednak jeszcze nie doprowadziły do rzeczywistej personalizacji leczenia chłoniaków. Leczenie DLBCL zostało zrewolucjonizowane przed 15 laty przez wprowadzenie przeciwciała anti-CD20, które w połączeniu ze standardową chemioterapią zwiększyło skuteczność leczenia w sposób klinicznie znaczący dla większości chorych na chłoniaki z komórek B. Obecnie, ponad 50% chorych na DLBCL ma szansę trwałego wyleczenia, a w przypadkach umiarkowanego lub niskiego ryzyka — 80–90% chorych. Chorzy o wysokim ryzyku wymagają nowych podejść. Wprowadzenie przeciwciała anti-CD20 oraz chemioterapii z naprzemiennym stosowaniem antymetabolitów w średnich dawkach przyniosło dramatyczną poprawę wyników leczenia BL. Obecnie, częstość wyleczeń sięga 90% u młodych i 80% u starszych chorych. Podobne postępy dokonały się w przypadku PMBL o wysokim ryzyku, a także — w znacznym stopniu, w przypadku CNS DLBCL. Jednym z najbardziej problemowych w leczeniu rodzajów chłoniaków, których przebieg jest często, agresywny, jest MCL. Ostatnio zakończono dwa wyjątkowe pod względem skali i znaczenia randomizowane badania europejskie dotyczące chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do leczenia mieloblastycznego z autotransplantacją komórek krwiotwórczych,

które wyznaczają aktualny standard postępowania, dzięki wykazaniu znaczącej przewagi w zakresie przeżycia chorych: konsolidacja remisji metodą autotransplantacji u chorych w wieku <65 lat i leczenie podtrzymujące remisję uzyskaną leczeniem standardowym z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 u chorych starszych. Podsumowując, w ciągu ostatnich 15 lat, szansa wyleczenia chorych na chłoniaki agresywne z komórek B zwiększyła się o około 20% dzięki rozpowszechnieniu immunochemioterapii oraz optymalizacji zastosowania antymetabolitów. W przypadkach nawrotowych i opornych, konieczne będą nowe leki i nowe podejścia w leczeniu i monitorowaniu choroby.

W166

Postępy w terapii chłoniaków indolentnych

T. Wróbel

Klinika Hematologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Chłoniaki o przebiegu powolnym (indolentne) należą do schorzeń limfoproliferacyjnych o stosunkowo dobrym rokowaniu i wieloletnim przebiegu naturalnym. Najczęstszym chłoniakiem w tej grupie jest chłoniak grudkowy (*follicular lymphoma*, FL). Zazwyczaj występują one u ludzi starszych. W ponad 90% przypadków rozpoznanie jest ustalane w zaawansowanym stadium klinicznym choroby (III i IV wg Ann Arbor). Chłoniaki o przebiegu powolnym są wyleczalne jedynie we wczesnych stadiach. Leczeniem z wyboru jest wówczas radioterapia.

U chorych w stadiach zaawansowanych stosuje się chemioterapię. W tej grupie chłoniaków agresywna chemioterapia nie poprawia wyników odległych, a naraża chorych na wystąpienie poważnych objawów niepożądanych. Ponieważ leczenie ma charakter paliatywny, w przypadkach gdy choroba ma przebieg stabilny, jego rozpoczęcie można odsunąć do chwili wystąpienia progresji choroby (zasada *watch and wait*). Ogólnie przyjętymi wskazaniami do podjęcia terapii zaawansowanego FL są kryteria BNLI, GELF. Zgodnie z powyższym, w chłoniakach indolentnych czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia, jak i rodzaj podjętej terapii różni się u poszczególnych pacjentów.

Chłoniaki indolentne cechują się zazwyczaj dobrą odpowiedzią na leczenie, jednak choroba ma tendencje do nawrotów z coraz krótszym czasem trwania kolejnych remisji. Dane z lat 80. ub. wieku wskazywały, że chemioterapia z użyciem leków alkilujących (chlorambucil, cyklofosamid) nie miała istotnego wpływu na wydłużenie przeżycia chorych, które w tamtym okresie wynosiło ok. 10 lat. Zasadnicza poprawa nastąpiła po wprowadzeniu do terapii rytuksymabu, zastosowaniu nowych metod leczenia nawrotów m.in. megachemioterapii z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych, radioimmunoterapii. Rokowanie i sposób leczenia ma ścisły związek z zaawansowaniem

choroby. Obecnie coraz częściej celem leczenia I linii chłoniaków indolentnych jest uzyskanie całkowitej remisji (CR). Mimo, iż uzyskanie CR nie jest równoznaczne z wyleczeniem, znaczna redukcja masy węzłowej koreluje z wydłużeniem PFS i OS oraz mniejszym prawdopodobieństwem transformacji w bardziej agresywną postać w czasie wznowy. Randomizowane badania kliniczne wykazały korzyść leczenia z dołączenia rytuksymabu do takich protokołów jak CHOP, CVP w leczeniu pierwszorazowym. Kolejne wykazały, że leczenie skojarzone ma przewagę nad samą chemioterapią w przypadkach nawrotowych i opornych. Dane z ostatnich lat wskazują, że połączenie bendamustyny z rytuksymabem (B+R) jest bardzo skuteczne w leczeniu zarówno pierwszorazowym, jak i w postaciach nawrotowych/opornych chłoniaków indolentnych.

Obecnie chemioimmunoterapia pozostaje standardem postępowania w leczeniu chłoniaków indolentnych. Istnieje szereg opcji terapeutycznych w leczeniu pierwszorazowym dlatego wybór odpowiedniego postępowania powinien być dostosowany do określonego pacjenta, jego stanu klinicznego i czynników ryzyka. Biorąc pod uwagę długoletnie przeżycie chorych wybór terapii oprócz skuteczności powinien uwzględniać możliwe działania niepożądane i jej odległe następstwa. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem staje się nieodłącznym składnikiem współczesnej terapii chłoniaka grudkowego. Wykazano, że korzyść z terapii podtrzymującej rytuksymabem odnoszą chorzy zarówno po leczeniu I linii jak i w nawrocie.

W167

Rola megachemioterapii i przeszczepiania autologicznych komórek hematopoetycznych w leczeniu chłoniaków

S. Giebel

Klinika Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Nowotwory układu chłonnego cechują się zazwyczaj dużą chemo- i radiowrażliwością. W wielu przypadkach stosowanie leczenia w dawkach konwencjonalnych nie pozwala jednak na całkowite zniszczenie nowotworu. U części chorych nie udaje się uzyskać remisji, u innych — po początkowej odpowiedzi dochodzi do nawrotu. Zastosowanie megadawkowej chemioterapii czy też napromieniania całego ciała w dawkach mieloablacyjnych może pozwolić na przełamanie oporności komórek chłoniaka. Leczenie takie jest możliwe po uprzednim pobraniu własnych komórek krwiotwórczych bezpośrednio ze szpiku lub z krwi obwodowej. Komórki te zostają oddane choremu po zakończeniu terapii wysokodawkowej drogą dożylną i w czasie około 14 dni pozwalają na odbudowę hematopoezy. Szczegółowe wskazania do autotransplantacji komórek krwiotwórczych

są uzależnione od podtypu chłoniaka (Tabela 1). W każdym przypadku warunkiem powodzenia jest mała masa guza w momencie kolekcji komórek krwiotwórczych i zachowana chemo/radiowrażliwość. Za górną granicę wieku przyjmuje się umownie 65 lat.

Tabela. Wskazania do autologicznej transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych w nowotworach układu chłonnego

Podtyp	Wskazanie do autoHSCT
Szpiczak plazmocytowy	Wszyscy chorzy po uzyskaniu co najmniej PR
Chłoniak Hodgkina	Brak CR po leczeniu pierwszorazowym Chemiowrażliwy nawrót
Chłoniak rozlany z dużych komórek B	Brak CR po leczeniu pierwszorazowym Chemiowrażliwy nawrót W CR1 jako konsolidacja przy IPI>2*
Chłoniak grudkowy	Brak CR po leczeniu pierwszorazowym Chemiowrażliwy nawrót
Chłoniak z małych komórek B	Brak CR po leczeniu pierwszorazowym Chemiowrażliwy nawrót
Chłoniak z komórek płaszczka	W CR1 jako konsolidacja
Chłoniaki z obwodowych komórek T poza ALCL ALK+	W CR1 jako konsolidacja
ALCL ALK+	Brak CR po leczeniu pierwszorazowym Chemiowrażliwy nawrót W CR1 jako konsolidacja przy IPI>2*

AutoHSCT oznacza autologiczną transplantację komórek krwiotwórczych, PR — częściową remisję, CR — całkowitą remisję, IPI — międzynarodowy wskaźnik prognostyczny

*wskazanie nie jest powszechnie uznawane

UWAGA: przy braku/ograniczonej chemiowrażliwości lub w przypadku niepowodzenia transplantacji autologicznej należy rozważyć transplantację allogeniczną

W168

Szpiczak mnogi i dyskrazje plazmocytowe

W.W. Jędrzejczak, G. Charliński

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Szpiczak plazmocytowy jest najczęstszym nowotworem układu krwiotwórczego i należy do szerszej grupy nowotworów zwanych dyskrazjami plazmocytowymi, do której należą jeszcze gammapatia monoklonalna, szpiczak tłący, amyloidoza pierwotna, zespół POEMS i białaczka plazmocytoza. W rzeczywistości sam szpiczak też stanowi grupę chorób o różnych przyczynach genetycznych z rozdziałem na szpiczaka hiperdiploidalnego i niehiperdiploidalnego. Na to nakładają się wtórne zjawiska cytogenetyczne, w tym monosomia chromosomu 13 i delecja 17p. Z kolei, w zależności od rodzaju wytwarzanego białka należy wyróżnić chorobę łańcuchów lekkich, w której nowotworowe plazmocyty wytwarzają tylko łańcuch lekki immunoglobulin, co szczególnie często prowadzi do uszkodzenia nerek. Towarzyszące uszko-

dzenie nerek jest najgorszym czynnikiem rokowniczym w szpiczaku, a kolejnymi są wspomniane wtórne zjawiska cytogenetyczne. To wszystko prowadzi do bardzo dużego zróżnicowania indywidualnego przebiegu choroby i związanego z tym rokowania. Oprócz tak opisanej rewolucji w pojmowaniu szpiczaka jako choroby doszło do rewolucji w leczeniu. O ile przez wiele lat podstawowym leczeniem był doustnie podawany melfalan i kortykosteroidy, pierwszą znaczącą zmianę spowodowało wprowadzenie melfalanu w megadawkach wspartego przeszczepianiem własnych komórek krwiotwórczych. Następnie wprowadzono tzw. leki immunomodulujące, najpierw talidomid, a następnie lenalidomid i pierwszy lek przeciwnowotworowy z grupy inhibitorów proteosomu: bortezomib. Skojarzenie tych metod spowodowało niemal podwojenie przeżycia. Ten postęp trwa i w fazie badań klinicznych są kolejne leki z grupy tzw. terapii celowanych. Szpiczak staje się chorobą coraz bardziej przewlekłą. Jego wyleczenie jest jednak możliwe tylko w nielicznych przypadkach, w których można wykonać przeszczepienie szpiku od zdrowego dawcy.

W169

Postępowanie u chorych na chłoniaki z towarzyszącym zakażeniem HBV lub HCV

K. Warzocha

Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie;
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Chorzy z chłoniakami i towarzyszącą infekcją HBV lub HCV stanowią dla klinicysty problem polegający na wzajemnych zależnościach infekcji wirusowej, chłoniaka i leczenia przeciwnowotworowego. Chorych z infekcją HCV należy przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego ocenić kompleksowo wirusologicznie. Jeśli nie stwierdza się wskazań do leczenia przeciwwirusowego, leczenie przeciwhłoniakowe należy przeprowadzić tak, jak u osób bez tej infekcji. Ryzyko konsekwencji groźnych dla życia reaktywacji HCV i zapalenia wątroby jest na tyle znikome, że nie powinno wpływać na decyzje o leczeniu przeciwnowotworowym. W przypadku chłoniaków indolentnych warto podjąć próbę leczenia interferonem z ribawiryną, gdyż skuteczność eradykacji HCV koreluje z szansą uzyskania remisji chłoniaka. W przeciwieństwie do HCV, przebyta lub przewlekła infekcja HBV stanowi czynnik ryzyka reaktywacji i związanej z nią śmiertelności u chorych leczonych z powodu chłoniaka. Profilaktyka przeciwwirusowa lamiwudyną powinna być rozważana rutynowo, a czas jej trwania obejmuje od 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii do 6 miesięcy po jej zakończeniu. U chorych bez wcześniejszego kontaktu z HBV należy rutynowo zalecać czynną immunizację przed rozpoczęciem leczenia, o ile wcześniej nie zostali poddani szczepieniom.

W170

Chirurgiczne leczenie raka żołądka

T. Popiela

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Rak żołądka, w skali całego świata, należy do najważniejszych problemów ochrony zdrowia. Pomimo malejącego trendu zachorowalności, postępów w zapobieganiu i leczeniu tej choroby, rak żołądka to nadal jeden z najczęściej występujący nowotwór złośliwych u ludzi. Równocześnie rak żołądka to druga co do częstości przyczyna zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe. W Polsce z powyższych powodów, w naukach medycznych, problematyka dotycząca raka żołądka należy do jednych z najważniejszych tematów badań zarówno w zakresie nauk podstawowych, jak i klinicznych. Bardzo charakterystyczny z punktu widzenia epidemiologii raka żołądka jest fakt, iż współczynniki zachorowalności różnią się znacznie w zależności od regionów geograficznych świata. W przeciwieństwie do krajów wschodniej Azji rak żołądka jest stosunkowo rzadko występującym nowotworem w Ameryce Północnej. Jednak również tam należy on do częstych przyczyn zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi. Co jest również charakterystyczne i istotne dla tego schorzenia to fakt, iż pomimo spadku zachorowalności w okresie ostatnich 20–30 lat, poza Japonią i Koreą Płd. nie obserwuje się istotnej poprawy wyników leczenia tej choroby. Powszechnie uważa się, że niewielkiego stopnia poprawa związana jest m.in. z osiągnięciami postępowania okołoperacyjnego, a w mniejszym stopniu z wprowadzeniem nowych metod leczenia. Wśród doniesień z ośrodków innych, niż z Japonii i Korei Płd. w tym Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, całkowite wskaźniki przeżyć 5-letnich u chorych na raka żołądka po wykonaniu resekcji żołądka najczęściej wahają się pomiędzy 20% a 40%. Przewodnym zamiarem autora jest synteza wiedzy na temat chirurgicznego leczenia raka żołądka oparta na dowodach naukowych (EBM) z uwzględnieniem badań własnych prowadzonych w ramach projektu pt. „Polskie Badania nad Rakiem Żołądka”.

Zabiegi z zakresu małej inwazyjnej chirurgii, czyli endoskopowe i laparoskopowe resekcje stają się coraz częściej wykonywanymi procedurami ale dotyczy to jedynie Japonii i Korei Płd., gdzie odsetek chorych z rozpoznaniem raka wczesnym żołądka wynosi ponad 50%. Z perspektywy Europy i obu Ameryk najczęściej wykonywanym zabiegiem chirurgicznym u chorych na raka żołądka pozostaje otwarta resekcja żołądka. Od ponad dwóch dekad w literaturze fachowej i podczas międzynarodowych kongresów naukowych trwała nieprzerwana dyskusja dotycząca takich aspektów chirurgicznego leczenia raka żołądka jak: 1. zakres resekcji (rutynowe wykonywanie całkowitej *versus* subtotalna resekcja żołądka); 2. zakres limfadenektomi (limfadenektomia D1 *versus* D2 *versus* D2+); 3. usuwanie śledziony (rutynowa splenektomia

versus resekcja bez splenektomii); 4. taktyka postępowania w przypadkach raka połączenia przełykowo-żołądkowego (dostęp chirurgiczny przez klatkę piersiową versus przezrozworowa resekcja przełyku).

Wyniki randomizowanych badań klinicznych z ostatnich lat w tym opublikowanych wyników Polskich Badań nad Rakiem Żołądka prawdopodobnie spowodowały koniec dyskusji dotyczących wspomnianych powyżej dyskusji. Zwłaszcza wyniki randomizowanych badań klinicznych nad zakresem wycięcia węzłów chłonnych (w tym włoskie, japońskie i polskie) prowadzą do wniosków, że najbardziej skuteczną taktyką w otwartej resekcji u chorych na raka żołądka jest: 1) rutynowe wykonywanie limfadenektomii D2, nie zaleca się wykonywania limfadenektomii D2+ ani D1; 2) wykonywanie subtotalnej resekcji żołądka zamiast totalnej resekcji żołądka u chorych z guzem zlokalizowanym w obwodowej części żołądka niezależnie od typu histologicznego; 3. brak wskazań do rutynowego wykonywania splenektomii poza przypadkami bezpośredniego nacieku guza nowotworowego w obrębie wnęki śledziony; 4. wykonywanie resekcji raka połączenia przełykowo-żołądkowego typu II i III z dostępem przez laparotomię i przezrozworową resekcją przełyku.

W171

Czynniki predykcyjne w raku wczesnym i zaawansowanym żołądka

A. Nasierowska-Guttmejer¹, P. Majewski²

¹Zakład Patomorfologii CSK MSW w Warszawie, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach; ²Katedra Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poszukiwanie nowych strategii leczenia przez klinicystów, jak miejscowe leczenie endoskopowe, leczenie przedoperacyjne w przypadkach resekcyjnych zaawansowanych miejscowo, ulepszanie technik operacyjnych oraz terapia celowana molekularnie są wyzwaniem dla patologów do oceny czynników predykcyjnych. Zaliczane są do nich cechy makroskopowe i mikroskopowe guza oraz biomarkery badane metodami immunohistochemiczną i molekularnymi. Spośród wszystkich ocenianych czynników najistotniejszy jest stopień zaawansowania nowotworu, gdyż on determinuje wybór metody terapii chorych na raka żołądka.

Celem niniejszej prezentacji jest przedstawienie czynników predykcyjnych w rakach leczonych endoskopowo metodą polipektomii/mukozektomii lub przez wycięcie podśluzówkowe lub operacyjnie pod postacią częściowej lub całkowitej resekcji żołądka wraz z węzłami chłonnymi oraz w przypadkach nieoperacyjnych i nieresekcyjnych lub leczonych nieradykalnie, traktowanych jako paliatywne, wymagające chemio- i/lub radioterapii.

Wczesny rak żołądka rozpoznawany jest w przypadkach, gdy naciek nowotworowy ograniczony jest do błony śluzowej i/lub podśluzowej niezależnie od stanu węzłów chłonnych. Wiąże się on z bardzo dobrym rokowaniem, ponad 90% przypadków przeżywa ponad 10 lat. W Polsce rak wczesny żołądka stanowi poniżej 10% zachorowań. Może on być leczony endoskopowo metodami oszczędzającymi typu polipektomii/mukozektomii lub przez wycięcie podśluzówkowe. Niestety w Polsce prawie we wszystkich przypadkach stosuje się leczenie operacyjne polegające na całkowitej resekcji żołądka wraz z węzłami chłonnymi. W krajach, w których dostępne są techniki endoskopowego wycięcia nowotworu, zwłaszcza w Japonii, ale także coraz częściej w krajach europejskich, szczególną uwagę zwraca się na ocenę cech makroskopowych badaniem endoskopowym i mikroskopowych w badaniu wycinka ze zmiany wczesnej. Nadrzędnym celem badania przed podjęciem decyzji o wyborze metody leczenia, endoskopowej i/lub operacyjnej jest określenie ryzyka powstania przerzutów do węzłów chłonnych określane na 8% przypadków i ocenę radykalności resekcji nowotworu. Tabela 1 przedstawia czynniki predykcyjne we wczesnym raku żołądka.

Tabela 1.

Czynniki predykcyjne we wczesnym raku żołądka	Endoskopowe wycięcie	Leczenie operacyjne
Typ makroskopowy	0-Ia	0-Ic, 0-III
Obecność owrzodzenia	Nie obecne	Obecne
Średnica guza	Do 3 cm	Powyżej 3 cm
Typ histologiczny WHO	Wysokozróżnicowany gruczołowy (G1), typ jelitowy wg Laurena	Niskozróżnicowany gruczołowy (G3), signet-ring cell carcinoma, typ rozlany wg Laurena
Głębokość inwazji, pT	Błona śluzowa, M1, M2	Błona śluzowa M3, błona podśluzowa
Inwazja naczyń	Nie obecna	Obecna
Immuno-histochemiczna ekspresja E-cadheryny	Brak utraty ekspresji lub nieznacznie zmniejszona	Utrata ekspresji

Rak żołądka zaawansowany miejscowo leczony operacyjnie. Czynniki prognostyczne i predykcyjne w tych przypadkach dzielą chorych na grupy w zależności od konieczności zastosowania lub odstąpienia od leczenia uzupełniającego pod postacią adiuwantowej chemio-radioterapii. Dlatego też tak ważna jest prawidłowa ocena materiału operacyjnego oraz współpraca z chirurgiem, warunkująca jakość badania histopatologicznego. Kluczowa jest ocena patomorfologiczna operacyjnie usuniętego żołądka wraz z guzem, która opiera się na badaniu makro- i mikroskopowym.

Istotne dla oceny patomorfologicznej są dane kliniczne: umiejscowienie i typ endoskopowy guza, wynik badania histopatologicznego z pobranego wcześniej wycinka oraz informacje na temat neoadiuwantowej chemio-radioterapii. Również kluczową sprawą jest sposób zabezpieczenia i utrwalenia materiału operacyjnego. Obowiązkowo należy przeciąć żołądek wzdłuż krzywizny większej w terenie ściany przedniej, rozpiąć na płytce korkowej lub innej oraz utrwalić w 10% buforowanej formalinie. Przydatne klinicznie czynniki predykcyjne zawarte są w Tabeli 2.

Tabela 2.

1. Głębokość naciekania ściany żołądka według klasyfikacji pTNM UICC/AJCC,
2. Naciekanie surowicówki pT4, niezależny czynnik prognostyczny, wiążący się z przeżyciem 5-letnim poniżej 50%,
3. Margines chirurgiczny proksymalny i dystalny, całkowita makro- i mikroskopowa resekcyjność guza, R0, jest istotnym czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym, jak również oceną jakości leczenia operacyjnego. Przypadki R1 lub R2 traktowane są jako leczone nieradykalnie.
4. Typ histologiczny guza oceniany według klasyfikacji WHO i Laurena, typ rozlany jest cechą o złym rokowaniu, wiążącą się z rozległym śródściennym naciekiem raka i trudnym do oceny makroskopowo marginesie. Dlatego, aby uzyskać resekcyjność R0, niekiedy w tych przypadkach wykonywane są badania śródoperacyjne. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia w interpretacji badania histopatologicznego z preparatu mrożonego w przypadku możliwości nie wykrycia małych i rozproszonych gniazd raka typu rozlanego.
5. Liczba i stan regionalnych węzłów chłonnych są istotnymi czynnikami rokowniczymi i predykcyjnymi. 5-letnie przeżycie radykalnie zmniejsza się wraz ze wzrostem liczby węzłów chłonnych z przerzutami wynosząc 46% w przypadku zajętych od 1 do 6 węzłów chłonnych i 30% w przypadku od 7 do 15 węzłów chłonnych z przerzutami. Minimalna liczba 15 węzłów chłonnych w preparacie operacyjnym jest jakością oceny wykonanej operacji.

Rak żołądka wymagający adiuwantowej chemio-radioterapii. Rozpoznanie histopatologiczne nowotworu w tych przypadkach ustalane jest na podstawie oceny materiału operacyjnego lub oceny klinicznej, endoskopowej, badań obrazowych i wycinka pobranego w czasie badania endoskopowego. Pierwszą wymienioną grupę stanowią przypadki leczone chirurgicznie, ale w sposób nieradykalny, R1 lub R2, lub gdy brak jest podanych przez patologa marginesów chirurgicznych w materiale operacyjnym oraz w przypadkach zbadania zbyt małej liczby węzłów chłonnych zweryfikowanych w materiale operacyjnym. Drugą grupę stanowią chorzy z nieoperacyjnym i nieresekcyjnym rakiem żołądka wymagający leczenia paliatywnego. Rokowanie wymienionej grupy chorych, mimo stosowania chemio-radioterapii, pozostaje jednak nadal niepomyślne, a mediana przeżycia wynosi 11 miesięcy. Nadzieję budzi u części chorych z nieresekcyjnym zaawansowanym rakiem żołądka z przerzutami terapia celowana trastuzumabem (Herceptin), przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym na zewnątrzkomór-

kową domenę receptora HER2 z klasyczną chemioterapią. Badanie kliniczne 3 fazy ToGA trial (2009 ASCO) wykazały wzrost mediany przeżycia chorych do 16 miesięcy. Receptor HER2 należy do rodziny ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu. Amplifikacja genu *HER2* wiąże się z nadekspresją białka HER2. HER2 jest przezbłonowym receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej, zaangażowanym w przewodzenie sygnałów prowadzących do indukcji wzrost i różnicowania komórek. Trastuzumab ma zdolność do specyficznego wiązania się z domeną IV pozakomórkowej części białka HER2. Blokując receptor, hamuje nadmierną proliferację komórek, które wykazują jego nadekspresję. Receptor HER2 jest czynnikiem predykcyjnym w odniesieniu do leczenia trastuzumabem raka żołądka. Nadekspresja receptora HER2 stwierdzana jest w 13 do 23% wszystkich przypadków raka żołądka, w 16 do 34% raków typu jelitowego według Laurena i w 24 do 34% przypadków zmian usytuowanych w połączeniu przełykowo-żołądkowym. Ocena statusu receptora HER2 jest domeną patomorfologa. Przy ocenie statusu receptora HER2 w raku żołądka najpierw powinna być zastosowana metoda immunohistochemiczna. Jeśli wynik tego badania jest niejednoznaczny (2+), to powinna zostać wykonana ocena amplifikacji genu *HER2* metodą hybrydyzacji *in situ* (ISH). Istotą oceny amplifikacji jest oznaczenie wskaźnika, czyli stosunku liczby kopii genu *HER2* do liczby centromerów chromosomu 17, na którym ten gen jest położony. Ekspresja immunohistochemiczna białka HER2 (3+) i wskaźnik ISH >2,0 z ekspresją HER2 określoną na 2+ lub 3+ świadczą o obecności amplifikacji genu *HER2*, która jest czynnikiem predykcyjnym terapii trastuzumabem chorych na raka żołądka. Ocena czynników predykcyjnych metodami immunohistochemicznymi i molekularnymi będących podstawą do zastosowania drogiej terapii celowanej, wymaga doświadczenia osób wykonujących badania. Bardzo ważna jest także walidacja i kontrola jakości stosowanych metod. Zgodnie z zaleceniami światowymi powinien być prowadzony rejestr zakładów/pracowni histopatologicznych dokonujących oceny HER2, walidacja warunków pracy i stosowanych metod badawczych IHC i *in situ* hybrydyzacji oraz kontrola jakości wykonywanych badań.

Podsumowanie. Rak żołądka rozpoznawany jest w Polsce w postaciach zaawansowanych i często nieresekcyjnych wymagających stosowania chemio-radioterapii. Dlatego więc, aby poprawić przeżycie i jakość życia chorych oczekiwane jest dalsze pogłębienie współpracy między patomorfologami i gastroenterologami w zakresie wykrywania dobrze rokujących wczesnych postaci raka wczesnego, między patomorfologami i chirurgami onkologicznymi celem poprawy jakości leczenia i oceny mikroskopowej materiału operacyjnego oraz między patomorfologami, biologami molekularnymi i onkologami klinicznymi przy wyborze metod chemio-radioterapii opartych na czynnikach predykcyjnych.

W172

Czy celowe jest indukcyjne leczenie chorych na raka żołądka?

J. Wydmański

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Rak żołądka (RŻ) jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. W Polsce, w 2009 roku zarejestrowano 5 164 przypadków zachorowań i 5 331 przypadków zgonów na ten nowotwór. Najczęściej rak żołądka jest rozpoznawany w stadium zaawansowanym i jedynie 36–50% chorych kwalifikuje się do leczenia radykalnego.

Standardem leczenia chorych na raka żołądka jest operacja skojarzona z pooperacyjną radiochemioterapią (z wyjątkiem wczesnego zaawansowania). Współczesne badania z zakresu biologii i radiobiologii nowotworów dostarczyły racjonalnych przesłanek dla podjęcia badań nad przedoperacyjnymi metodami leczenia. Warunki tlenowe w obrębie guza nowotworowego mają decydujący wpływ na jego promienio- i chemiowrażliwość. Chirurgia narusza status tkankowej euoksji i może wywoływać trwałe niedotlenowania w obszarze pooperacyjnym i w otaczającym mikrośrodowisku. W tej sytuacji nawet nieznaczna hipoksja zwiększa 2–3 krotnie promieniooporność przetrwałych, anoksycznych mikroognisk raka. Powyższe przesłanki skłaniają do sformułowania hipotezy, że neoadiuwantowa terapia przedoperacyjna może okazać się bardziej skuteczna, niż pooperacyjna, przy zachowaniu takiej samej intensywności leczenia. Analizie poddano wyniki randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność przedoperacyjnej chemioterapii, radioterapii lub radiochemioterapii w porównaniu do leczenia standardowego. Przedstawione wyniki nie są rozstrzygające, ale wskazują na poprawę resekcyjności RŻ, zwiększenie częstości resekcji R0, obniżenie częstości wznów miejscowych i poprawę przeżycia wieloletniego po leczeniu przedoperacyjnym.

Jednak konieczne są dalsze badania dotyczące skuteczności leczenia neoadiuwantowego, a w szczególności przedoperacyjnej radiochemioterapii.

W173

Pooperacyjne leczenie chorych na raka żołądka

M. Welnicka-Jaskiewicz

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gruzołowy rak żołądka stanowił do niedawna drugi co do częstości występowania nowotwór złośliwy na świecie. W ostatnim półwieczu zaobserwowano, szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych, znaczący spadek zachorowalności na ten nowotwór, ale prawie wyłącznie w od-

niesieniu do typu jelitowego wg klasyfikacji Laurena i lokalizacji w dystalnej części żołądka. Niepokojąca natomiast jest tendencja dość gwałtownego wzrostu zachorowań na raka gruczołowego okolicy wpustu i połączenia żołądkowo-przełykowego. Nowotwory o tej lokalizacji częściej dotyczą młodych i wiążą się z gorszym rokowaniem. Pomimo postępu dokonującego się w onkologii wyniki leczenia raka żołądka są niezadowolające. Leczeniem zasadniczym jest zabieg chirurgiczny, ale ponad połowa chorych, ze względu na znaczne miejscowe zaawansowanie choroby lub obecność przerzutów odległych, nie kwalifikuje się do tej formy leczenia. Niestety, nawet u chorych z ograniczoną postacią raka zakwalifikowanych do radykalnego zabiegu operacyjnego, 5-letnie przeżycia wahają się od 15 do 30%. W celu poprawy tych niekorzystnych wyników podjęto w ostatnim czasie wiele badań klinicznych dotyczących leczenia okołoperacyjnego i uzupełniającego, które obejmowały zarówno radioterapię, jak i leczenie systemowe lub skojarzenie obu tych metod. Wyniki dwóch z nich (MAGIC i Intergroup 0116), w których zastosowano leczenie skojarzone obejmujące okołoperacyjną chemioterapię i pooperacyjną uzupełniającą radiochemioterapię, miały największy wpływ na standardy postępowania. W badaniu MAGIC chorzy na operacyjną postać raka żołądka byli losowo przydzielani do leczenia z udziałem chemioterapii okołoperacyjnej według schematu ECF (epirubicyna, cisplatyna i 5-fluorouracyl) lub postępowania wyłącznie chirurgicznego. Chemioterapia obejmowała podanie trzech kursów przed- i po operacji. Odsetek 5-letnich przeżyć był znamienne wyższy wśród chorych otrzymujących okołoperacyjną chemioterapię (36% vs 23%, $p=0,009$), pomimo, że kompletne leczenie systemowe otrzymało tylko 41% chorych. Za największe ograniczenie badania uznano niewykonywanie laparoskopii diagnostycznej przed rozpoczęciem leczenia. Pozwoliłaby ona uniknąć laparotomii u części chorych z uogólnioną chorobą.

W leczeniu uzupełniającym największe znaczenie kliniczne mają wyniki badania z zastosowaniem pooperacyjnej radioterapii skojarzonej z chemioterapią (*Intergroup 0116*). W ramieniu badanym chorzy otrzymywali jeden cykl chemioterapii (5-fluorouracyl i leukoworyna) poprzedzający napromienianie, następnie dwa zmodyfikowane cykle w trakcie radioterapii i po zakończeniu napromieniania. Odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych (OS) u chorych leczonych w sposób skojarzony w porównaniu z grupą kontrolną wynosił odpowiednio 50% i 41% ($p < 0,005$), a przeżyć wolnych od nawrotu choroby (DFS) 48% i 31% ($p < 0,01$). Również mediana czasu przeżycia, przy 5-letniej medianie obserwacji była korzystniejsza dla chorych leczonych w sposób skojarzony i wynosiła odpowiednio 36 i 27 miesięcy. Z powodu znacznej toksyczności jedynie 64% chorych ukończyło zaplanowaną terapię. Jednym z poważniejszych zarzutów dotyczących badania był fakt, że sam zabieg operacyjny nie

stanowił przedmiotu badania i chorzy byli randomizowani dopiero po leczeniu chirurgicznym, a zalecaną procedurę operacji typu D2 wykonano jedynie u 10% chorych.

Wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy potwierdziły, że również samodzielna pooperacyjna chemioterapia znacznie wydłuża czas przeżycia chorych w porównaniu z wyłącznym leczeniem chirurgicznym, szczególnie w świetle opublikowanych w tym roku wyników badania CLASSIC. W badaniu tym, przeprowadzonym na azjatyckiej populacji, wykazano, że 3-letnie przeżycia wolne od wznowy u chorych otrzymujących uzupełniającą chemioterapię w porównaniu z chorymi wyłącznie operowanymi wynoszą odpowiednio 74 i 59%.

W celu ustalenia optymalnych standardów postępowania u chorych na raka żołądka konieczne są dalsze perspektywne badania kliniczne.

W174

Miejsce terapii żywieniowej w leczeniu raka żołądka

S. Kłęk

Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny im. Stanleya Dudricka w Skawinie

Rak żołądka w dalszym ciągu stanowi bardzo poważnym problem terapeutyczny współczesnej onkologii. Schorzeniu temu w bardzo dużym stopniu towarzyszy niedożywienie, zdaniem różnych autorów odsetek chorych niedożywionych może osiągnąć nawet 70%. Leczenie żywieniowe musi stanowić podstawową część interwencji medycznej podczas każdego etapu leczenia. W czasie leczenia chirurgicznego żywienie dojelitowe (leczenie z wyboru) lub pozajelitowe (w przypadku, gdy dojelitowe jest niemożliwe) powinno być zastosowane w okresie pooperacyjnym w każdym przypadku zabiegu resekcyjnego, ponieważ pacjent nie będzie w stanie przyjmować właściwej ilości pokarmu drogą dostną przez okres 7 dni, a także u wszystkich chorych z dużym ryzykiem żywieniowym w okresie przedoperacyjnym (pozwala to na redukcję powikłań o ponad 20%). W czasie chemio- i radioterapii należy prowadzić poradnictwo żywieniowe i ewentualnie podawać doustne suplementy pokarmowe celu zwiększenia ilości przyjmowanego pokarmu oraz zapobieganiu związanej z leczeniem utracie masy ciała. Takie postępowanie może niekiedy zapobiec przerwaniu leczenia, zwłaszcza u chorych poddawanych radioterapii z powodu nowotworów przewodu pokarmowego. Żywienie poza- i dojelitowe stanowi również ważną część opieki paliatywnej pacjentów raka żołądka — należy je prowadzić dopóty, dopóki chory wyraża na nie zgodę i dopóki nie rozpoczęła się jeszcze faza umierania.

W175

Rola chirurga

W. ZegarSKI

Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Chirurg podejmuje decyzje terapeutyczne i planuje leczenie chorego z rakiem jelita grubego. W wykładzie przedstawiono możliwości diagnostyczne ułatwiające podjęcie właściwych decyzji w przypadku leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Omówiono przydatność rutynowo stosowanych badań obrazowych oraz wykorzystanie techniki PET-CT w wybranych szczególnie trudnych przypadkach klinicznych. Dokonano prezentacji stanu wiedzy na temat leczenia chorych z obecnością przerzutów nowotworowych w innych narządach. Przedstawiono różne koncepcje zastosowania elementów uwzględniających skojarzone leczenie raka jelita grubego. Zwrócono uwagę na możliwość zastosowania endoskopowego protezowania guzów powodujących niedrożność jelita grubego, co pozwala na uniknięcie często niepotrzebnego narażenia chorego na zabieg operacyjny. Przedmiotem prezentacji jest również możliwość wykorzystania radioterapii u chorych z rakiem odbytnicy bardzo obciążonych innymi chorobami, u których leczenie operacyjne jest bardzo ryzykowne. Przedstawiono zasady kwalifikacji chorych do różnych zabiegów operacyjnych, radykalnych, a także paliatywnych uwzględniających zaawansowanie i stan ogólny chorych.

W wykładzie zwrócono również uwagę na stale zwiększającą się liczbę chorych w wieku geriatrycznym, tj. >65 roku życia, którzy trafiają do leczenia z zaawansowanymi nowotworami jelita grubego, a także poważnymi obciążeniami internistycznymi. Decyzje terapeutyczne stają się u tych osób bardzo trudne, ponieważ często leczenie operacyjne jest przeciwwskazane, a elementy leczenia skojarzonego również nie zawsze mogą być wykorzystane.

W176

Skojarzone leczenie zaawansowanego raka jelita grubego: rola radioterapeuty

K. Bujko

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

Radioterapia chorych na miejscowo nieresekcyjnego raka odbytnicy. Miejscowo nieresekcyjny rak rozpoznawany jest wtedy, gdy badania obrazowe i badanie kliniczne wskazują na duże ryzyko dodatniego marginesu cięcia chirurgicznego lub na brak możliwości resekcji guza. Najczęściej jest to rak nieruchomy w badaniu *per rectum*, a badanie MR lub KT miednicy wskazuje na naciekanie powięzi mezorektum lub przyleganie do lub naciekanie

narządów sąsiednich. Rozpoznanie nieresekcyjnego raka odbytnicy bez przerzutów odległych dotyczy około 10% chorych z rakiem odbytnicy. Decyzja o postępowaniu u chorych z tym typem raka powinna zapadać na wielodyscyplinarnych posiedzeniach klinicznych. Podejmowana jest wówczas decyzja o konieczności zastosowania przedoperacyjnej chemioradioterapii oraz planowany jest zakres resekcji guza — powinien obejmować on resekcję *en bloc* narządów pierwotnie zajętych przez raka. Standardowym postępowaniem w tej grupie chorych jest chemioradioterapia przedoperacyjna z 6–8 tygodniową przerwą do operacji. Wstępne leczenie ma na celu uzyskanie zmniejszenia się guza i wyjąłowania mikronacieków raka na jego obwodzie, co umożliwi resekcję radykalną u około 70% chorych. Stosowane jest napromienianie dawką 50,0–50,4 Gy podawaną we frakcjach po 1,8 Gy lub 2,0 Gy jednocześnie z FU modulowanym folinianem wapniowym lub z samą kapecytabiną. W celu zwiększenia regresji guza, niektórzy autorzy zalecają dodanie oksaliplatyny; większa skuteczność takiego postępowania nie została potwierdzona. Obiecujące, choć nadal eksperymentalne, jest napromienianie 5x5 Gy oraz chemioterapia podawana osobno w trakcie przerwy do operacji. Schemat ten jest obecnie testowany w ramach ogólnopolskiego, wieloośrodkowego badania klinicznego z randomizacją. U chorych z obciążeniami internistycznymi uniemożliwiającymi podawanie chemioterapii, należy zastosować napromienianie pięcioma frakcjami po 5 Gy 8–10 tygodni przed operacją.

Radioterapia na okolicę miednicy u chorych na objawowego raka odbytnicy z synchronicznymi, neresekcyjnymi przerzutami odległymi. U chorych na objawowego raka odbytnicy z synchronicznymi, neresekcyjnymi przerzutami odległymi, zazwyczaj przed leczeniem chemicznym wyłaniana jest stomia lub guz pierwotny jest resekowany. Jednakże, stomia może obniżyć jakość życia, a powikłania pooperacyjne powodować odroczenie leczenia zasadniczego jakim jest chemioterapia. Z tych powodów, w Centrum Onkologii w Warszawie przeprowadzono prospektywne badanie obserwacyjne mające odpowiedzieć na pytanie, czy paliatywna radioterapia na okolicę ogniska pierwotnego może zastąpić leczenie chirurgiczne? Do badania zakwalifikowano 40 chorych, którzy spełniali następujące kryteria: rak odbytnicy powodujący objawy kliniczne, najczęściej przez zwężenie światła jelita oraz nieresekcyjne przerzuty odległe, nawet gdyby neoadiuwantowa chemioterapia była zastosowana. Podawano napromienianie na okolicę guza miednicy frakcjami po 5 Gy w czasie kolejny 5 dni. Po tygodniu podawano wielolekową chemioterapię z oksaliplatyną. W całym okresie obserwacji (mediana 19 miesięcy) całkowite lub znaczne ustąpienie objawów ze strony guza pierwotnego obserwowano u 50% chorych. Ratująca chirurgia z powodu narastania klinicznych objawów spowodowanych przez progresję ogniska pierwotnego była konieczna u 20%

chorych. Wyniki te wskazują na możliwość odstąpienia od wstępnej paliatywnej chirurgii u chorych na raka odbytnicy z nieresekcyjnymi przerzutami.

W177

Skojarzone leczenie zaawansowanego raka jelita grubego. Rola onkologa klinicznego

P. Potemski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Leczenie systemowe pełni zasadniczą rolę u chorych z zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem jelita grubego, wpływając na istotne wydłużenie czasu przeżycia chorych, jednak stosowane samodzielnie nie może doprowadzić do wyleczenia, a mediana czasu przeżycia chorych wynosi obecnie 20–24 mies. Najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych raka jelita grubego jest wątroba — zajęcie tego narządu stwierdzone jest w chwili rozpoznania u około 20–15% chorych, z podobną częstością występują przerzuty metachroniczne. Radykalne leczenie chirurgiczne przerzutów do wątroby pozwala na osiągnięcie u około 40–50% operowanych osób przeżyć 5-letnich, jednak możliwe jest tylko u niektórych chorych. Systemowe leczenie indukcyjne zastosowane u osób z przerzutami wyjściowo nieoperacyjnymi może doprowadzić do stanu, w którym wykonanie resekcji będzie możliwe. Dzięki takiemu postępowaniu częstość resekcji R0 u chorych z pierwotnie nieoperacyjnymi przerzutami ograniczonymi do wątroby wynosi 30–40%, a postępowanie takie jest uznawane za standardowe — systemowe leczenie indukcyjnie nie powinno jednak trwać dłużej niż 12 tyg. U chorych z przerzutami pierwotnie operacyjnymi rola leczenia systemowego nie jest dostatecznie zdefiniowana. Skuteczność chemioterapii adiuwantowej w III stopniu zaawansowania skłania do ekstrapolowania tych danych także na grupę chorych z IV stopniem zaawansowania poddanych radykalnemu zabiegowi operacyjnemu. Łączna analiza 2 przeprowadzonych na niezbyt dużych grupach chorych prospektywnych badań z grupą kontrolną, w których po metastazektomii porównano chemioterapię fluorouracylem z folinianem wapniowym do obserwacji wskazuje na wyraźną, jednak niezamienną tendencję do poprawy rokowania po zastosowaniu leczenia pooperacyjnego (mediana czasu przeżycia wolnego od choroby 28 vs 19 mies., $p=0,058$, a całkowitego 62 vs 47 mies., $p=0,095$). Analizy retrospektywne wskazują, że chemioterapia po metastazektomii może poprawiać rokowanie przede wszystkim u chorych z przerzutami synchronicznymi, a preferowane powinny być schematy zawierające oksaliplatynę. Zastosowanie chemioterapii neoadiuwantowej u chorych z przerzutami operacyjnymi jest natomiast postępowaniem kontrowersyjnym. W prospektywnym badaniu wykazano wyraźną tendencję w kierunku wydłużenia czasu wolnego

od progresji (mediana 18,7 vs 11,7 mies., $p=0,058$) dzięki zastosowaniu chemioterapii neoadiuwantowej skojarzonej z pooperacyjną (6 kursów przed zabiegiem i 6 po nim), ale chorzy w grupie kontrolnej nie byli w ogóle leczeni uzupełniająco po metastazektomii, a czas przeżycia całkowitego nie różnił się. W trakcie chemioterapii neoadiuwantowej u części chorych z pierwotnie operacyjnymi przerzutami może wystąpić progresja nowotworu, a samo leczenie może niekorzystnie wpływać na czynność prawidłowego miąższu wątroby utrudniając wykonanie rozległych resekcji. Z drugiej strony, u osób, u których nie wykonano jednocześnie resekcji guza pierwotnego i metastazektomii, stosowana przez kilka tygodni chemioterapia poprzedzająca drugi zabieg pomimo wszystko może być racjonalnym wyborem.

W178

Autoprzeszczep tkanki tłuszczowej i komórek ADSC (Adipose Derived Stem Cells): nowe możliwości chirurgii rekonstrukcyjnej piersi

S. Mazur, Z. Pojda, E. Machaj, A. Kurzyk, E. Kawka, T. Majewski, K. Czerniawski, E. Towpik

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej,
Zakład Inżynierii Komórkowej Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Historia autoprzeszczepu tkanki tłuszczowej liczona jest w dziesiątkach lat. Już w 1883 r. Vincenz Czerny wykorzystał tkankę tłuszczową do próby odtworzenia piersi. Przeszczepy te wykonuje się w operacjach estetycznych, ortopedycznych, neurochirurgicznych i innych, celem odnowy tkanek. W ostatnich latach notuje się wzrost zainteresowania nowymi metodami wykorzystywania tkanki tłuszczowej dla celów regeneracyjnych. Szczególną uwagę zwrócono na powiązanie przeszczepów komórek tłuszczowych z natychmiastowym przeszczepieniem komórek macierzystych rezydujących w tkance tłuszczowej.

Przeszczep autogenny komórek macierzystych w znaczący sposób intensyfikuje akceptację przeszczepionej tkanki tłuszczowej. W przypadku użycia tej metody u chorych leczonych z powodu raka piersi istotne są wnioski dotyczące bezpieczeństwa onkologicznego. Dotychczasowe badania wieloośrodkowe nie wykazują, aby przeszczep komórek ADSC miał zwiększać ryzyko wznowy bądź rozsiewu choroby nowotworowej. W większości ośrodków zajmujących się przeszczepami tkanki tłuszczowej celem wzbogacenia ich komórkami macierzystymi wykorzystuje się komercyjne separatory. Są to drogie urządzenia, a koszt jednego zestawu enzymów do separacji to ok. 2000 euro.

W Centrum Onkologii w Warszawie opracowano własną metodę pozyskiwania autogennyh komórek macierzystych z tkanki tłuszczowej. Komórki rezydujące w tłuszczu izolowane są metodą trawienia enzymatycznego oraz sepa-

racji w gradiencie gęstości. Przygotowane do przeszczepu komórki macierzyste dostarczane są po ok. 4 godzinach od pobrania tkanki tłuszczowej ze stosownym certyfikatem określającym ilość komórek do przeszczepu, jak również z określoną żywotnością komórek.

Pozwoliło to na wdrożenie przeszczepiania autologicznych komórek macierzystych wraz z lipotransferem w celu regeneracji tkanek po leczeniu oszczędzającym, mastektomii i radioterapii oraz do korekcji wyników estetycznych wcześniejszych rekonstrukcji piersi zarówno tkankami własnymi, jak i implantami. Takie postępowanie zostało zastosowane w ponad 60 przypadkach.

W sytuacji przeszczepiania autologicznej tkanki tłuszczowej bez dodatku komórek macierzystych obserwowana była znaczna resorpcja przeszczepionego tłuszczu oraz częste lokalne przejściowe odczyny zapalne manifestujące się zaczerwienieniem i podwyższeniem temperatury powłok ciała.

Od czasu, gdy do przeszczepionej tkanki tłuszczowej dodawane były autologiczne komórki macierzyste objawy te nie były praktycznie obserwowane. Poza faktem znikomej resorpcji przeszczepionej tkanki tłuszczowej bardzo interesującym i ważnym faktem jest to, że przeszczepy wzbogacone komórkami macierzystymi w spektakularny sposób pozwalają na regenerację obszarów tkankowych poddanych wcześniejszej radioterapii. Obserwowano znaczącą poprawę elastyczności tkanki podskórnej, uruchomienie sztywnych, nieruchomych blizn oraz lepsze ukrwienie skóry z cofnięciem się przebarwień po przedniej radioterapii. U kilku chorych, u których uruchomiono sztywną bliznę okolicy pachowej będącą wynikiem napromieniania, stwierdzono zmniejszenie obrzęku limfatycznego ręki. Wyjaśnić to można tym, iż komórki macierzyste tkanki tłuszczowej posiadają szereg istotnych właściwości dla gojenia i przebudowy tkanek. Komórki te są zdolne do różnicowania się w różne rodzaje tkanek zależnie od bodźców ze strony otoczenia, w tym w komórki tłuszczowe. Mogą one również inicjować lokalne powstawanie naczyń krwionośnych. Przeszczepianie autologicznych komórek macierzystych pacjenta izolowanych z tkanki tłuszczowej powinno przeciwdziałać odczynom zapalnym w okolicy wszczepiania tkanki tłuszczowej, przeciwdziałać resorpcji tłuszczu, stymulować lokalną przebudowę uszkodzonych tkanek i indukować szybszy rozwój naczyń krwionośnych.

W179

Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwór — nowe wytyczne Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej

A. Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Po raz pierwszy zasady leczenia bólu związanego z nowotworem zostały opracowane i opublikowane przez Światową Organizację Zdrowia w 1986 roku (drabina analgetyczna WHO). Dokument ten oparty był na uzgodnionej opinii ekspertów, w tym czasie brakowało wystarczających dowodów klinicznych. Zalecenia European Association for Palliative Care (EAPC) ogłoszone w 2011 roku, opublikowane w *Lancet Oncology* 2012 zostały oparte na przeglądach systematycznych. Istotną nowością jest wskazanie przez EAPC silnych opioidów z wyboru oraz opioidów alternatywnych, a także określenie sposobu ustalania dawek leków. Tak więc, na podstawie przeprowadzonej analizy nie wskazano żadnych istotnych różnic pomiędzy morfiną, oksykodonom i hydromorfonem podawanymi drogą doustną. Każdy z tych opioidów może być zastosowany jako opioid z wyboru w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego. U pacjentów preferujących inną drogę podania alternatywnie można zastosować przeskórny fentanyl lub buprenorfina. Dodanie leków z grupy NLPZ lub paracetamolu do leków opioidowych może poprawić analgezę i mieć wpływ na obniżenie skutecznej dawki opioidu. Ze względu na rzadsze objawy niepożądane preferowany jest paracetamol. Na drugim szczeblu drabiny analgetycznej oprócz tramadolu i kodeiny można zastosować niskie dawki silnych opioidów. Ustalania dawki opioidów (miareczkowania) można dokonać za pomocą szybko i wolno uwalnianych form doustnych morfiny, oksykodonu lub hydromorfonu. W obu wypadkach miareczkowania leczenie powinno być uzupełnione szybko uwalnianymi formami leków opioidowych na żądanie. Podczas zamiany jednego opioidu na inny (rotacji) wymagana dawka ekwianalgetyczna powinna być zależna od sytuacji klinicznej, z powodu której dokonujemy zamiany. Jeśli rotacja jest dokonywana z powodu preferencji pacjenta, gdy analgeza jest wystarczająca, można się posłużyć opracowaną tabelą konwersji, gdy analgeza jest niewystarczająca lub występują objawy niepożądane — należy zacząć od niższych dawek leków opioidowych. W każdym przypadku dawkę leku należy miareczkować do uzyskania efektu klinicznego.

Zgodnie z zaleceniami EAPC ból przebijający (przejściowe zaostrzenie bólu podstawowego) może być skutecznie leczony zarówno doustnymi szybko działającymi opioidami, jak i krótkodziałającymi (podpoliczkowymi lub donosowymi) preparatami fentanylu. W niektórych przypadkach krótkodziałające preparaty fentanylu mogą być preferowane

w stosunku do doustnych opioidów o szybkim uwalnianiu z powodu ich szybszego początku działania. W bólu neuropatycznym, jeśli terapia opioidami jest niewystarczająca, zalecane jest dodanie amitriptyliny lub gabapentyny. U pacjentów z niewydolnością nerek zalecanymi opioidami są buprenorfina i fentanyl.

W180

Nowe możliwości optymalizacji leczenia opioidami

T. Dzierżanowski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie; Stowarzyszenie Hospicjum Łódzkie w Łodzi

Zasady leczenia bólu nowotworowego opublikowane w 1986 r. przez Światową Organizację Zdrowia, znane jako drabina analgetyczna WHO, stały się podwaliną nowoczesnej strategii leczenia bólu nowotworowego. Mimo, iż oparte jedynie na opinii ekspertów, ze względu na niewielką ilość dostępnych wówczas dowodów naukowych, pozwalały stosującym się do nich uzyskać skuteczną analgezę u 86% pacjentów.

Optymalizacja leczenia opioidami, jaka nastąpiła w ostatnich latach, polega głównie na weryfikacji i modyfikacji obowiązujących zaleceń uznanych towarzystw naukowych na podstawie EBM. Najbardziej aktualnymi zaleceniami są rekomendacje ESMO z 2011 r. oraz EAPC (European Association for Palliative Care) z 2012 r., oparte na przeglądach systematycznych dobrej jakości badań naukowych. Stanowią one kolejny krok w optymalizacji leczenia opioidami w odniesieniu do diagnostyki bólu, doboru opioidu i dawki, stosowania adiuwantów, zamiany opioidów, leczenia bólów przebijających, a także profilaktyki działań niepożądanych opioidów. Jako silne opioidy z wyboru zaleca się na równi doustne formy morfiny, oksykodonu i hydromorfonu oraz alternatywnie transdermalne formy fentanylu i buprenorfiny. Niewielki jest postęp w zakresie wprowadzania nowych leków przeciwbólowych (tapentadol).

Innym kierunkiem optymalizacji leczenia opioidami jest zapobieganie działaniom niepożądanym ze strony przewodu pokarmowego poprzez wprowadzanie leków złożonych z opioidu i antagonisty (oksykodon/nalokson) oraz leczenia przyczynowego antagonistami opioidowymi (metylonaltrekson). Stosowanie tych preparatów zalecono w rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z 2009 r. Optymalizacja skuteczności leczenia bólu polega na wprowadzeniu form szybko działających w leczeniu bólu przebijającego (przezśluzówkowe formy fentanylu).

W leczeniu bólu neuropatycznego zwraca się uwagę na stosowanie politerapii zawierającej opioid oraz lek przeciwdrgawkowy o udowodnionej skuteczności (gabapentyna, pregabalina) lub trójcykliczny lek przeciwdepresyjny.

W181

Powikłania krwotoczne u chorych otrzymujących antykoagulanty

J. Kłoczko

Klinika Hematologii z Pododdziałem Chorób Naczyń, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Występujące często w chorobie nowotworowej powikłania zakrzepowo-zatorowe stanowią istotne ryzyko przedwczesnej śmierci chorego. Śmiertelność spowodowaną tymi powikłaniami można zmniejszyć stosując profilaktykę i leczenie przeciwzakrzepowe. Leczenie antykoagulacyjne, przynosząc niewątpliwe korzyści, stanowi jednak ryzyko wystąpienia innego śmiertelnego powikłania — krwotoku. Dlatego też włączenie leczenia antykoagulacyjnego, jak i wybór optymalnej terapii wymaga indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowych i krwotocznych. Podstawę współczesnej profilaktyki i leczenia powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory stanowi stosowanie heparyn, zarówno niefrakcjonowanej (HNF) jak i drobnocząsteczkowych (HDCz) oraz — tylko w określonych sytuacjach — doustnych antykoagulantów — antagonistów wit. K. Występująca w trakcie podawania heparyn skłonność do siniaczenia i podbiegnięć krwawych w miejscach podskórnych wstrzyknięć leku nie wymaga z reguły interwencji. U chorych otrzymujących lecznicze dawki heparyn występują groźne krwawienia wewnętrzne. Ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych u chorych otrzymujących HNF w ciągłym wlewie dożylnym i u chorych, którym wstrzykuje się podskórnie lecznicze dawki HDCz, nie różni się istotnie. Znacznie większe ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia i zgonu spowodowanego krwawieniem występuje u chorych na nowotwory otrzymujących doustne antykoagulanty — pochodne dihydroksykumaryny, dlatego nie są one z reguły zalecane chorym z czynną chorobą nowotworową. Do najczęstszych i najpoważniejszych powikłań krwotocznych, występujących w czasie leczenia antykoagulantami, należą krwotoki z przewodu pokarmowego i układu moczowego, krwiaki zaotrzewnowe oraz krwawienia śródczaszkowe. Wymagają one natychmiastowego wdrożenia odpowiedniego postępowania przeciwkrwotocznego w warunkach szpitalnych. Podstawą postępowania jest odstawienie leku antykoagulacyjnego. Jeśli konieczna jest szybka neutralizacja przeciwzakrzepowego działania HNF, należy podać dożylnie siarczan protaminy w dawce 1 mg/100 j.m. heparyny (maksymalnie do 50 mg). Nie ma sprawdzonej metody zniesienia działania HDCz. Jeżeli została podana w ciągu ostatnich 8 godzin zaleca się stosowanie dożylnie siarczanu protaminy w dawce 1 mg/100 j.m. anty-Xa, przy braku poprawy można podać drugą dawkę 0,5 mg/100 j.m. anty-Xa. W przypadku ciężkiego krwawienia w trakcie przyjmowania doustnego antykoagulantu należy

podać wit. K w dawce 10 mg w powolnym wlewie dożylnym oraz przetaczać świeżo mrożone osocze (FFP) lub/i koncentrat czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (PCC). W krwawieniach zagrażających życiu wskazane może być podanie rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa). W celu wyrównania niedokrwistości należy przetoczyć koncentrat krwinek czerwonych (KKCz).

W182

Leczenie antykoagulacyjne w nowotworach

A. Undas

Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego i KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

Choroba nowotworowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Pacjenci z rozpoznaniem nowotworem złośliwym cechują się 7-krotnie większym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (*cancer-related venous thromboembolism* — CRVTE), które jest największe w pierwszych 6 miesiącach od rozpoznania, w obecności przerzutów odległych, w przypadku raka żołądka lub trzustki oraz w trakcie chemioterapii, a także u osób z wrodzoną trombofilią. Również anemia, leukocytoza oraz liczba płytek ponad 350 tysięcy w 1 ul także są czynnikami ryzyka wystąpienia CRVTE. CRVTE pogarsza rokowanie w chorobach nowotworowych, zwiększając ryzyko zgonu średnio 4 razy w porównaniu z chorymi bez CRVTE. Jednak, jak pokazują badania autopsyjne, ponad 40% przypadków jest rozpoznawanych u osób, które nie wykazywały wcześniej objawów CRVTE. Skuteczność profilaktyki przeciwzakrzepowej w chorobach nowotworowych nie budzi wątpliwości. W badaniu CLOT (*Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer*) wykazano, że dalteparyna jest skuteczniejsza niż antagoniści witaminy K, w nawracającej zakrzepicy żył głębokich (względne zmniejszenie ryzyka 49%) w ciągu 6 miesięcy obserwacji, co jednak wiązało się z wystąpieniem poważnych krwawień u, odpowiednio, 6% i 4% chorych. Niedawna meta-analiza 7 badań klinicznych potwierdziła większą redukcję ryzyka nawrotowej zakrzepicy w czasie stosowania w profilaktyce wtórnej heparyny drobnocząsteczkowej w porównaniu z warfaryną, ale pokazała podobną przeżywalność. Aktualne wytyczne nadal zalecają preferencyjnie stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w profilaktyce przeciwzakrzepowej w chorobie nowotworowej. Decyzja o włączeniu i czasie trwania profilaktyki przeciwkrzepliwej musi uwzględniać ryzyko krwawienia, które, jak się szacuje, jest nawet 4 razy większe w zaawansowanej chorobie nowotworowej, niż w populacji bez tej choroby. Ryzyko poważnych krwawień w czasie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej jest po-

dobnie do tego obserwowanego u chorych nowotworowych przyjmujących warfarynę, sięgając ok. 10–12% w ciągu roku. Leczenie ostrej fazy CRVTE jest takie same, jak u pozostałych pacjentów z zakrzepicą. Zaleca się stosowanie antykoagulacji po rozpoznaniu zakrzepicy żyłnej lub zatoru tętnicy płucnej przynajmniej przez 6 miesięcy. Dłuższe leczenie przeciwkrzepliwie zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych i powinno dotyczyć tylko wybranych pacjentów. Jeśli pacjent nowotworowy stosuje antagonistę witaminy K, wskazane jest częstsze oznaczanie INR i utrzymywanie INR między 2–2,5. Nowe leki przeciwkrzepliwie dostępne w Polsce, dabigatran i rywaroksan, mogą być stosowane u chorych nowotworowych (tylko rywaroksaban jest zarejestrowany do leczenia zakrzepicy żyłnej), ale dane na temat bezpieczeństwa takiej terapii są skąpe i nie dotyczą chorych z zaawansowaną postacią nowotworu.

W183

Rola badań immunohistochemicznych w diagnostyce nowotworów macicy

A. Nasierowska-Guttmejer¹, S. Wojtylak²,

E. Bakula-Zalewska³

¹Zakład Patomorfologii CSK MSW w Warszawie, Uniwersytet im Jana Kochanowskiego w Kielcach;

²Katedra i Zakład Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny; ³Zakład Patomorfologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Diagnostyka mikroskopowa morfologicznych zmian endometrium powstałych w wyniku zaburzeń hormonalnych, rozrostów gruczołów trzonu macicy na podłożu przemiany nowotworowej oraz raków i mięsaków macicy wymaga stosowania jednoznacznych i powtarzalnych kryteriów mi-

kroskopowych, a w niektórych przypadkach dodatkowo badań immunohistochemicznych. Udoskonalanie metod leczenia, corocznie ustalane wytyczne według ESMO, wymagają od patologa stosowania precyzyjnych rozpoznań wraz z oceną czynników prognostycznych i predykcyjnych. Rutynowo, rozpoznanie histopatologiczne ustala się na podstawie badania preparatu histopatologicznego barwionego hematoksyliną i eozyną. Jednak w trudnych przypadkach wskazane jest wykonanie badań immunohistochemicznych z użyciem przeciwciał identyfikujących markery komórkowe pozwalające ustalić precyzyjne rozpoznanie z określeniem histogenezy guza.

Celem niniejszej prezentacji jest omówienie zmian w trzonie macicy wymagających wykonania diagnostyki różnicowej w oparciu o ekspresję immunohistochemiczną wybranych markerów komórkowych.

1. Łagodne hormonozależne zaburzenia endometrium manifestują się w obrazie mikroskopowym zespołem różnorodnych cech, które niekiedy mogą imitować rozrosty atypowe typu prekursorów raka endometrium. Z klinicznego punktu widzenia odróżnienie powyższych zmian jest kluczowym zagadnieniem. Łagodny hormonozależny rozrost endometrium przedstawia zespół zmian wyrażających się proliferacją gruczołów trzonu macicy tworzących regularne struktury i nie wykazujących atypii jądrowej, rozproszonych w dominującym nad nimi podścielisku. Zmiany morfologiczne endometrium powstałe w wyniku zaburzeń hormonalnych, zwłaszcza w okresie menopauzy, to niepełna poronna sekrecja, różne typy metaplastji jak jajowodowa, kwasochłonna, hobnailowa czy jelitowa (kubkowa). Niekiedy obraz mikroskopowy uzupełnia przemiana pseudodoczesnowa podścieliska będąca efektem stosowania hormonalnej terapii zastępczej. Dodatkowe badania

Tabela 1. Ekspresja immunohistochemiczna biomarkerów w diagnostyce różnicowej raka endometrium wysoko i niskodojrzałego z rakiem surowiczym trzonu macicy

Markery IHC	Rak endometrioidny, G1, G2	Rak endometrioidny, G3	Rak surowiczy
ER/PR	Zwykle rozlana, silna reakcja jądrowa w 100% komórek	Często reakcja ujemna	Reakcja częściej ujemna, niż w raku endometrioidnym
PTEN	Utrata ekspresji jądrowej	Często utrata ekspresji	Zwykle brak utraty ekspresji
TP53	Ujemna lub ogniskowo dodatnia reakcja	Reakcja heterogenna od ujemnej do dodatniej ogniskowo o słabym, średnim lub silnym natężeniu	Reakcja silna i rozlana, ale niekiedy może być słaba
P16	Ujemna lub ogniskowo dodatnia reakcja	Zwykle ujemna, rzadko silna i rozlana reakcja	Reakcja silna i rozlana, przydatna zwłaszcza w słabo dodatnich tp53 raka surowiczych
MLH1	Utrata ekspresji (do 50% przypadków)	Utrata ekspresji w części przypadków	Dominuje brak utraty ekspresji (90% przypadków)
βcatenina	Reakcja jądrowa		Reakcja błonowa
Vimentyna	Reakcja cytoplazmatyczno-błonowa dodatnia	Reakcja cytoplazmatyczno-błonowa dodatnia	Reakcja rzadziej spotykana niż w rakach endometrioidnych
WT1			Czasem dodatnia, rzadziej niż w raku surowiczym pozamacicznym

Tabela 2. Immunohistochemiczna diagnostyka różnicująca główne typy histopatologiczne raka endometrium lub ich podtypy morfologiczne z rakami imitującymi je

Typ histopatologiczny	Typ imitujący	IHC diagnostyka różnicowa
Kosmkowo-gruczołowy endometrioidny (I typ)	Surowiczny (II typ)	TP53, Ki67, ER, p16
Rak jasnokomórkowy (II typ)	Wydzielający endometrioidny (I typ)	ER/PR, Ki67, TP53
Rak endometrioidny niskodojrzały, G3	Surowiczny	PTEN, TP53, p16
Rak endometrioidny wysokodojrzały, G1, G2	surowiczny	PTEN, TP53, p16, Ki67, ER/PR

immunohistochemiczne są mało przydatne, a nawet mogą prowadzić do błędnej interpretacji ocenianego materiału tkankowego. Obniżona, lub brak, immunokspresji PTEN, przydatna w różnicowaniu wczesnej transformacji nowotworowej endometrium, bywa również obserwowane w prawidłowych gruczołach w fazie sekrecji lub w endometrium z zaburzoną sekrecją w wyniku zmian hormonozależnych, ale bez przemiany nowotworowej. Jest to więc pułapka diagnostyczna dla patologa. Aby uniknąć nieprawidłowej interpretacji badania mikroskopowego, konieczne są informacje od ginekologa na temat statusu hormonalnego pacjentki, uwzględniające datę ostatniej miesiączki czy stosowanie środków hormonalnych.

- Rozrost endometrium w wyniku transformacji nowotworowej wywołany jest hyperestrogenizmem i prowadzi do rozwoju I typu raka endometrium. Diagnostyka histopatologiczna rozrostów endometrium przebiega w oparciu o dwa alternatywne systemy klasyfikacji, Światowej Organizacji Zdrowia WHO i Endometrialną Neoplazję Śródnabłonkową — EIN opisaną przez Muttera. Rozrost błony śluzowej trzonu macicy według definicji Światowej Organizacji Zdrowia WHO z 2003 roku stanowi spektrum zmian morfologicznych obejmujących stany łagodne i przednowotwore. Rozpoznanie histopatologiczne rozrostów endometrium opiera się na kryteriach cytologicznych i architektonicznych tkanek nowotworu. Znajomość kryteriów mikroskopowych oraz wykonanie badań immunohistochemicznych wykrywających zaburzoną ekspresję PTEN i MLH1 w przypadku raka endometrioidnego oraz TP53 w raku surowicznym *in situ* pozwalają na pewniejsze rozpoznanie prekursorów obu wymienionych typów raka błony śluzowej trzonu macicy.
- Raki gruczołowe błony śluzowej trzonu macicy (raki endometrium) tworzą niejednorodną grupę z podziałem na dwa podstawowe typy różniące się obrazem klinicznym, prekursorami, drogami karcinogeny, obrazem morfologicznym, rokowaniem i sposobem leczenia. Problem diagnostyki raka endometrium dotyczy różnicowania: a) niskoróżnicowanego raka endometrium I typu (G3) z rakiem surowicznym (II typ), b) podtypu kosmkowo-gruczołowego raka endometrium I typu z rakiem surowicznym, c) podtypu wydzielającego raka

endometrium I typu z rakiem jasnokomórkowym (II typ), d) raka surowiczego trzonu macicy z rakiem surowicznym pozamacicznym, e) raka drobno komórkowego neuroendokrynnego. W tabelach 1 i 2 przedstawiono kryteria diagnostyki różnicowej raków endometrium z użyciem badań immunohistochemicznych markerów komórkowych.

- Nowotwory mezenchymalne macicy dzielone są w zależności od ich przebiegu klinicznego na guzy łagodne, graniczne o niepewnym rokowaniu i złośliwe. Uwzględniając ich histogenezę, dzielone są na dwie podstawowe grupy, nowotwory gładkomięśniowe i podścieliskowe. Diagnostyka zmian granicznych oraz potwierdzenie histogenezy guzów wymaga wykonania badań immunohistochemicznych. Podstawowy zestaw przeciwciał niezbędnych do diagnostyki mięsaków macicy powinien zawierać co najmniej trzy markery mięśniowe (Caldesmon H, aktyneę mięśni gładkich i desminę), marker podścieliska (CD10), cytokeratynę (CKAE1/3) oraz Ki67/MIB1. Wymieniony panel przeciwciał należy uzupełnić o markery mające znaczenie predykcyjne, receptory estrogenowe i progesteronowe.

Podsumowując, diagnostyka zmian rozwijających się w trzonie macicy wymaga od patologa bieżącej wiedzy na temat rozrostów endometrium, raków i nowotworów mezenchymalnych trzonu macicy. Wskazane jest dysponowaniem warsztatem badań immunohistochemicznych, koniecznych do wykonania celem ustalenia precyzyjnego rozpoznania. Konieczna jest również dostępność do danych klinicznych, które warunkują prawidłową interpretację badania.

W184

Możliwości nowoczesnej radioterapii w ginekologii onkologicznej

A. Roszak

Zakład Elektrodziagnostyki, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Wielkopolskie Centrum Onkologii Poznaniu

Walka o zwiększenie skuteczności radioterapii w leczeniu kobiet chorych na nowotwory narządów płciowych trwa od początków XX wieku, kiedy zastosowano promieniowanie jonizujące (promienie X lampy rentgenowskiej, promieniowanie γ radu 226) do zniszczenia nowotworów macicy.

Charakterystyczną cechą radioterapii w ginekologii onkologicznej jest łączenie teleradioterapii z brachyterapią. Poprawa skuteczności radioterapii związana jest z rozwojem radiobiologii i innych nauk medycznych, wiedzą i doświadczeniem klinicystów, wspartych postępem technologicznym i informatycznym. Szczególne przyspieszenie w rozwoju radioterapii związane jest przełomowymi odkryciami w diagnostyce obrazowej (TK, RM, PET) i zastosowaniem systemów informatycznych w procesie planowania i leczenia. Postęp dokonał się także w radioterapii ginekologicznej w powiązaniu z szeroko pojętą diagnostką, w tym obrazową, a także histopatologiczną, co pozwoliło na właściwą kwalifikację chorych do napromieniania oraz zastosowaniem wyrafinowanych technik w tele i brachyterapii.

Wpływ na poprawę wyników leczenia miało połączenie radioterapii z leczeniem systemowym (radiochemioterapia) w różnych rozpoznaniach i sytuacjach klinicznych. Zastosowanie radiochemioterapii w raku szyjki macicy zmniejszyło ryzyko zgonu o 40% i poprawiło 5-letnie przeżycia od 3–10% w zależności od st. zaawansowania. U chorych na zaawansowanego raka endometrium (st. III, niekorzystne czynniki histopatologiczne), włączenie chemioterapii (sama radioterapia nie wystarcza) dało szansę na poprawę wyników leczenia. Natomiast w przypadku zaawansowanego raka sromu radiochemioterapia stała się alternatywą dla resekcji wielonarządowej.

Diagnostyka obrazowa pozwala na uwidocznienie guza nowotworowego w jego relacjach z innymi narządami, ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego; ważną rolę w tym odgrywa PET — w przypadku raka szyjki macicy stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych poza miednicą zmienia rolę lub zakres radioterapii.

Zastosowanie technik konformalnych w radioterapii ginekologicznej jest powszechne. Poprawa indeksu terapeutycznego, głównie w wyniku zmniejszenia powikłań popromiennych ze strony narządów krytycznych miednicy mniejszej i jamy brzusznej, stała się możliwa dzięki zastosowaniu techniki modulacji intensywności dawki (IMRT) czy tomoterapii w napromienianiu pooperacyjnym, jak i samodzielnym. Napromienianie tymi technikami wiąże się z ryzykiem błędu geograficznego (szczególnie u chorych nie operowanych) u podstaw którego leży fizjologiczna ruchomość narządów. W celu uniknięcia błędu konieczne jest precyzyjne wykonanie obrysów guza jak i narządów sąsiednich, określenie wielkości marginesów dla objętości napromienianych (CTV, PTV), oraz weryfikacja ułożenia (kV-CBCT, MVCT).

Obecnie rozszerza się stosowanie radioterapii adaptacyjnej, której istotą jest ściśle powiązanie objętości guza nowotworowego, z uwzględnieniem zmian jego objętości w trakcie napromieniania i jego aktywności metabolicznej (np. proliferacji czy hipoksji oceniane badaniem PET) z objętością napromienianą (CTV, PTV). Realizacja adaptacyjnej radioterapii związana jest z analizą ułożenia chorego

w trakcie każdej frakcji napromieniania, przy uwzględnieniu ruchomości narządów i guza nowotworowego, a także oceną zmieniającej się międzyfrakcyjnej objętości tarczowej (korekta planu leczenia) oraz dostosowaniem wysokości dawki promieniowania i jej rozkładu w tej tarczowej objętości do badanej aktywności metabolicznej guza (*dose painting*). Zastosowanie adaptacyjnej radioterapii w onkologii ginekologicznej pozwala na zminimalizowanie błędu geograficznego, a także uwzględnienie zmieniającej się objętości guza w procesie leczenia (głównie brachyterapia 3D). Zastosowanie tych metod leczenia pozwoliło na wzrost indeksu terapeutycznego i co najważniejsze, istotną poprawę wyników radioterapii chorych na raka szyjki macicy (wzrost 3-letniego przeżycia z 53 do 68%, u chorych ze średnicą guza >5,0 cm z 28 do 65%).

W185

Zachowanie płodności chorych onkologicznie

K. Łukaszyk

Klinika Płodności Invicta sp. z o.o. w Warszawie

Dzięki ciągłemu postępowi w leczeniu onkologicznym coraz więcej chorych przeżywa chorobę i leczenie. Co 650-te dziecko choruje na nowotwór, z czego ponad 60% przeżywa. Obecnie 1 na 1000 dorosłych przeżył chorobę nowotworową. U większości z nich następuje uszkodzenie zdolności prokreacyjnych na drodze bezpośredniego zniszczenia narządów płciowych przez proces nowotworowy lub w konsekwencji zastosowanego leczenia. Szczególnie wrażliwe na działanie leków cytotoksycznych są jajniki. Zniszczenie może dotyczyć zarówno komórek produkujących steroidy (komórki ziarniste i tekalne), jak i oocyty. Różnorodne cytostatyki dają zróżnicowane ryzyko uszkodzeń, szczególnie wysokie: cyklofosfamid, chlorambucyl, melphalan, busulfan i prokarbazyna. Szczególnie wysokie ryzyko utraty płodności mają kobiety z obniżoną rezerwą jajnikową — kobiety starsze lub po przebytych zabiegach ginekologicznych. Jeżeli nawet zakończeniu leczenia towarzyszył powrót funkcji jajnika, są one narażone na wczesne wygaśnięcie tych funkcji. Na problem onkologiczny nakłada się podwyższony odsetek aneuploidii związany z wiekiem matki. Ocena aneuploidii w komórkach jajowych pobranych w cyklach stymulowanych do zapłodnienia *in vitro* wskazuje, że odsetek komórek nieprawidłowych w wieku 30, 35 i 40 lat wynosi odpowiednio ponad 40, 55 i 80%. Szansa na implantację zarodka wynosi 28% u kobiet 20–30 letnich a tylko 9% u kobiet powyżej 39 roku życia. Podstawowym parametrem umożliwiającym oszacowanie rezerwy jajnikowej jest hormon antymullerowski — AMH (*antymullerian hormone*). Jest to jedyny wartościowy parametr, którego korelacja z rezerwą jajnikową dwukrotnie przewyższa używany niegdyś w tym celu hormon folikulotropowy (FSH). AMH produkowane jest

przez komórki ziarniste wyłącznie w pęcherzykach pierwotnych i małych antralnych. Jego poziom jest względnie stabilny w przebiegu cyklu miesięcznego oraz między cyklami co umożliwia jego oznaczenie w dowolnym momencie. Znaczący spadek poziomu hormonu następuje po zabiegach na jajnikach. Stąd ocena strat w rezerwie jajnikowej dokonanej przez zabieg powinna być przeprowadzana nie wcześniej niż po 6 miesiącach od zabiegu. Obecne możliwości zachowania płodności kobiet opierają się o mrożenie tkanki jajnikowej, niedojrzałych i dojrzałych komórek jajowych oraz zarodków metodami powolnego schładzania oraz zamrażania gwałtownego (potocznie nazywanego witrifikacją). Metodami tymi zajmujemy się od ponad 10 lat. Wprowadziliśmy, jako pierwsi w Polsce, mrożenie komórek jajowych w 2003 roku, witrifikację komórek jajowych w 2005 r. oraz witrifikację tkanki jajnikowej w 2009 roku. Zabezpieczenie płodności mężczyzn jest zdecydowanie prostsze i — w postaci mrożenia nasienia — może być realizowane od około 11 roku życia. W przypadkach pacjentów młodszych proponowane jest mrożenie tkanki jądrowej. Jest to nadal procedura eksperymentalna o nieustalonej wartości klinicznej. Obecnie brak jest rozwiązań systemowych, co powoduje, że bezwzględna większość pacjentów nie podlega procedurom zachowania płodności. Wprowadzenie w dokumentacji medycznej odpowiednich zapisów mogłoby szybko sytuację zmienić oraz zabezpieczyć lekarzy przed słusznymi roszczeniami pacjentów.

W186

Zastosowanie mikromacierzy oligonukleotydowych w ocenie ryzyka progresji nowotworów narządów płciowych kobiety

B. Michalski

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wprowadzenie nowych technik diagnostyki molekularnej do codziennej praktyki klinicznej staje się coraz powszechniejszym narzędziem diagnostycznym, a bieżące wyniki ekspresji genów uczestniczących w procesach przednowotworowych, karcinogenezy i powstawania przerzutów odległych są korelowane z dobrze opisanymi obrazami patomorfologicznymi. W przyszłości ocena stopnia zaawansowania nowotworu w celu zaplanowania optymalnego leczenia będzie zawierała nie tylko ocenę anatomiczno-histologiczną (morfologiczną), ale również, jak nie przede wszystkim, biologiczną ocenę tkanki nowotworowej, opartą na ocenie ekspresji genów umożliwiających określenie indywidualnego fenotypu molekularnego guza w każdym indywidualnym przypadku. Rozpoznanie nowotworu na podstawie dobrze opisanych wykładników morfologicznych jest tylko fenotypem wynikającym z wzajemnych relacji

prawkłowej i zaburzonej ekspresji genów, której potencjał proliferacyjny, lub regresyjny jest niemożliwy do oceny na podstawie obrazu patomorfologicznego. Ryzyko progresji nowotworów narządów płciowych kobiecych nierozdzielnie wiąże się z rozwojem nowych naczyń krwionośnych i limfatycznych. W procesie angiogenezy i limfangiogenezy uczestniczy kilkadziesiąt czynników pro- i antyangiogenicznych, ze szczególną rolą naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) oraz form alternatywnego składowania mRNA jego genu wraz z systemem receptorów, których molekularna regulacja wprowadza dodatkowe trudności w pełnym poznaniu tego procesu. Pomimo molekularnej złożoności angiogenezy, potencjalne znaczenie badań tego zjawiska ma kliniczne uzasadnienie i wytycza zasadnicze kierunki badań w poznaniu czynników wpływających na proliferację guza nowotworowego, poszukiwaniu nowych czynników prognostycznych i markerów diagnostycznych oraz budzące największą nadzieję chorych określenie nowych celów terapeutycznych i prowadzenie badań klinicznych nad skutecznością leków nowej generacji. Analizę mikromacierzy oligonukleotydowych wykonano w celu poszukiwania genów kodujących białka związane z angiogenezą, których ekspresja mogłaby stanowić uzupełniający marker prognostyczno-diagnostyczny w indywidualizacji leczenia. Spośród 22 283 transkryptów genów obecnych na mikromacierzy HGU133A firmy Affymetrix wybrano i analizowano transkrypty związane ze ścieżkami sygnałowymi aktywowanymi przez receptor VEGFR-4, i jego ligandy VEGF-C, VEGF-D, wewnątrzkomórkowe szlaki proliferacji, przeżywalności komórek, migracji oraz apoptozy. Uzyskano wzrost ekspresji transkryptów genów uczestniczących w szlakach proliferacji, przeżywalności i migracji oraz spadek ekspresji transkryptów genów apoptotycznych. Spośród pozytywnych regulatorów procesu angiogenezy znormalizowana intensywność fluorescencji dla VEGF oraz VEGFR-1 przyjmowała wartości wyższe we wszystkich miejscach detekcji na mikromacierzy dla stopnia zaawansowania nowotworu IIA w odniesieniu do IB. Odwrotna korelacja zaistniała dla negatywnego regulatora procesu angiogenezy, jakim jest VEGFR-1, gdzie wyższą wartość fluorescencji stwierdzono dla wycinków pochodzących z nowotworu w stopniu zaawansowania IB. Lista czynników pro- i antyangiogenicznych wydłuża się z roku na rok, a część z nich początkowo zaliczanych do jednej z grup obecnie przemieściła się do grupy o działaniach przeciwnych. Tworzenie odpowiedniego środowiska dla progresji i przede wszystkim inwazji nowotworu wymaga wyodrębnienia przestrzeni działania. Uwolnienie komórek endotelialnych „siedzących” na błonie podstawnej wymaga jej degradacji z udziałem odpowiednich enzymów rozkładających jej składowe. To jedna z pierwszych i ważniejszych składowych procesów angiogenezy. Jej nasilenie znalazło odzwierciedlenie w nasiloniej ekspresji genów związanych z koordynacją tych procesów

(PLAU, PLAT, MMP9). Te oraz związane z migracją geny (CA-ECAM1, SERPINE1) spełniły kryteria genów różnicujących w prowadzonej analizie. Na podstawie analizy regresji prostej wyróżniono dwa kryteria wyboru genów różnicujących: kryterium statystyczne oraz kryterium biologicznego. Wyznaczono 7 genów (PLAT, MMP9, VEGF, PLAU, PTGS2, TGFB1, ECGF1) mogących różnicować prawidłową tkankę od raka w zależności od stopnia złośliwości.

W187

Cytokiny w biologii nowotworów. Rozważania nad swoistością biomarkerów nowotworowych w kontekście stanu zapalnego

M. Chechlińska

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

W walce z chorobami nowotworowymi duże nadzieje pokłada się w identyfikacji nowych diagnostycznych markerów nowotworowych, które znalazłyby zastosowanie w badaniach przesiewowych, wczesnym wykrywaniu, typowaniu nowotworów, ocenie rokowania i predykcji odpowiedzi na leczenie, monitorowaniu leczenia i wykrywaniu nawrotów. Ostatnie dwie dekady przyniosły ogromny postęp w rozumieniu biologii nowotworów, co daje dobrą podstawę do poszukiwania nowych markerów chorób nowotworowych. Cytokiny — białkowe przekaźniki międzykomórkowe, które odgrywają kluczową rolę w fizjologii i patogenezie procesów życiowych na poziomie komórek, tkanek i całego ustroju — pełnią istotną rolę w rozwoju nowotworów. Mają udział we wszystkich etapach nowotworzenia, wpływają na rozplam i przeżycie komórek nowotworowych, regulują naciekanie guzów nowotworowych przez leukocyty i powstawanie nowych naczyń krwionośnych, biorą udział w kształtowaniu macierzy pozakomórkowej, w inwazji i tworzeniu przerzutów odległych, regulują reakcje odpornościowe i związane są ze zmianami paranowotworowymi.

Nadzieje na wykorzystanie cytokin jako markerów nowotworowych spowodowały, że w dziesiątkach badań analizowano stężenia miejscowych i krążących cytokin. Wyróżniono „wzory” zmienionych poziomów cytokin typowe dla określonych nowotworów i zbadano korelacje z cechami kliniczno-patologicznymi. Potencjalne diagnostyczne zastosowanie cytokin wykazano przede wszystkim w ocenie rokowania, ale również jako uzupełnienie oznaczeń klasycznych markerów nowotworowych dla poprawy czułości metody, co stwarzałoby możliwość wykorzystania tych oznaczeń dla wczesnego wykrywania i diagnostyki różnicowej, oraz w nowotworach takich jak mięsaki, dla których nie ma standardowych markerów nowotworowych.

Ograniczona użyteczność cytokin jako markerów nowotworowych znajduje biologiczne uzasadnienie. Klasyczne

markery nowotworowe są typowe dla nowotworu, to znaczy są produkowane przez komórki określonego nowotworu lub są tkankowo-swoiste, czyli typowe dla komórek tkanki, z której nowotwór się wywodzi. Cytokiny w tym sensie nie mają żadnej swoistości, produkowane mogą być przez różne typy komórek w różnych tkankach, a nawet uwalniane z rezerwuarów macierzy pozakomórkowej; są ponadto wykładnikiem stanu zapalnego, jaki towarzyszy chorobie nowotworowej.

Wraz z rozwojem wysokoczułych technik badawczych pojawiają się setki potencjalnie swoistych markerów, jednak wciąż nieliczne znajdują zastosowanie kliniczne.

Jedną z przyczyn jest stan zapalny, który występuje u chorych na nowotwory lokalnie oraz w postaci zmian ogólnoustrojowych, a liczne dane pokazują, że reakcje zapalne zmieniają molekularny obraz choroby nowotworowej. W badaniach własnych wykazano, że wiele tzw. markerów nowotworowych ulega ekspresji w aktywowanych komórkach jednojądrzastych krwi zdrowych dawców. Zasadniczą trudność w poszukiwaniu markerów nowotworowych stanowi więc odróżnienie cząsteczek swoistych dla nowotworu od takich, które obrazują nieswoiste zmiany wtórne lub choroby towarzyszące. Niestety w badaniach z zastosowaniem takich nowoczesnych podejść, jak proteomika, poszukiwanie krążących komórek nowotworowych i wolnych kwasów nukleinowych, epigenetyka czy metabonomika często ignorowany jest aspekt zapalny choroby nowotworowej i jako punkt odniesienia powszechnie stosuje się materiał od zdrowych dawców, a wartość rokowniczą markerów uznaje się za pośredni dowód ich swoistości. Jednak zazwyczaj to uogólniona odpowiedź zapalna koreluje z cechami klinicznymi i poziom parametrów zapalnych ma wartość rokowniczą. Brak ekspresji określonego markera w próbkach od osoby zdrowej zdecydowanie nie upoważnia do wnioskowania odnośnie jego swoistości nowotworowej. Potencjalne markery nowotworowe powinny być oceniane względem ich ekspresji w stanach zapalnych, a ich wartość jako czynników niezależnych powinna być oceniana w kontekście nieswoistych markerów stanu zapalnego.

W188

Udział reakcji ostrej fazy w mechanizmach rozwoju wyniszczenia nowotworowego

J. Kulpa

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

W trakcie rozwoju choroby u szeregu chorych na nowotwory złośliwe o różnej lokalizacji, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach dochodzi do ubytku masy ciała. Ubytkowi przekraczającemu 5% masy ciała z okresu przed rozpoznaniem choroby przypisywana jest istotna wartość prognostycz-

na, a równocześnie jest to jeden z najbardziej widocznych objawów rozwoju zespołu wyniszczenia nowotworowego (kacheksji). W etiologii tego stanu można w pewnej mierze wyróżnić dwa podstawowe mechanizmy tj. „głodzenia” i reakcji zapalnej. Pierwszy z nich może wynikać z bezwzględnie ograniczenia podaży na skutek różnych przyczyn, ale też może być następstwem wzmożonego zapotrzebowania, o czym może m.in. świadczyć fakt, że u znacznego odsetka chorych na nowotwory obserwuje się wzmożoną podstawową przemianę materii. Ponadto w przeciwieństwie do tzw. „prostego głodzenia”, gdzie dochodzi głównie do ubytku tkanki tłuszczowej, w kacheksji towarzyszy mu spalanie tkanki mięśniowej równoważnej wielkości. Jednak obok niedoboru substratów energetycznych i strukturalnych, istotną rolę w rozwoju kacheksji przypisuje się stymulacji układu immunologicznego organizmu gospodarza, która wykazuje szereg cech zbliżonych do reakcji ostrej fazy o umiarkowanym nasileniu. Kluczową rolę w tym procesie przypisuje się wielu cytokinom i czynnikom wzrostu wytwarzanym w nadmiernych ilościach przez komórki nowotworowe jak i makrofagi towarzyszące nowotworom. Udział poszczególnych cytokin w rozwoju kacheksji trudny jest do określenia, jest to cały kompleks złożonych procesów, których wypadkową jest rozwój kacheksji. Efektem ich działania są zmiany stężenia wielu specyficznych białek, dodatnich i ujemnych reaktantów ostrej fazy, wzrost aktywności różnych hormonów katabolicznych i hamowanie aktywności hormonów anabolicznych. Ponadto komórki nowotworowe mogą uzyskiwać zdolność wytwarzania czynników mających bezpośredni wpływ na przebieg podstawowych procesów metabolicznych, takich jak czynnik aktywujący lipolizę (LIM), toxohormon L, czynnik proteolityczny (PIF), czynniki uszkadzające erytrocyty (AIS). Zatem próby wyróżnienia w rozwoju kacheksji mechanizmów „głodzenia” i zapalnego jest dość umowny. Wypadkową wielu procesów, w których kluczową rolę odgrywają cytokiny, różne czynniki wzrostu, czynniki stymulujące procesy lipolizy, proteolizy a także glikolizę jest brak łaknienia, wzmożona podstawowa przemiana materii, zaburzenia metaboliczne, których efektem jest spadek masy ciała, nasilenie procesów proliferacji, progresja, tworzenie odległych przerzutów, rozwój chemio- i radiooporności.

W189

Cukrzyca i nowotwory złośliwe

B. Solnica

Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

Cukrzyca i nowotwory złośliwe są chorobami o znacznej, narastającej częstości i należą do wiodących przyczyn zgonów w krajach uprzemysłowionych. Badania epidemiologiczne, choć obarczone licznymi ograniczeniami, od dawna wskazują, że częstość występowania pewnych no-

wotworów złośliwych jest u chorych na cukrzycę (głównie typu 2) większa w porównaniu do osób wolnych od tej choroby. Ryzyko względne rozwoju nowotworu złośliwego u chorych na cukrzycę oszacowane w metaanalizach publikowanych wyników badań mieści się w zakresie od ok. 2,5 (rak wątroby, trzustki) do ok. 1,2 (rak pęcherza, chłoniaki niezłazińskie). Pośrednie wartości ryzyka względnego wykazano dla raka nerki, jelita grubego, endometrium i sutka. Mniejsze ryzyko u chorych na cukrzycę stwierdzono dla raka stercza. Istotną rolę w zwiększonej częstości nowotworów u chorych na cukrzycę odgrywają wspólne dla obu chorób czynniki ryzyka (otyłość, spoczynkowy tryb życia) i częstsze w cukrzycy schorzenia sprzyjające nowotworom (np. niealkoholowe stłuszczenie wątroby, marskość wątroby, schorzenia nerek). Intensywnie badanym mechanizmem potencjalnie wiodącym do nasilonej kancerogenezy jest insulinoporność i hiperinsulinemia występujące w cukrzycy typu 2. Insulina w dużych stężeniach pobudza receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 o dużej aktywności mitogennej oraz zmniejsza wątrobową syntezę białek wiążących IGF-1 (IGF-BP1, IGF-BP2), co prowadzi do wzrostu stężenia wolnego, bioaktywnego IGF-1. Ponadto w komórkach niektórych nowotworów ma miejsce zwiększona ekspresja receptora insulinowego typu A, którego pobudzenie wywołuje więcej efektów mitogennych, niż metabolicznych. Pewną rolę przypisuje się też rozregulowaniu szlaków sygnałowych (insulinowego, mTOR, AMPK) w komórkach wiodącym do nasilenia ich proliferacji. Do innych badanych i diskutowanych mechanizmów kancerogenezy w cukrzycy należą: hiperglikemia, deregulacja czynności syntezy wolnych kwasów tłuszczowych (FASN), przewlekłe zapalenie, stres oksydacyjny, wtórne zaburzenia hormonalne i in. U chorych na cukrzycę obserwuje się również większą umieralność z powodu nowotworów złośliwych w porównaniu z osobami wolnymi od cukrzycy. Przyczyn tego zjawiska upatruje się w nasilonej proliferacji komórek nowotworowych w warunkach hiperglikemii i hiperinsulinemii, wpływie chorób towarzyszących cukrzycy na leczenie i jego efekty oraz farmakoterapii cukrzycy i pogorszeniu jej wyrównania metabolicznego w przebiegu choroby nowotworowej. Wpływ leczenia cukrzycy insuliną, analogami insuliny i doustnymi lekami hipoglikemizującymi na występowanie i przebieg nowotworów złośliwych jest także przedmiotem intensywnych badań. Zwiększona częstość występowania niektórych nowotworów złośliwych i gorsze rokowanie u chorych na cukrzycę wskazują na potrzebę uzupełnienia monitorowania leczenia i przebiegu tej choroby o badania przesiewowe w kierunku nowotworów.

W190

Psychologiczne zasoby i obciążenia w ocenie nasilenia stresu onkologicznego

M. Majkovicz

Katedra Psychologii i Zakład Badań nad Jakością Życia,
Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

Choroba nowotworowa niewątpliwie należy do chorób najbardziej stresogennych. Obciążenia, jakich doznaje pacjent, mają charakter wielopłaszczyznowy, intensywny i dynamiczny. Źródła przeżywanego dystresu wynikają zarówno ze skutków, jakie się wiążą z samym procesem chorobowym (objawy choroby) jak też ubocznych objawów leczenia, a także z przekonań osobistych na temat raka, często wynikających z opinii obecnych w społecznym przekazie (np. kancerofobia). Źródłem stresu często są same objawy takie, jak ból, duszność i inne, ale także antycypacja stanów, cierpień, które mogą wystąpić w przyszłości. Te przewidywania niejednokrotnie mają większą siłę lękotwórczą, niż aktualnie działające i znane czynniki. Charakter tych stresorów jest dynamiczny i podlega pewnym zmianom wraz z rozwojem choroby. W tym temporalnym wymiarze możemy mówić o obciążeniach (stresorach) związanych z etapami rozwoju choroby. Wydaje się, że z punktu widzenia kliniczno-psychologicznego istotne, różnicujące znaczenie mają takie etapy rozwoju choroby jak etap diagnostyczny, etap pierwszego leczenia, etap nawrotu choroby a także etap leczenia paliatywnego. Ta wielopłaszczyznowość, swoista dynamika, nasilenie reakcji emocjonalnych oraz fakt, że zagrożenia dotyczą najważniejszych ludzkich wartości (życia ludzkiego) skłania do tego, że można mówić, z pewnymi zastrzeżeniami, o specyfice stresu w chorobie nowotworowej określanej jako *stres onkologiczny*.

Reakcje człowieka na chorobę nowotworową są oczywiście bardzo indywidualne i zróżnicowane. Niemniej jednak w badaniach naukowych szuka się pewnych prawidłowości. W nauce też dąży się do opisywania podmiotowych odczuć pacjenta za pomocą różnorodnych wskaźników (często liczbowych). W medycynie z reguły obowiązuje pewien porządek, który możemy wrażliwie sekwencją diagnoza — terapia. Bardzo istotną kwestią jest diagnoza stresu, jego nasilenia oraz identyfikacji czynników warunkujących nasilenie dystresu aby następnie podjąć skuteczną interwencję.

W psychoonkologii podejmowane są liczne próby diagnozy i monitorowania stresu. W ocenie stresu można wyodrębnić dwie tendencje. Jedną bardziej tradycyjną, gdzie dokonuje się pomiaru głównie emocji negatywnych i ich uwarunkowań. Typowym przykładem jest rozpowszechniany w ostatnich latach tzw. *Termometr Dystresu* (zostanie omówiony podczas prezentacji). Drugą tendencją to próba szerszego, bardziej kompleksowego pomiaru stresu onkologicznego. Ten szerszy kontekst wykorzystuje wyniki badań nad jakością życia w onkologii, a także założenia i twierdzenia psychologii

humanistycznej i psychologii pozytywnej skoncentrowanej na zasobach ludzkich. Próby te nawiązują do koncepcji Saligmmana, Lazarusa, Hobfolla, a zwłaszcza G.W. Albee'go w modyfikacji A. Bieli. Próby te w ocenie stresu obejmują zarówno emocje negatywne uwarunkowane stanem klinicznym pacjenta, jak też sięgają do zasobów tkwiących w samym pacjencie oraz w jego środowisku. Zespół kierowany przez prof. A. Bielę przedstawia interesującą propozycję adaptacji modelu stresu Albee'go do pomiaru stresu onkologicznego. W tej koncepcji pomiar stresu onkologicznego (RS = rozmiar stresu) wyraża się stosunkiem wartości czynników stresogennych (w liczniku wzoru) do wartości zasobów, środowiska stresu (w mianowniku wzoru). Do czynników stresogennych (licznik wzoru) zalicza się zarówno *czynniki obiektywne (O)* takie jak np. stopień zaawansowania choroby, stopień złośliwości nowotworu, ale także sprawność fizyczna pacjenta, przebyte lub aktualne leczenie, odczuwane objawy choroby itp. Do oceny tych obiektywnych zmiennych dodawane są *czynniki subiektywne (S)* takie jak lęk, obawa o własne życie itp. W mianowniku wzoru obliczenia rozmiaru stresu umieszczone zostają pomiary zasobów. Do nich należą takie kategorie jak *poczucie kompetencji* (m.in. możliwość radzenia sobie ze stresem trudnej własnej sytuacji zdrowotnej) *poczucie własnej wartości* w różnych w wymiarze intrapsychicznym a także w rolach społecznych, *wsparcie* (ze strony rodziny, osób bliskich, innych chorych, personelu medycznego, znajomych, wyznawanej wiary, radia, telewizji, czasopism) oraz *wiara* i nadzieja w możliwość wyleczenia. Wartość licznika i mianownika wzoru wyrażającego opisany stosunek po odpowiedniej transformacji zostaje wyrażony w zakresie od 0 do 100. Przedstawiony model jest bardzo interesującą i obiecującą propozycją badawczą godną dalszego rozwijania.

Wyniki badań własnych wskazują na niezwykle istotną rolę takiego psychologicznego zasobu jak poczucie sensu życia w radzeniu sobie ze stresem onkologicznym, którego rola zostanie omówiona w referacie. W ostatnich latach podkreśla się też duże znaczenie w kategorii „zasoby” ukształtowanie się bezpiecznego stylu przywiązania wg koncepcji Bowlby oraz Bartholomew i Horowitz.

W191

Możliwości poprawy jakości życia poprzez metody psychologii pozytywnej

K. de Walden-Galuszko

Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

Poprawa jakości życia w psychoonkologii przez długi czas sprowadzała się do łagodzenia lub usuwania negatywnych psychicznych skutków choroby i leczenia. To główne zadanie psychologii klinicznej i psychiatrii sprowadzało się do przywrócenia normy psychicznej sprzed choroby.

Wprowadzenie zasad psychologii pozytywnej rozszerzyło i wzbogaciło pojęcie jakości życia chorych o nowe aspekty. Dobra jakość życia jest w tym ujęciu wypadkową poczucia szczęścia i satysfakcji z życia. Warunkiem osiągnięcia takiego stanu jest indywidualny rozwój psychiczny człowieka przez zwiększenie jego wewnętrznych zasobów. W praktyce oznacza to rozwój pewnych sprawności psychicznych, które z kolei skutkują zwiększeniem ogólnych sił psychicznych (samokontroli i tzw sprężystości psychicznej). Spośród wielu sprawności na szczególną uwagę w psychoonkologii zasługują: dążenie do sensu, wdzięczność, poczucie humoru, ciekawość, kreatywność, optymizm, poczucie własnej wartości, duchowość. Rozwijanie ww. sprawności poprawia chorym ich jakość życia ułatwiając nie tylko przystosowanie do choroby, ale może sprawić, że ich życie stanie się bogatsze i pełniejsze niż przed chorobą.

W192

Możliwości poprawy jakości życia za pomocą psychoterapii poznawczo-behawioralnej

E. Wojtyna

Uniwersytet Śląski w Katowicach

Terapia poznawczo-behawioralna (TPB) opiera się na założeniu, że zmiana sposobu myślenia o zdarzeniach dotyczących człowieka może pomóc w generowaniu bardziej adekwatnych i adaptacyjnych emocji i zachowań. Choroba nowotworowa jest wydarzeniem, które często wymaga znacznego wysiłku adaptacyjnego, aby przystosować się do tej nowej i trudnej dla pacjenta sytuacji. Stąd często obserwuje się u chorych zaburzenia depresyjne, lękowe czy tendencje do katastrofizowania.

TPB staje się w tym momencie bardzo łatwym do zastosowania narzędziem pomocy dla chorych. Metody tego nurtu psychoterapeutycznego okazują się być skuteczne dla poprawy jakości życia, redukcji objawów depresyjnych i lękowych, poprawy *compliance* u chorego, a także dla lepszego funkcjonowania społecznego i lepszego radzenia sobie z objawami somatycznymi związanymi zarówno z postępem choroby (np. bólem) czy też skutkami ubocznymi stosowanego leczenia.

Referat przybliży wyniki badań własnych na temat skuteczności i możliwości zastosowania TPB w onkologii klinicznej.

W193

Terapia wspierająca podstawą poprawy jakości życia pacjentów onkologicznych

B. Winch

Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej, Gabinet Prywatny w Warszawie

W trakcie leczenia onkologicznego psychoterapia nastawiona na analizowanie przeszłości, nastawiona na zmianę struktur wewnętrznych, czy przemianę mechanizmów obronnych, rzadko kiedy jest możliwa i sensowna. Owszem, zdarzają się pacjenci, którzy po zakończeniu leczenia onkologicznego chcą i potrzebują obejrzeć swoje życie z różnych stron i decydują się na psychoterapię. Wtedy jest to ich świadomy wybór, chęć i wewnętrzna konieczność. W trakcie diagnozowania, leczenia i zwalczania skutków leczenia pacjent i jego rodzina potrzebują wsparcia psychologicznego. Drogą z wyboru jest psychoterapia podtrzymująca nastawiona na: pomoc w przechodzeniu przez stres; uruchomienie zasobów pacjenta, odreagowanie lęku, złości, bezradności; budowanie nadziei; zmierzenie się z egzystencjalnym wymiarem istnienia.

Podstawowym warunkiem skuteczności oddziaływań psychologicznych jest nawiązanie bezpiecznego kontaktu z pacjentem i umiejętne budowanie relacji. Psycholog, który zajmuje się osobami chorymi onkologicznie powinien: znać metody prowadzenia psychoterapii podtrzymującej; posiadać wiedzę z onkologii i psychoonkologii; mieć rozeznanie w swoich przekonaniach, poglądach i wartościach dotyczących tematyki egzystencjalnej w tym zwłaszcza cierpienia, sensu życia i śmierci.

W194

Taktyka postępowania chirurgicznego w nowotworach wątroby u dzieci

P. Czauderna

Klinika Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży, Gdański Uniwersytet Medyczny

Najczęstszymi złośliwymi nowotworami wątroby u dzieci są wątrobiak zarodkowy (*hepatoblastoma* — HB) oraz rak wątrobowokomórkowy (HCC): 0,5–2% wszystkich guzów litych. *Hepatoblastoma* istotnie różni się od zmian u dorosłych poprzez większą wrażliwość na chemioterapię, co w istotny sposób warunkuje taktykę postępowania chirurgicznego. Przedoperacyjnego zaawansowanie guza określa system PRETEXT, oparty na wstępnych badaniach obrazowych. PRETEXT odzwierciedla anatomiczną liczbę zajętych segmentów wątroby. Na podstawie badania czynników rokowniczych podzielono pacjentów z HB na 2 grupy ryzyka: standardowego (SR-HB) i wysokiego (HR-HB). Grupa ryzyka standardowego obejmuje guzy zajmujące co najwyżej 3 sek-

tory wątroby (PRETEXT I, II i III) i całkowicie do niej ograniczone. Pacjenci wysokiego ryzyka spełniają przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: guz zajmuje wszystkie 4 sektory wątroby (PRETEXT 4), szerzy się poza wątrobę, towarzyszą mu przerzuty, stężenie AFP jest niskie (<100 ng/ml), guz jest pęknięty w czasie diagnostyki. Pacjenci z HB po biopsji otrzymują pojedynczą dawkę cisplatyny, w celu konsultacji radiologicznej w ośrodku referencyjnym i ostatecznej kwalifikacji pacjenta do grupy ryzyka. Następnie pacjenci SR-HB poddani są monoterapii cisplatiną (4 cykle przedoperacyjne), po których następuje odroczone zabieg operacyjny. Standardowymi zabiegami są typowe resekcje wątroby, przede wszystkim hemihepatektomia zwykła lub poszerzona. W wyselekcjonowanych przypadkach guzów nieoperacyjnych, mimo chemioterapii wstępnej, przeszczep wątroby jest realną alternatywą. Dotyczy to szczególnie guzów wieloogniskowych i zajmujących wszystkie 4 sektory wątroby, nawet jeśli niektóre z ognisk nowotworowych ustąpiły po chemioterapii. Zdecydowanym przeciwwskazaniem do przeszczepu wątroby jest brak odpowiedzi na chemioterapię. Obecność ognisk przerzutowych w płucach nie jest przeciwwskazaniem do częściowej resekcji wątroby czy przeszczepu, ponieważ zwykle dobrze reagują one na chemioterapię cofając się całkowicie lub umożliwiając ich chirurgiczne wycięcie. Strategia leczenia HR-HB oparta jest w równym stopniu na chirurgii i chemioterapii. Chemioterapię przedoperacyjną stosuje się u wszystkich pacjentów. Obejmuje ona schematy trójlekowe oparte na zintensyfikowanej w czasie podaży cisplatyny (co 1 lub 2 tygodnie). Wydaje się, że rak wątrobowo-komórkowy (HCC) u dzieci ma różną biologię w stosunku do dorosłych, co wyraża się między innymi tym, że jedynie 20–30% nowotworów powstaje na podłożu marskości lub innych wcześniejszych schorzeń wątroby. Leczenie HCC składa się bądź z pierwotnego zabiegu chirurgicznego bądź z przedoperacyjnej chemioterapii (opartej na podaż cisplatyny i doksorubicyny: PLADO) u pacjentów z guzami nieoperacyjnymi lub przerzutowymi. Z powodu znanej chemiooporności raka wątrobowokomórkowego, wszyscy pacjenci ze zlokalizowanymi, resekcyjnymi guzami powinni zostać poddani pierwotnym zabiegom operacyjnym usunięcia guzów (z wyłączeniem transplantacji wątroby), bez wykonywania pierwotnej biopsji. Po chemioterapii wstępnej, jako że tylko całkowita resekcja guza daje realną nadzieję na wyleczenie pacjenta chorującego na HCC, wszystkie możliwe opcje chirurgicznego leczenia, włączając w to przeszczep wątroby, powinny zostać podjęte nim zostanie on uznany za nieresekcyjny. Należy zwrócić uwagę, że u dzieci z HCC kryteria mediolańskie wydają się być zbyt restrykcyjne, zwłaszcza że w około 40–50% przypadków po standardowej resekcji chirurgicznej dochodzi do wznowy. Ostateczne zasady kwalifikacji do transplantacji wątroby pozostają w gestii ośrodków przeszczepowych, jednakże wydaje się, iż do przeszczepu nadają się pacjenci ze

wszystkim guzami ograniczonymi do wątroby, niezależnie od ich wielkości, liczby ognisk czy zajęcia naczyń w obrębie wątroby. Natomiast obecność przerzutów, szerzenie się nowotworu poza wątrobę, jak i jego progresja w trakcie leczenia, pozostają przeciwwskazaniami do transplantacji.

W195

Rak tarczycy u dzieci i młodzieży

A.I. Prokurat

Klinika Chirurgii Dziecięcej, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Zróżnicowane raki tarczycy (ZRT) występują u dzieci rzadko (0,5–3% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci) stanowią jednak najliczniejszą grupę raków w populacji dziecięcej. Około 70% przypadków wykrywanych jest w wieku 11–17 lat. Biologiczna aktywność i bardziej agresywny przebieg kliniczny tych guzów są większe u młodszych pacjentów. Pociąga to za sobą konieczność wczesnego wykrywania oraz zdecydowanego leczenia tych zmian.

Mała liczba przypadków ZRT w poszczególnych ośrodkach utrudnia ocenę sytuacji epidemiologicznej populacji dziecięcej. Autorzy przedstawiają wyniki analizy wieloośrodkowej dotyczące diagnostyki i leczenia ZRT u dzieci, prowadzonej w ramach Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych. Pełne dane obejmują lata 2000–2009. 14 ośrodków zajmujących się diagnostyką i leczeniem raków tarczycy zgłosiło 121 pacjentów. Retrospektywnej analizie poddane zostały wiek, płeć, lokalizacja zmian w tarczycy, zastosowane metody diagnostyczne, rodzaje i zakres wykonywanych zabiegów operacyjnych z uwzględnieniem profilaktycznych tyreoidektomii, wyniki badań histopatologicznych oraz leczenie uzupełniające izotopem J¹³¹.

We wnioskach podkreślana jest zasadność prowadzenia krajowego rejestru dzieci leczonych z powodu raka tarczycy w Polsce, co pozwala na ocenę epidemiologii, analizę trybów diagnostyki, leczenia i uzyskiwanych wyników u dzieci z rakiem tarczycy. Ujednolicone standardy postępowania mogą przyczynić się do poprawy wyników leczenia u pacjentów tej grupy.

W196

Leczenie operacyjne w nerwiaku zarodkowym otworu górnego klatki piersiowej u dzieci

P. Mańkowski

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Nerwiak zarodkowy jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się z listewki nerwowej, z której prawidłowo rozwija się nadnercze oraz zwoje układu współczulnego.

Jest jednym z najczęstszych guzów litych wieku dziecięcego (7–10%). Szczyt zachorowań przypada na 2 rok życia z przewagą płci męskiej. Nerwiak zarodkowy współczulny może rozwijać się w każdym miejscu na przebiegu zwojów nerwowych układu współczulnego. W około 20% zlokalizowany jest w klatce piersiowej, najczęściej w śródpiersiu tylnym, a tylko 5% na szyi. Nerwiaki w klatce piersiowej rozwijają się ze zwojów współczulnych śródpiersia tylnego, natomiast w okolicy szyjno-piersiowej ze zwoju gwiaździstego (*ganglion stellatum*), położonego przy tętnicy kręgosłupowej poniżej tętnicy podobojczykowej. Nerwiak zarodkowy otworu górnego klatki piersiowej w większości przypadkach występuje w pierwszym roku życia. Najczęściej ma postać zlokalizowaną z brakiem amplifikacji onkogenu *N-myc* co wiąże się z lepszym rokowaniem. Objawy nerwiaka górnej części klatki piersiowej mogą być mało charakterystyczne, przy większych guzach może pojawić się duszność, kaszel, *stridor*, zaburzenia połykania, obrzęk szyi (ucisk na naczynia). Badaniem najlepiej oceniającym topografię oraz stopień klinicznego zaawansowania guza jest MRI. Badanie to pozwala ocenić ewentualne naciekanie żyły, tętnicy podobojczykowej, tętnicy kręgosłupowej, splotu ramiennego czy otworu i kanału kręgowego przy całkowitej ochronie radiologicznej małego pacjenta.

Przed decyzją o leczeniu, na podstawie wykonanych badań należy określić stopień klinicznego zaawansowania nowotworu oraz grupę ryzyka. Leczenie grupy małego ryzyka ogranicza się do operacyjnego usunięcia guza. W II stopniu klinicznego zaawansowania z jednostronnym zajęciem węzłów chłonnych, według niektórych autorów można zastosować krótkotrwałą chemioterapię. Chorzy u których stwierdzono penetrację guza do kanału kręgowego wymagają szybkiej diagnostyki i leczenia polegającym na wykonaniu laminektomii i następnego napromieniania. Postępowanie w przypadku guza w II i III stopniu zaawansowania zależy od tego czy zmiana jest operacyjny, czy też nie oraz od obecności amplifikacji onkogenu *N-myc*. Przy braku amplifikacji po radykalnym usunięciu ogniska pierwotnego terapię można zakończyć. U dzieci pośredniego i dużego ryzyka stosuje się skojarzone leczenie chemiczne chirurgiczne i radioterapię. W całym tym trudnym procesie diagnostyczno-terapeutycznym nerwiaków otworu górnego klatki piersiowej zadaniem chirurga jest radykalna resekcja guza, która nie powoduje poważnych naczyniowych czy neurologicznych powikłań mających olbrzymie znaczenie w dalszym życiu dziecka. Operacje klasyczne wykorzystujące torakotomię czy dojście przez okolicę nadobojczykową nawet zastosowane jednocześnie nie dawały możliwości uzyskania radykalności zabiegu i wiązały się z możliwością wystąpienia naczyniowych i nerwowych powikłań. Jednym z dostępów operacyjnych umożliwiających radykalne wycięcie guza otworu górnego klatki piersiowej jest dojście przednie zaproponowane przez Dartevellé'a. Pojawiające się jednak

zaburzenia ruchomości kończyny górnej oraz zniekształcenia przyczyniły się, iż metoda ta nie jest polecana zwłaszcza u dzieci. Grunenwald i Spaggiari zaproponowali nową metodę operacji polegającą na przecięciu rękojeści mostka umożliwiającą szeroki dostęp do górnego otworu klatki piersiowej. Metoda ta, umożliwia bezpieczną resekcję guza przy zachowaniu naczyń podobojczykowych, splotu ramiennego aż do poziomu T3–4. Prankoff i wsp. zaproponowali metodę *Trap-Door* dojścia do guza otworu górnego klatki piersiowej polegającą na torakotomii przez III międzyżebro i górnej sternotomii. Skuteczne podejście poprzez zastosowanie szerokiego dostępu operacyjnego zapewnia optimum bezpiecznej i kompletnej resekcji nerwiaków niedojrzałych otworu górnego klatki piersiowej u dzieci.

W197

Nowotwory u noworodków

D. Perek

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Nowotwory u noworodków stanowią 0,2% wszystkich rozpoznań. Częstość występowania poszczególnych rodzajów nowotworów u noworodków, niemowląt i dzieci starszych różni się. Najczęściej występującym nowotworem u noworodków jest potworniak okolicy krzyżowo-guzicznej (1:40 000 urodzeń). Drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym jest *neuroblastoma*. Znacznie rzadziej występują guzy mózgu i tzw. guzy lite zlokalizowane poza o.u.n. oraz białaczki. U dzieci starszych najczęstsze są białaczki, następnie nowotwory mózgu, chłoniaki i guzy lite zlokalizowane poza o.u.n. (guz Wilmsa, mięsaki tkanek miękkich, *hepatoblastoma* i inne).

Rozpoznanie nowotworu ustala się w oparciu o obraz kliniczny, badania obrazowe, stężenie specyficznych biomarkerów (*neuroblastoma*, nowotwory rozwijające się z pierwotnych komórek płciowych) i obrazu patomorfologicznego materiału z biopsji lub usuniętego guza. W chwili obecnej, dzięki rozwojowi prenatalnej diagnostyki obrazowej (USG, MR) coraz więcej guzów jest rozpoznawanych już w okresie płodowym. Najkorzystniejszą metodą leczenia nowotworu litego u noworodka jest radykalny zabieg chirurgiczny możliwy do przeprowadzenia bez okaleczenia. Jest to najmniej obciążona wczesnymi i odległymi skutkami metoda leczenia. W zaawansowanych przypadkach konieczne jest jednak wprowadzenie indukcyjnej (przedoperacyjnej) i podtrzymującej chemioterapii. Chemioterapia musi być stosowana ze szczególną ostrożnością — indywidualizowana, ze względu na niedojrzałość narządów, głównie wątroby i nerek, w których metabolizowane są cytostatyki. Radioterapia stosowana jest wyłącznie do napromieniania przerzutów w wątrobie w IV S stadium zaawansowania *neuroblastoma* (450 cGy).

Wyniki leczenia leczonych noworodków z guzami litymi są podobne, a nawet lepsze niż u dzieci starszych. Wyniki leczenia noworodków z białaczką są znacznie gorsze.

W198

Nowotwory nabłonkowe u dzieci i młodzieży

E. Bień

Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

W przeciwieństwie do pacjentów dorosłych, nowotwory nabłonkowe u dzieci występują bardzo rzadko. Według danych National Cancer Institute (NCI) współczynnik rocznej zachorowalności na te nowotwory wynosi 16–17 przypadków na 1 milion osób do 20. roku życia. Zgodnie z klasyfikacją ICC (International Classification of Childhood Cancer) ujęte zostały one w grupach XI i XII oraz w podgrupach VIb i VIb i obejmują różne typy raków (najczęstsze to rak tarczycy, nosogardła, nadnercza, przewodu pokarmowego, nerki, grasicy, wątroby), czerniaki, niektóre guzy ślinianek, trzustki, niegerminalne guzy gonad i inne. Częstość występowania raków zmienia się wraz z wiekiem. U dzieci do 14. roku życia nie przekracza ona zwykle 2 przypadków na 1 mln populacji, natomiast znacząco wzrasta u młodzieży i młodych dorosłych, u których raki stanowią aż 75% wszystkich guzów złośliwych. W tej ostatniej grupie wiekowej raki statystycznie częściej stwierdza się u dziewcząt.

Rzadkość występowania nowotworów nabłonkowych u dzieci powoduje, że większość z nich nie ma ustalonych schematów diagnostycznych i terapeutycznych. Te same typy raka mogą przebiegać inaczej u dzieci, niż u dorosłych, wobec czego stosowanie u dzieci protokołów terapeutycznych zaczerpniętych z onkologii dorosłych nie zawsze jest właściwe.

W celu optymalizacji postępowania w tej grupie nowotworów dziecięcych, w roku 2002 powołano Ogólnopolski Program Nowotworów Rzadko Występujących u Dzieci (NRWD), przy Polskiej Pediatrycznej Grupie Guzów Litych. Retrospektywnie oceniono, iż w latach 1992–2002 raki stanowiły 1,5% wszystkich złośliwych nowotworów dziecięcych w Polsce, czyli znacznie mniej, niż w podobnym przedziale czasowym w innych krajach Europy i w USA (6–13%). Różnice te mogą wynikać z faktu, iż w innych krajach europejskich i w USA analizowane są dane, dotyczące pacjentów do 19. i 20. roku życia, odpowiednio. W związku z tym, w Polsce nie jest rejestrowana duża część raków u starszej młodzieży i młodych dorosłych. Prace Programu nad poszczególnymi typami raków u dzieci (rak nerki, grasicy, jelita grubego) stanowią podstawę do oceny przebiegu klinicznego i dotychczasowych wyników leczenia, a docelowo do sformułowania ujednoliconych rekomendacji i zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych. W celu wymiany doświadczeń i przeprowadzenia

wspólnych analiz, w roku 2008 Ogólnopolski Program NRWD stał się członkiem-założycielem europejskiego programu EXPERT (European Cooperative Study Group for Paediatric Rare Tumours), w skład którego wchodzi również programy pracujące nad zagadnieniami NRWD z Włoch, Niemiec, Francji i Wielkiej Brytanii. Współpraca międzynarodowa pozwoli na lepsze i pełniejsze opracowanie nawet najrzadziej spotykanych NRWD wraz z propozycjami opcji terapeutycznych.

W199

Retinoblastoma — etiopatogeneza, współczesne — zasady postępowania terapeutycznego, wyniki leczenia

U. Stodolska-Koberda

Klinika Okulistyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

Siatkówczak (retinoblastoma) jest najczęstszym guzem wewnątrzgałkowym występującym w dzieciństwie, jednocześnie jednak rzadkim nowotworem wieku rozwojowego, ponieważ stanowi tylko 2,5–4% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci w wieku do 15 roku życia. Jest to także drugi co do częstości po czerniaku złośliwym (*melanoma malignum*) pierwotny nowotwór wewnątrzgałkowy. W 1897 roku śmiertelność wśród chorych wynosiła 87%, w 1931 — po wprowadzeniu radioterapii zmniejszyła się o połowę i wynosiła 41%. Obecnie siatkówczak ograniczony tylko do gałki ocznej oraz odpowiednio leczony, ma jeden z najwyższych współczynników przeżycia ze wszystkich nowotworów wieku dziecięcego, wynoszący ponad 95%. Wyróżniamy dwie postaci siatkówczaka: uwarunkowaną genetycznie oraz nieuwarunkowaną czynnikami genetycznymi. Postać uwarunkowana genetycznie stanowi ok. 30–40% przypadków, ujawnia się wcześniej, zazwyczaj przed 12 miesiącem życia. Jest to najczęściej postać wieloogniskowa i obustronna, a przebieg choroby jest cięższy i rokowanie gorsze. Postać nie genetyczna, stanowiąca ok. 60% wszystkich przypadków, rozpoznawana jest później.

Średnia wieku chorego dziecka w chwili wykrycia wynosi 18 miesięcy, guzy częściej są jednostronne a rokowanie bardziej pomyślne.

Nowoczesne leczenie siatkówczaka zmierza w trzech kierunkach — po pierwsze ma na celu ratowanie życia, po drugie zachowanie gałki ocznej i utrzymanie użytecznej ostrości wzroku, po trzecie spowodowanie jak najmniejszych skutków ubocznych. Wybór metody leczenia zależy od wielkości i umiejscowienia guza oraz ilości ognisk chorobowych. Stosowane współcześnie metody leczenia miejscowego zachowawczego obejmują szereg metod: krioterapię, termoterapię tzn. hipertermię laserem diodowym, fotokoagulację laserową, brachyterapię, radioterapię z pól zewnętrznymi z podziałem na metodę oszczędzającą soczewkę i naświetlanie szeroką wiązką, termochemioterapię,

chemioterapię podawaną okołogałkowo lub doszklistowo. Najnowszą metodą leczenia jest tzw. OAS (*ophthalmic artery surgery*) lub SSIOAC (*super selective intra-ophthalmic artery chemotherapy*) czyli chemioterapia podawana bezpośrednio do tętnicy ocznej.

W200

Rola przeszczepienia wątroby w kompleksowym leczeniu nowotworów wątroby u dzieci

P. Kaliciński

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Kompleksowe leczenie guzów wątroby u dzieci obejmuje standardowo chemioterapię neoadiuwantową, chirurgiczną resekcję oraz chemioterapię adiuwantową. Stosując te zasady uzyskano ogromny postęp w leczeniu dzieci z takimi nowotworami, jak *hepatoblastoma* (HBL), niezróżnicowany mięsak, czy *rhabdomyosarcoma*. Pozostaje jednak ok. 20–25% dzieci z *hepatoblastoma* oraz znacząca większość dzieci z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), dla których standardowe leczenie jest nieskuteczne, a śmiertelność niemal 100%. Rozwój transplantologii wątroby i zastosowanie całkowitej hepatektomii i transplantacji narządu w przypadku nieresekcyjnych guzów w miejsce klasycznej częściowej resekcji wątroby stworzyły nową szansę dla tej grupy dzieci. Ośrodek autora posiada jedno z największych na świecie doświadczeń zarówno w leczeniu guzów wątroby u dzieci, jak i w przeszczepianiu wątroby, również ze wskazań nowotworowych. Leczone w nim ponad 100 dzieci z guzami złośliwymi wątroby, w tym niemal u 30 przeszczepieniem wątroby, uzyskując w tej grupie chorych bardzo zachęcające wyniki odległe, w grupie dzieci z HBL 80% przeżyć, a w HCC 75% przeżyć, co biorąc pod uwagę jednoznacznie złe rokowanie u tych chorych przy konwencjonalnym leczeniu jest znaczącym postępem. Podsumowanie: transplantacja wątroby stanowi obecnie wariant leczenia chirurgicznego w schemacie kompleksowego leczenia dzieci z nowotworami wątroby. Najważniejszym elementem tego leczenia jest kwalifikacja do optymalnego sposobu leczenia chirurgicznego.

W201

Aspekty chirurgiczne śródoperacyjnej radioterapii gruczołu piersiowego

D. Murawa

I Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej,
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Mimo niezaprzeczalnych korzyści płynących z BCT (*Breast Conservative Treatment*) pełne wykorzystanie tej techniki pozostaje problemem. Według różnych doniesień, procent

kobiet kwalifikujących się do BCT leczonych tą techniką waha się w różnych krajach w szerokim zakresie od 10% do 80%. Dodatkowo okazuje się, że 15% do 30% chorych przechodzących zabieg operacyjny z powodu raka nie otrzymuje pooperacyjnej radioterapii. Problemem jest dogodność, dostępność i koszty standardowego postępowania obejmującego 6 tygodni pooperacyjnej radioterapii. Czy można na obecnym etapie wiedzy zaproponować techniki, które poprawiłyby dostęp do tej metody leczenia raka gruczołu piersiowego jaką jest BCT? Wydaje się, iż taką techniką jest śródoperacyjna radioterapia (IORT — *intraoperative radiotherapy*). Wprowadzenie techniki IORT wymaga jednak, o czym zapominamy modyfikacji postępowania ze strony chirurga i tym samym pewnego rodzaju krzywej uczenia. Chodzi tutaj z jednej strony o odmienny sposób preparowania tkanek otaczających guz potrzebnych do wykonania procedury radioterapii. Z drugiej strony niesłychanie istotne jest zastosowanie technik towarzyszących IORT, co znacznie ułatwia działania chirurgiczne i zmniejsza ryzyko narażenia chorego na kolejne zabiegi operacyjne. Techniki, o których mowa to przede wszystkim: metody wizualizacji zmiany niepalpacyjnej (ROLL/SNOLL — *Radioguided occult lesion localisation*), jednoczasowa biopsja węzła wartowniczego oraz nieodzowne histopatologiczne badanie śródoperacyjne zarówno w odniesieniu do kwadrantu piersi jak i węzła wartowniczego. W mojej opinii technika IORT nie tylko poprawia dostęp do BCT ale otwiera także nowe możliwości w zakresie chirurgii onkoplastycznej. Tutaj na szczególną uwagę zasługują techniki chirurgiczne wykorzystywane szeroko w mastopeksji. IORT daje tutaj gwarancję naświetlenia rzeczywistej łoży po guzie szczególnie, gdy blizna skórna nie odpowiada miejscu jego pierwotnej lokalizacji.

W202

Charakterystyka komórek macierzystych nowotworu na przykładzie raka jasnokomórkowego nerki

C. Szczylik

Klinika Onkologii z Laboratorium Onkologii Molekularnej,
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Wstęp. Rak jasnokomórkowy nerki (ccRCC — *clear cell renal cell carcinoma*) stanowi około 70% wszystkich przypadków raka nerkowokomórkowego. Terapia systemowa przerzutowego raka nerki nie przynosi zadowalających efektów. Brak jest przekonujących dowodów na skuteczność radioterapii, chemioterapii czy hormonoterapii u pacjentów po nefrektomii. Radioterapia ma swoje miejsce jedynie w leczeniu zmian przerzutowych do kośćca i ośrodkowego układu nerwowego. Przez wiele lat tylko immunoterapia i chemioimmunoterapia były jedyną wartościową i skuteczną formą terapii przerzutowego raka nerki, jednakże od roku

2009 według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Urologicznego jako lek 1-go rzutu w leczeniu pacjentów o niskim ryzyku stosowany jest z powodzeniem inhibitor kinaz tyrozynowych (TKI) — sunitinib (Sutent). Innymi lekami z grupy TKI stosowanymi na świecie w leczeniu raka nerki są sorafenib, pazopanib, i aksitinib. Na te nowoczesne, celowane leki także rozwija się oporność podczas długotrwałego — często wielomiesięcznego — stosowania. Dotychczas przyczyny oporności na leczenie raka nerki pozostają niezbadane. W oparciu o badania z zakresu genetyki molekularnej i biologii komórki stwierdzono, iż tylko niewielka część populacji komórek guzów nowotworowych ma zdolność do samoodnowy i jest odpowiedzialna za rozwój nowotworu, a następnie utrzymanie jego masy, a także lekooporność, wznowę i tworzenie przerzutów. Komórki te zostały nazwane komórkami macierzystymi nowotworu (*cancer stem cells* — CSC) a niektórzy autorzy określają je także jako komórki inicjujące guzy (*tumour-initiating cells* — TIC). Wg aktualnych hipotez macierzyste komórki nowotworowe powstają w wyniku zmian genetycznych i epigenetycznych zachodzących w komórkach macierzystych, dojrzałych, zróżnicowanych komórkach, a także komórkach już stransformowanych komórkach. Pierwszy raz zidentyfikowano macierzyste komórki nowotworowe w przypadku przebiegu ostrej białaczki szpikowej w 1990 roku. Zaobserwowano, że mała liczba komórek w masie nowotworowej jest fenotypowo podobna do komórek macierzystych i może inicjować rozwój nowotworu u myszy bezgrasicznych. W ostatnich 3 latach wyizolowano komórki o zbliżonej charakterystyce z guzów ccRCC uzyskanych po nefrektomii. Komórki macierzyste raka jasnokomórkowego nerki stanowią obiekt badawczy Laboratorium Onkologii Molekularnej, Kliniki Onkologii Wojaskowego Instytutu Medycznego. Badaniu poddawane są warunki żywotności i proliferacji komórek ccRCC-CSC. Analizie podlega wpływ stężenia tlenu oraz czynników wzrostu i interleukin na komórki ccRCC i ccRCC-CSC.

Materiał i metody. Stabilne ludzkie linie komórkowe raka jasnokomórkowego nerki (ccRCC) oraz linie macierzyste ccRCC-CSC CD133⁺ były wysiewane na 96 dołkowe płytki po czym hodowane w inkubatorach w warunkach normoksji (ok. 20% O₂) i hipoksji (1% O₂). Komórki ccRCC-CSC ekspresyjące CD105 izolowano na kolumnach powinowactwa. Do hodowli komórkowych dodawany był roztwór TKI i komórki hodowano w medium hodowlanym o różnych stężeniach leku (0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20 μM). Dokonany został pomiar proliferacji komórek ccRCC z guza pierwotnego i z guzów przerzutowych oraz ccRCC-CSC w obecności leku. Wykorzystując model *in vitro* oceniano wpływ stężenia tlenu w guzie na podziały komórek nowotworowych i ich tempo oraz na morfologię i zdolność do migracji komórek ccRCC. Obecność komórek ccRCC CD105⁺ i CD133⁺ oceniano wykorzystując technikę FACS.

Wyniki. TKI oddziałuje na komórki ccRCC-CSC — hamuje proliferację komórek linii ccRCC CSC CD133⁺ w stopniu zależnym od dawki. Obniżone stężenie tlenu do promuje wzrost komórek ccRCC, a także macierzystych komórek raka jasnokomórkowego nerki CD133⁺ i zmniejsza ich wrażliwość na działanie leków. Stężenie tlenu i czynników wzrostu wywiera istotny wpływ na ilość komórek ccRCC-CSC w guzie.

Omówienie. Komórki ccRCC-CSC CD105⁺ i CD133⁺ wykazują inną charakterystykę podziałów i migracji niż linie ccRCC. Zahamowanie przekazywania sygnałów za pośrednictwem kinaz tyrozynowych wywiera znaczący efekt antyproliferacyjny na komórki linii ccRCC CSC CD133⁺. Jest on ograniczany po przez obniżone stężeniu tlenu występujące w obrębie guza nowotworowego. Być może jest to jedna z przyczyn ograniczonej skuteczności klinicznej badanego leku. Niewielka frakcja macierzystych komórek nowotworowych może warunkować oporność nowotworu na leczenie onkologiczne. Badania molekularne macierzystych komórek nowotworowych wskazują, iż obserwowana w klinice oporność na terapię może wynikać ze zmiany w macierzystych komórkach nowotworów, prawdopodobnie w skutek zmiany profilu transdukcji sygnałów odpowiedzialnych za aktywność metaboliczną komórek i oporność lekową.

W203

Moje noce u Maud — pięciu jeźdźców Apokalipsy w radioterapii

B. Maciejewski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Wielu jest pionierów w radioterapii, których badania były krokami milowymi postępu w tej dziedzinie. Ale są wśród nich nazwiska znaczące, w tym polskie których nie należy zapominać: A. Hliniak, A. Michałowski, H. Thomlinson, G. Fletcher, R. Withers. Autor przedstawia ich koncepcje i badania, które stały się podstawą istotnych zmian metodycznych i praktycznych w radioterapii. Od pierwszych w powojennej Europie badań klinicznych Hliniaka na modelu raka skóry, nowej komórkowo-humoralnej koncepcji odczynów popromiennych Michałowskiego, efektu tlenowego Thomlinsona i Gray'a, po rewolucyjną w późnych latach 60. koncepcję radiobiologicznych podstaw radioterapii Fletchera i mechanizmy repopulacji Withersa. Prezentację autor ilustruje wynikami badań tych „pięciu jeźdźców Apokalipsy”.

W204

Sekwencjonowanie genomu i droga do terapii indywidualizowanych

M. Jarzqb

III Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Trwający 13 lat, zakończony w roku 2003 Projekt Poznania Ludzkiego Genomu (*Human Genome Project*, HGP) kosztował prawie 4 mld dolarów. Szacuje się, że zastymulował ok. 800 mld dolarów w postaci nowych przedsięwzięć biznesowych. Podstawowa sekwencja „standardowego” ludzkiego genomu uzyskana w ramach HGP przez ostatnie 9 lat była wykorzystywana przez wiele grup, wykorzystujących zarówno całogenomowe badania analizy związku (*genome-wide association studies*, GWAS) jak i techniki masywnie równoległego sekwencjonowania (*massively-parallel genome sequencing*), czyli tak zwanego sekwencjonowania nowej generacji (*next generation sequencing*, NGS). W przeciwieństwie do efektu ekonomicznego, kliniczne i poznawcze korzyści z tych badań trudno jeszcze podsumować: z jednej strony jednoznacznie przyczyniły się one do poznania biologicznych mechanizmów chorób rzadkich, w tym do zidentyfikowania przyczyn wielu schorzeń wywoływanych przez zmiany pojedynczych genów (dziedziczenie jednogenowe). Z drugiej strony, wyniki uzyskiwane zwłaszcza metodą GWAS w chorobach wielogenowych (to jest większości częstych chorób cywilizacyjnych) nie przyniosły jak dotąd odkryć które zrewolucjonizowałyby nasze rozumienie mechanizmów leżących u ich podłoża.

Hipotetyczny mechanizm inicjacji i progresji nowotworów (powstawanie mutacji somatycznych, czasem na podłożu dziedzicznej predyspozycji, albo w postaci pojedynczej „silnej” mutacji germlinalnej, albo w postaci konstelacji „słabych” polimorficznych wariantów pojedynczych nukleotydów) bardzo dobrze nadaje się do badania nowymi technikami genomicznymi. Masywnie równoległe sekwencjonowanie DNA komórek guza pozwala zidentyfikować mutacje somatyczne, które można porównać do genotypu komórek nienowotworowych lub do referencyjnej sekwencji genomu ludzkiego. Baza COSMIC (*Catalogue of Somatic Mutations in Cancer*) kataloguje mutacje somatyczne — jak dotąd na podstawie analizy ponad 700 000 guzów nowotworowych (dane zgłaszane przez badaczy) zidentyfikowano ponad 300 000 różnych wariantów. Część z nich zapewne jest tzw. mutacjami pasażerskimi (*passenger mutations*), to jest przypadkowo powstałymi na skutek zaburzeń naprawy DNA zmianami genomu, które nie są przyczyną onkogenezy. W sumie, w bazie jest ponad 1800 kompletnych „portretów raka”, to jest w całości zanalizowanych eksomów (sekwencji DNA kodujących geny), transkryptomów (sekwencji RNA

lub pełnych genomów DNA guza. Część z nowych wariantów to tzw. geny fuzyjne, powstałe na skutek rearanżacji dwóch normalnie odległych genów — takich zmian zidentyfikowano ponad 8 tys.

Równoległe z katalogowaniem zróżnicowania nowotworów toczą się projekty nakierowane na poznanie zróżnicowania germlinalnego DNA człowieka, to jest sekwencji genów i fragmentów niekodujących, przekazywanej z pokolenia na pokolenie. Jeden z nich, 1000 *Genomes Project*, za cel stawia sobie sekwencjonowanie genomu ponad 2500 ludzi, z których pierwszy tysiąc jest już częściowo zanalizowanych. Badacze mają nadzieję na oszacowanie w skali całego genomu, jakie cechy są w większości dziedziczone i związane z różnicami w DNA, a które w dużej części zależą od czynników środowiskowych.

W przyszłości fakt, że mamy narzędzia do identyfikowania zarówno indywidualnej predyspozycji genetycznej ze strony pacjenta, jak i indywidualnego genotypu nowotworu przeloży się na wiele ciekawych hipotez dotyczących przyczyn raka. Pierwsze badania tego rodzaju, np. analiza dotycząca zróżnicowania mutacji somatycznych między różnymi podtypami molekularnymi raka piersi (Banerji i wsp., *Nature* 2012) wskazują, że hipotezy te mogą przynosić także nowe przydatne testy diagnostyczne. Z kolei spektakularne efekty, np. zastosowania kryzotybinu w rakach płuca z rearanżacją genów EML4 i ALK wskazują, że selekcjonowanie chorych z rzadkimi mutacjami może przynieść istotną korzyść terapeutyczną i być podstawą strategii leczenia. Stąd, wydaje się że najbliższe lata będą czasem oceny, czy sekwencjonowanie genomu jest drogą do personalizowanej terapii raka.

W205

Rak płuca — wpływ biologii molekularnej na praktykę

R. Dziadziuszko, J. Jassem

Klinika Onkologii i Radioterapii,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Powstawanie i wzrost nowotworów złośliwych są uwarunkowane szeregiem zjawisk genetycznych i epigenetycznych, takich jak mutacje somatyczne, zmiany liczby kopii genów (delecje lub amplifikacje), zmiany wzorów metylacji sekwencji promotorowych oraz infekcje wirusowe. Na skutek niestabilności genomu nowotworów, w każdym guzie występują dziesiątki lub setki zaburzeń genetycznych, ale jedynie nieliczne z nich mają funkcjonalne znaczenie warunkujące inicjację, promocję lub progresję guza („wiodące” zaburzenia genetyczne) i mogą stanowić cel terapii. Postęp wiedzy w ostatniej dekadzie umożliwił dokładne opisanie i poznanie funkcji wielu wiodących zaburzeń występujących w niedrobnokomórkowych rakach płuca. Zastosowanie inhibitorów białek kodowanych przez nieprawidłowe geny

prowadzi do zahamowania wzrostu nowotworu zarówno w warunkach doświadczalnych, jak i klinicznych.

Przedmiotem szczególnie intensywnych badań był w ostatnich latach gruczolowy rak płuca. Z klinicznego punktu widzenia, w ok. 75% tych raków obecne jest przynajmniej jedno zaburzenie genetyczne o udowodnionym lub prawdopodobnym znaczeniu terapeutycznym. Są to mutacje, rearanżacje lub amplifikacje genów kodujących receptory uczestniczące w kaskadzie przekazywania sygnału (*EGFR*, *HER2*, *RET*, *ALK*, *ROS1*, *MET*) i mutacje lub amplifikacje genów dla wewnątrzkomórkowych białek przekazujących sygnał do jądra komórkowego (*K-RAS*, *RAF*, *MEK*, *PIK3CA*). Dla niektórych celów molekularnych istnieją skuteczne inhibitory o udowodnionym znaczeniu klinicznym (*EGFR*, *ALK*), dla innych swoiste inhibitory są na różnych etapach badań klinicznych (*HER2*, *ROS1*, *RET*, *MET*, *MEK*). Mutacje genu *K-RAS* (ok. 10–30% raków gruczolowych płuca) prowadzą do powstania nieprawidłowego białka, dla którego nie stworzono jeszcze skutecznego inhibitora. W szybkim tempie rozwija się także wiedza dotycząca zaburzeń genetycznych w rakach płaskonabłonkowych i w tej grupie toczy się wiele badań klinicznych z lekami ukierunkowanymi molekularnie. Słabo zbadane pod względem genetycznym są natomiast nadal raki neuroendokrynne i drobnokomórkowe płuca.

Podział raków płuca w zależności od wiodących zaburzeń molekularnych nie został jeszcze uwzględniony w formalnych zaleceniach dotyczących klasyfikacji tego nowotworu, ale prowadzone są intensywne prace na ten temat. Choć rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem na świecie, poszczególne zaburzenia mogą występować bardzo rzadko (np. rearanżacje *ROS1* – w ok. 1–2% raków gruczolowych) i powinny być traktowane jako „choroby sieroce”. Wyzwaniem najbliższych lat będzie wdrożenie kompleksowej diagnostyki molekularnej tych zaburzeń oraz szybkie i skuteczne prowadzenie badań klinicznych w zdefiniowanych molekularnie grupach chorych. Niezbędnym elementem skuteczności ukierunkowanego molekularnie leczenia będzie także opracowanie i kliniczna implementacja wiarygodnych markerów predykcyjnych dla tych terapii.

W206

Czynniki predykcyjne dla systemowego leczenia

A. Łacko

Katedra Onkologii, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Podstawą indywidualizacji systemowego leczenia przeciwnowotworowego jest odpowiedni dobór chorych, który pozwala na wykorzystanie określonych leków w populacji, w której prawdopodobieństwo korzyści z leczenia jest największe. Takie postępowanie nie naraża pozostałych chorych na działania niepożądane i zwiększa efektywność

kosztową terapii. Ma to szczególne znaczenie dla leczenia ukierunkowanego molekularnie, ponieważ aktywność tych leków jest ograniczona do czasem bardzo niewielkiej populacji. Wskaźniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie systemowe są narzędziem służącym do prognozowania korzyści z leczenia, a w niektórych przypadkach umożliwiając także identyfikację chorych obciążonych znacznym ryzykiem powikłań. Znaczenie predykcyjne mają niektóre cechy kliniczne i patologiczne, wskaźniki molekularne, sygnatury genowe, a także działania niepożądane leczenia. Ocena wartości wskaźników predykcyjnych jest wieloetapowa. Polega na identyfikacji potencjalnego wskaźnika i jego związku z przebiegiem nowotworu lub mechanizmem działania leku, oszacowaniu częstości występowania w określonej populacji chorych, wyborze metody oznaczania. Przed wprowadzeniem wskaźnika do praktyki klinicznej konieczna jest jego walidacja, ustalenia użyteczności klinicznej oraz analizy farmakoekonomiczne. Dostępne technologie pozwalają na badanie wielu genów i białek o potencjalnej wartości predykcyjnej, ale niewiele przechodzi przez wszystkie etapy oceny. Badania nad czynnikami predykcyjnymi utrudnia niewielka częstość występowania niektórych wskaźników, retrospektywny charakter analiz oraz brak standaryzacji metod oznaczania. Przykładem czynników predykcyjnych dla leków ukierunkowanych molekularnie jest: ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych dla hormonoterapii raka piersi i raka stercza, stan *HER2* dla leczenia anty-*HER-2* raka piersi i raka żołądka, mutacja *KIT* w eksonie 11 dla leczenia imatynibem mięsaków podścieliska, gen fuzyjny *bcr/abl* dla leczenia imatynibem przewlekłej białaczki szpikowej, gen fuzyjny *EML4-ALK* dla leczenia kryzotynibem niedrobnokomórkowego raku płuca (NDRP), mutacje aktywujące *EGFR* dla niskocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych *EGFR* w NDRP, mutacje *KRAS* i *BRAF*, odpowiednio dla leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-*EGFR* raka jelita grubego i inhibitorami *BRAF* czerniaków skóry oraz obecność antygeny limfocytów B — *CD20* dla leczenia rytuksymabem chłoniaków niezłośliwych. Nadal natomiast nie ustalono wskaźników predykcyjnych dla terapii antyangiogennych. Priorytetem jest włączanie badań molekularnych do protokołów klinicznych na wczesnych etapach badań, standaryzacja testów, dostosowanie metod statystycznych do kompleksowej oceny biomarkerów oraz współpraca grup badawczych w dziedzinie badań translacyjnych.

W207

Leki antyangiogenne — stan w 2012 roku

P. Potemski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Angiogeneza towarzysząca nowotworzeniu jest od kilku lat jednym z najbardziej intensywnie badanych obszarów

współczesnej onkologii. Kiedy na przełomie XX. i XXI. wieku koncepcja hamowania angiogenezy zaczęła być możliwa do zrealizowania, pojawiły się wielkie nadzieje na dokonanie przełomu w walce z nowotworami. Jednak przeprowadzone badania III fazy z bewacyzumabem, przeciwciałem monoklonalnym antagonizującym VEGF-A oraz doustnymi inhibitorami kinaz tyrozynowych białek uczestniczących w procesie angiogenezy (m.in. sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib) w większości nie wykazały wpływu takiej terapii na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Jedynie w niektórych badaniach prowadzonych u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, raka nerkowokomórkowego, raka wątrobowokomórkowego oraz ostatnio u chorych na guzy neuroendokrynne lub raka tarczycy zastosowanie terapii antyangiogennej wpłynęło na poprawę rokowania. Podstawowymi przyczynami dotychczasowych rozczarowań związanych ze znacznie mniejszą, niż oczekiwana skutecznością leków hamujących angiogenezę są: brak znanych czynników predykcyjnych dla terapii antyangiogennej oraz wykształcanie się wtórnej oporności poprzez uruchomienie innych mechanizmów stymulujących tworzenie naczyń. W celu optymalizacji leczenia hamującego angiogenezę podejmowane są badania nad nowymi substancjami oraz poszukiwane są czynniki predykcyjne takie jak np. polimorfizmy pojedynczego nukleotydu genów *VEGF* lub *HIF-1A* albo izoformy białka VEGF. Terapii antyangiogennej często towarzyszą objawy też niepożądane niekiedy istotnie wpływające na jakość życia chorych. Znaczenie mają także rosnące koszty terapii onkologicznej, co przy niewielkiej skuteczności leków hamujących angiogenezę powoduje problemy związane z ich finansowaniem ze środków publicznych. Przyszłe badania kliniczne powinny być nakierowane na selekcję molekularną chorych poprzez znalezienie czynników predykcyjnych dla poszczególnych leków antyangiogennej, a nie sprawdzanie aktywności kolejnych preparatów w niewyselekcjonowanych, dużych grupach chorych.

W208

Czy zastosowanie robota da VINCI w chirurgii onkologicznej układu moczowego może być opłacalne?

T. Drewa

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Prezentacja przedstawia porównanie klasycznej laparoskopowej z wspomaganą robotem prostatektomią radykalną, porównanie częstości występowania (+) marginesów w otwartej załonowej (RRP), klasycznej laparoskopowej (LRP) oraz wspomaganą robotem prostatektomią radykalną (RALP), porównanie kosztów (US\$) otwartej załonowej (RRP), klasycznej laparoskopowej (LRP) oraz wspomaganą robotem prostatektomią radykalną (RALP) (bez kosztów zakupu robota). porównano częściową nefrektomię wspomaganą robotem rpn (A) do klasycznej laparoskopowej lpn (B), oraz krzywe nauki w tych przypadkach. porównano koszty między klasyczną otwartą cystektomią radykalną a wspomaganą robotem cystektomią radykalną (RALRC).

Wnioski. 1. Laparoskopowe wycięcie nadnercza, nerki, moczowodu czy też wszystkich tych narządów łącznie są zabiegami zbyt prostymi technicznie, aby uzasadnione było użycie do tego celu robota. 2. Prostatektomia radykalna, mimo iż jest zabiegiem wymagającym, w wielu ośrodkach europejskich wykonywana jest metodą klasycznej laparoskopii (w US z użyciem robota). 3. Częściowa nefrektomia jest operacją, w której użycie systemu da Vinci jest w pełni uzasadnione z punktu widzenia onkologicznego i chirurgicznego. 4. Cystektomia radykalna wraz z rekonstrukcją dróg moczowych jest operacją, w której użycie robota ma nie tylko uzasadnienie onkologiczne, ale i ekonomiczne.