NOWOTWORY Journal of Oncology • 2007 • volume 57
Number 2 • 213–222

Sprawozdania • Reports

Sprawozdanie z V Europejskiej Konferencji Raka Piersi

Chirurgia

W marcu ubiegłego roku w Nicei odbyła się kolejna, już piąta, Europejska Konferencja Raka Piersi. Tematyka konferencji tradycyjnie obejmowała problemy zarówno wczesnego wykrywania, diagnostyki, jak i leczenia raka piersi. Poza prezentacją „złotych standardów" postępowania znaczna jej część obejmowała także wyczerpujące doniesienia i dyskusje dotyczące nowych metod diagnostyczno-terapeutycznych.

Z punktu widzenia chirurga onkologa codziennie zajmującego się diagnostyką i terapią chorych z rakiem piersi interesujące były zarówno sesje diagnostyczne, chirurgiczne, jak i dotyczące terapii skojarzonych.

Jednym z nowych zagadnień w onkologii jest problem chemoprewencji raka piersi, czyli strategii stosowania leków zmniejszających ryzyko zachorowania w grupach wysokiego ryzyka. Poświecono temu zagadnieniu całą sesję plenarną w dniu 22 marca 2006 r., dokonując podsumowania zarówno nadal prowadzonych (UK IBIS Trial, STAR Trial), jak i już zakończonych badań (NSABP Breast Cancer Prevention Study). Chociaż nadal jednym z nielicznych krajów, w których tamoksyfen zarejestrowany jest w chemoprewencji, pozostają Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, to w wielu ośrodkach jest on stosowany w praktyce w chemoprewencji. Stąd wydaje się, że dla wielu onkologów interesujące było wystąpienie A. Decensiego dotyczące optymalizacji jego stosowania (wykład: Strategies to optimize tamoxifen use).

Spośród nowych technik obrazowania gruczołu piersiowego kilka interesujących wystąpień dotyczyło zastosowania PET w diagnostyce. Dr Greco z Europejskiego Instytutu Onkologii w Mediolanie przedstawił wstępne wyniki porównujące zastosowanie PET w diagnostyce węzłów chłonnych dołu pachowego we wczesnych postaciach raka piersi. Dotychczasowe wyniki badania wskazują, że pozytywny wynik PET dołu pachowego pozwala zrezygnować z biopsji węzła wartowniczego i przeprowadzić od razu usunięcie węzłów chłonnych pachowych (optymalizacja kosztów pomimo wysokiej ceny badania PET). W badaniu mediolańskim czułość PET w ocenie dołu pachowego wynosiła 94,4%, swoistość 89,8, ale negatywna wartość prognostyczna zwłaszcza dla guzów T1a-b wynosiła aż 97%.

Jednym z istotnych zagadnień w terapii raka piersi jest biopsja węzła wartowniczego. W czasie omawianej konferencji poświęcono temu zagadnieniu zarówno wiele wykładów plenarnych,jak również całych sesji.

Ocena mikroskopowa węzłów chłonnych dołu pachowego pozostaje nadal istotna z punktu widzenia stopnia zaawansowania, leczenia miejscowego, stosowania systemowego leczenia uzupełniającego, a także jest głównym czynnikiem rokowniczym. Współcześnie w subklinicznym raku piersi (T1a, T1b) w ponad 80% przypadków nie stwierdza się przerzutów do węzłów chłonnych dołu pachowego. W leczeniu wczesnych postaci raka piersi, poza ograniczaniem zasięgu chirurgii w obrębie piersi, jest także tendencja do ograniczania zakresu resekcji w obrębie dołu pachowego. Koncepcja węzła wartowniczego (ww), jako tego, do którego w pierwszym rzędzie powstają przerzuty została upowszechniona przez Mortona w terapii czerniaka. W latach 90. została zaadaptowana do terapii raka piersi i obecnie po opublikowaniu ponad 50 badań w wielu ośrodkach onkologicznych jest procedurą standardową. W większości ośrodków dla lokalizacji węzła wartowniczego stosuje się podwójną technikę: radioizotop oraz metodę barwnikową (błękit metylenowy). W przeddzień (lub co najmniej na kilka godzin przed) planowanego zabiegu operacyjnego w okolicę guza (lub podotoczkowo) podawany jest radioizotop (najczęściej technet 99 m znakowany koloidem), po 2-3 godzinach od injekcji wykonywana jest limfoscyntygrafia. Przed zabiegiem operacyjnym dodatkowo podawana jest niewielka objętość (1-2 ml) błękitu metylenowego. Użycie ręcznej gammakamery (detekcja radioizotopu) oraz obserwacja wysycanych naczyń czy też węzła chłonnego pozwala zidentyfikować go w 93-100% przypadków. Odsetek wyników błędnie ujemnych w pierwszych badaniach wynosił mniej niż 7%, obecnie w wielu doniesieniach nie przekracza 1%. Część autorów wskazuje na istnienie więcej niż jednego węzła wartowniczego dla pojedynczej zmiany w sutku. W licznych ośrodkach węzeł/węzły chłonne wartownicze badane są śródoperacyjnie. Doniesienia o znalezieniu przerzutów do ww w badaniu immunohistochemicznym przy „negatywnym" barwieniu rutynowym i coraz szersze stosowanie technik biologii molekularnej (RT-PCR) powoduje odstępowanie od badań śródoperacyjnych. Techniki te pozwalają bowiem zidentyfikować pojedyncze komórki nowotworowe oraz mikroprzerzuty, które wg współczesnych danych nie są, jak dotychczas sądzono, bez znaczenia klinicznego. Chociaż biopsja węzła wartowniczego w raku piersi została pierwotnie zaproponowana dla chorych leczonych oszczędzająco, jest obecnie także szeroko stosowana w przypadku konieczności wykonania amputacji, zarówno w raku inwazyjnym, jak i postaciach *in situ*, a nawet przy wykonywaniu tzw. profilaktycznej mastektomii.

W przypadku stwierdzenia makroprzerzutu do ww wykonywane jest klasyczne usunięcie węzłów chłonnych dołu pachowego, chociaż przeciwnicy takiego postępowania podkreślają, że 50% chorych z zajętym przerzutami ww nie będzie miało ognisk nowotworu w pozostałych usuniętych węzłach chłonnych dołu pachowego. Trwają obecnie kliniczne badania mające ocenić konieczność wykonywania limfadenektomiii pachowej u chorych z przerzutem do węzła wartowniczego. Badanie ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) zawiera opcje pełnej limfadenektomii *vs* obserwacji. Jak dotychczas (dane ustne prezentowane na konferencji), dokonano randomizacji 879 chorych i nie wykazano różnic w częstości występowania wznów pachowych. Badanie AMAROS (After Mapping of the Axilla Radiotehrapy or Surgery) prowadzone przez EORTC porównuje klasyczną limfadenektomię z radioterapią na obszar dołu pachowego. Podobnie jak w badaniu amerykańskim, punktem końcowym analizy jest częstość wznów pachowych. Dokonano randomizacji 2340 chorych i jak dotychczas stwierdzono 4 wznowy – 2 w przypadku ww ujemnych i 1 w przypadku ww zajętego. Badania te są nadal w toku.

Obowiązująca obecnie klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania TNM uwzględnia minimalne zajęcie pachowych węzłów chłonnych i wyróżnia występowanie pojedynczych komórek nowotworowych (*isolated tumor cells* ITC <0,2 mm pN0i) oraz mikroprzerzuty (>0,2-2 mm; pN1 mi). W przypadku biopsji węzła wartowniczego prawdopodobieństwo wykrycia minimalnych zmian jest większe, ponieważ ich badanie jest bardziej szczegółowe i poza technikami obrazowymi stosowane są badania immunohistochemiczne oraz techniki molekularne (np. metoda reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (*reverse transcriptase polymerase chain reaction* RT-PCR). Dostępne dane z piśmiennictwa podają, że w około 15-45% zajętych węzłów wartowniczych stwierdza się wyłącznie mikroprzerzuty. Kliniczne znaczenie wykrycia mikroprzerzutów oraz optymalne leczenie chirurgiczne tych chorych jest przedmiotem zarówno zażartych dyskusji, jak i nowych proponowanych badań. Jak dotychczas przyjęto, że u chorych, u których w ww stwierdzono mikroprzerzut, należy wykonać tradycyjną limfadenektomię pachową, o ile nie jest możliwe włączenie chorej do badania klinicznego (patrz powyżej). Chore z mikroprzerutami traktowane są jak chore z zajęciem węzłów chłonnych i mają podobne wskazania do leczenia systemowego.

Wykrycie w biopsji węzła wartowniczego pojedynczych komórek nowotworowych w patologicznej ocenie jest cechą pN0. Optymalne leczenie zarówno miejscowe, jak i systemowe tej grupy budzi najwięcej kontrowersji. W części ośrodków także w tej grupie wykonuje się pełną limfadenektomię dołu pachowego, w innych pozostawia pod obserwacją. Z racjonalnego punktu widzenia ta grupa chorych powinna być obiektem właściwie zaplanowanych badań klinicznych.

Osobnego omówienia wymagają inne, niż węzły dołu pachowego, węzły wartownicze. Incydentalnie stwierdza się węzły wartownicze w dole podobojczykowym, na wewnętrznej powierzchni ramienia natomiast przy centralnym położeniu guza u znacznej części chorych 17-25% z wczesnymi postaciami raka piersi stwierdza się spływ i zajęcie węzłów chłonnych leżących wzdłuż naczyń piersiowych wewnętrznych – węzły przymostkowe. Biopsja węzła wartowniczego tej okolicy jest technicznie trudna, często wiąże się z koniecznością resekcji przymostkowej części żebra. Nie zawsze także pomimo to udaje się węzeł wartowniczy odszukać. Potwierdzenie przerzutu do ww tej okolicy poza potwierdzeniem wyższego stopnia zaawansowania (*upstaging*) pogarsza także rokowanie ale nie rozwiązuje problemu dalszego leczenia tych chorych. Z punktu widzenia techniki chirurgicznej radykalne usunięcie tych węzłów jest bardzo trudne i obciążone znacznym ryzykiem powikłań, co nie uzasadnia wykonywania tej procedury. Do tej pory nie zostało także udowodnione, aby chore z zajęciem węzła wartowniczego w tej okolicy odnosiły korzyść z uzupełniającej radioterapii. Obecnie prowadzone badanie EORTC 22922 może w przyszłości częściowo rozwiązać ten problem.

Przy ocenie ww, poza omawianiem problemów i kontrowersji, należy pamiętać o niewątpliwych korzyściach. Chore bez przerzutów do ww mogą uniknąć powikłań związanych z limfadenektomią. W porównaniu z klasyczną limfadenectomią dołu pachowego biopsja węzła wartowniczego tej okolicy jest zabiegiem o mniejszej zarówno wczesnej, jak i odległej chorobowości. Obrzęk limfatyczny stwierdzano w 0-3% przypadków (po pełnym usunięciu węzłów chłonnych 17-54%). Nie występuje także obrzęk w obrębie sutka, co wpływa korzystnie na efekt estetyczny u chorych leczonych oszczędzająco. Wśród możliwych powikłań wymienia się reakcje alergiczne (w tym wstrząs) po podaniu błękitu oraz przetrwanie wybarwienia miejsca jego podania. Omawiane wyżej zagadnienia były wyczerpująco prezentowane na konferencji w Nicei. Były przedmiotem wykładów (E.J. Rutgers „Clinical consequence of a positive sentinel node"), poświęcono temu zagadnieniu całą sesję („Sentinel node procedure and beyond"), a także odbyła się debata („Should micrometastases in sentinel lymph nodes be ignored?").

Chociaż nie przewidziano specjalnej sesji dotyczącej chirurgicznych aspektów leczenia raka piersi, były one tematem zarówno wykładów plenarnych (np. bardzo ciekawy wykład W. Wooda z USA „Breast conservation – why still a challenge?", J.E. Garbera „Prophylactic surgery and oophorectomy in the management of high risk individuals"), wykładów prezentujących aktualny stan wiedzy (*teaching lectures*) (np. znakomite wystąpienie L. Cataliottiego omawiające optymalne leczenie raków w miejscu, „Optimal management of DCIS and LCIS of the breast"),omówienia wyników badań randmizowanych (N. Bijker i współpracownicy „Breast-conserving treatment with or without radiotherapy for ductal carcinoma in situ DCIS: ten years results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC randomized phase III trail 10853"), jak i w trakcie sesji specjalnych (np. w sesji poświęconej terapii raka piersi w wieku podeszłym wystąpienie B. Cuttliego dotyczące leczenia

oszczędzajacego w tej grupie wiekowej, („Breast conserving therapy for stage I-II breast cancer in elderly. Analysis of 927 cases").

Osobna sesja poświęcona była rekonstrukcji w raku piersi. Tradycyjnie już niezwykle interesująco Krishna Clough z Centrum Curie w Paryżu omawiał aspekty zastosowania onkoplastyki (wykład pt. „Oncoplastic surgery allows extensive resections for conserwative treatment of breast carcinoma"). Z praktycznego punktu widzenia ciekawe było wystąpienie H. Oldenburga z Amsterdamu, dotyczące trudności w detekcji wznowy miejscowej po przeprowadzonej rekonstrukcji gruczołu („Follow up after breast reconstruction"). Bardzo interesujące i ciekawe było wystąpienie naszej koleżanki Ewy Senkus z ośrodka gdańskiego omawiające problemy radioterapii po rekonstrukcji („Radiotherapy in patients undergoing breast reconstruction").

Tematyka chirurgiczna była natomiast wszechobecna w sesjach plakatowych zarówno w częściach diagnostycznych (np. oceny marginesów chirurgicznych w leczeniu oszczędzajacym przy wykorzystaniu różnych technik), porównywania osiagniętych wyników leczenia czy efektów kosmetycznych przeprowadzanych zabiegów, jak i ciekawostek technicznych. Z tych ostatnich moją uwagę zwróciły prace dotyczące zastosowania endoskopii przy wykonywaniu prostej mastektomii z jednoczasową rekonstrucją endopropezą (np. praca J.P. Jeong i wsp. z Korei „Endoscopic subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction for breast cancer"). I nie mogę oprzeć się wrażeniu, że my ludzie lubimy czasami skomplikować sobie nawet proste sprawy.

Poza niewątpliwymi walorami naukowymi tej konferencji należy także wspomnieć o urodzie miejsca, w którym się odbywała. Mimo natłoku zajęć i nie najlepszej pogody wielu uczestnikom udało się w ekspresowym tempie zwiedzić zarówno Niceę (Citytour), jak i niektóre z pobliskich urokliwych miasteczek, np. Antibes.

Dr n med. Maria Monika Nagadowska
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Radioterapia

W licznych sesjach poruszano różne aspekty radioterapii radykalnej raka piersi, przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące tej części leczenia onkologicznego. Jakkolwiek tematyka radioterapii była przedstawiona dogłębnie, nie było nowych doniesień zmieniających praktykę kliniczną.

Kogo nie napromieniać?
Prof. A. Fourquet z Instytutu Curie w Paryżu próbował w swym wystąpieniu ustalić, które pacjentki chore na raka piersi mogą być zwolnione z napromieniania po operacji oszczędzającej. Przeanalizował znaczenie następujących czynników prognostycznych, mających wpływ na ryzyko wznowy miejscowej: wieku, marginesu tkanek zdrowych wokół wyciętego raka, wielkości raka, obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, komponentu raka wewnątrzprzewodowego, inwazji naczyń limfatycznych i krwionośnych, stopnia histologicznej złośliwości raka, stanu receptorów ER i PR, typu histologicznego raka oraz leczenia uzupełniającego systemowego. Wykazał, że głównym czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej jest wiek: chore po 70. roku życia mają ryzyko wznowy 2% (0-5,8%). Na podstawie przedstawionych danych autor wysnuł wniosek, że w chwili obecnej nie można wyselekcjonować podgrupy chorych na raka piersi z niskim ryzykiem wznowy, u których można byłoby odstąpić od napromieniania. Można zrezygnować z radioterapii tylko w indywidualnych przypadkach, u chorych z niskim ryzykiem wznowy, zwłaszcza wtedy, gdy istnieje duże prawdopodobieństwo uszkodzenia serca lub płuca po radioterapii. W takich przypadkach konieczne jest wyjaśnienie chorej ryzyka następstw odstąpienia od radioterapii oraz jej pisemna zgoda.

Kogo koniecznie napromieniać?
Prof. H. Bartelink przedstawił charakterystykę grupy chorych na raka piersi, która z całą pewnością wymaga radioterapii jako uzupełnienia po leczeniu oszczędzającym, wraz z podwyższeniem dawki na lożę po guzie (*boost*). Spośród wielu czynników ryzyka wznowy miejscowej na pierwszym miejscu wymienił wiek chorej oraz wielkość marginesów tkanek zdrowych wokół raka. U chorych z marginesem >2 mm ryzyko wznowy miejscowej wynosi 5%, z marginesem ≤2 mm – 7%, a z obecnością raka w marginesach tanek zdrowych – 12%. U chorych przed 50. rokiem życia z negatywnym marginesem ryzyko wznowy wynosi 8%, a z pozytywnym – 21%. U chorych po 50. roku życia ryzyko to jest znacznie mniejsze i wynosi odpowiednio 2% i 10%. Autor w swym wystąpieniu akcentował znaczenie podwyższania dawki na lożę po guzie, zwłaszcza u młodych chorych. W podsumowaniu stwierdził, że młode chore muszą być leczone promieniami bardziej agresywnie, i że u tych pacjentek należy poszukiwać nowych, zwłaszcza genetycznych, czynników odpowiedzialnych za niekorzystny przebieg choroby.

Jak szybko rozpocząć radioterapię uzupełniającą?
Prof. R Arriagada z Instytutu G. Roussy z Villejuif przedstawił zagadnienie optymalnego czasu pomiędzy zabiegiem operacyjnym a radioterapią uzupełniającą oraz problem wzajemnej sekwencji radioterapii uzupełniającej i leczenia systemowego u chorych po pierwotnym zabiegu operacyjnym. Na podstawie analiz porównawczych z innymi typami nowotworów autor jest zdania, że czas rozpoczęcia radioterapii uzupełniającej po operacji ma zależeć od agresywności raka tj. stopnia jego proliferacji.

W rakach szybko rosnących, odroczenie napromieniania o 1-2 miesiące może mieć duży, niekorzystny wpływ na dalsze losy chorych. Autor uważa, że czas od operacji do rozpoczęcia radioterapii, u chorych nie leczonych systemowo, powinien być nie dłuższy, niż 8 tygodni, a u chorych z rakami o wysokim stopniu złośliwości – jeszcze krótszy. W tych przypadkach liczy się także całkowity czas leczenia promieniami – ewentualne przerwy w napromienianiu należy kompensować podaniem dodatkowych frakcji. Jeżeli u chorej planowana jest chemioterapia i radioterapia uzupełniająca, leczeniem z wyboru jest zastosowanie najpierw chemioterapii, następnie napromieniania. U chorych leczonych uzupełniająco cytostatykami czas pomiędzy operacją a radioterapią może wynosić nawet do 6 miesięcy.

Jak leczyć wznowy miejscowe i lokoregionalne?
Prof. J. Jassem z AM w Gdańsku przedstawił współcześnie obowiązujące zasady postępowania w przypadku nawrotów miejscowych i lokoregionych raka piersi. U chorych z izolowaną, operacyjną wznową miejscową po pierwotnej mastektomii należy przeprowadzić wycięcie zmiany, a następnie u chorych, które nie były uprzednio napromieniane, napromienić na pole z blizną i pole nadobojczykowe. Dołączenie napromieniania na pole pachowe i przymostkowe nie jest wymagane, jeśli te okolice nie są zajęte. Napromienianie wyłącznie na obszar ograniczony do wyciętej wznowy jest niewystarczające. Zaleca się podanie dawki 50 Gy na obszar po wycięciu wznowy, a w przypadku nieoperacyjności zmian należy po dawce 50 Gy podać dodatkowo na nie usunięte zmiany 10-20 Gy (*boost*). Wznowa miejscowa w terenie uprzednio napromienianym wymaga ograniczenia pola napromieniania z uwagi na późne powikłania popromienne. U takich chorych można zastosować brachyterapię lub napromienianie z hypertermią. U chorych z ekspresją receptorów ER lub/i PR należy, po przeprowadzeniu leczenia miejscowego, włączyć hormonoterapię (zwykle II rzutu, gdyż większość stosowała hormonoterapię uzupełniającą). Rola chemioterapii jako uzupełnienia leczenia miejscowego wznów nie jest ustalona, badania kliniczne randomizowane, dotyczące tego zagadnienie są w toku. Chemioterapia jest stosowana szczególnie u tych chorych ze wznową, u których leczenie miejscowe jest niemożliwe do przeprowadzenia lub niekompletne.

Wznowy miejscowe po rekonstrukcji piersi wymagają wycięcia zmiany i napromieniania, ale takie chore wymagają znacznie bardziej skomplikowanych technik chirurgicznych i radioterapeutycznych. U chorych z wszczepionym implantem należy go usunąć razem ze wznową.

U chorych z izolowaną wznową po leczeniu oszczędzającym należy preprowadzić leczenie z intencją wyleczenia. Leczeniem z wyboru jest w takich przypadkach mastektomia ratująca. Nie przeprowadza się ponownie napromieniania pooperacyjnego ściany klatki piersiowej.

Dr med. Anna Niwińska
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Spotkanie po ASCO 2006

U progu lata, 30 czerwca i 1 lipca 2006 r. spotkaliśmy się w Trójmieście, by poznać najnowsze doniesienia przedstawione podczas dorocznej Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). Zainteresowanie środowiska polskich onkologów tą konferencją rośnie z roku na rok. Czterdziesta druga amerykańska konferencja odbyła się w Atlancie w dniach 2-6 czerwca 2006 r.

Tradycyjnie, na początek – biologia molekularna, przedstawiona przez prof. C. Szczylika. Wykład miał charakter głównie dydaktyczny, uzmysławiał dokonujące się obecnie przemiany w myśleniu i filozofii w leczeniu nowotworów. Rozpoczyna się bowiem era medycyny indywidualizowanej, nowe terapie celowane wymagają określenia cech osobniczych gospodarza i nowotworu, by uzyskać największą korzyść z leczenia. Na tegorocznym ASCO ponad połowa prezentowanych prac zawierała treści związane z biologią molekularną, przy czym większość z nich stanowią badania podstawowe lub wczesne badania kliniczne. Coraz popularniejsze staje się określanie nowotworu jako choroby genomu, a nie, jak dotąd, choroby DNA. DNA bowiem jest tylko fizycznym zapisem informacji, natomiast genom obejmuje funkcje genów, ich aktywność i współdziałanie. Znane są już niektóre epigenetyczne mechanizmy regulujące aktywność genów. Są to enzymatyczne procesy metylacji, fosforylacji czy acetylacji, które modyfikują aktywność genu bez jakichkolwiek zmian w zapisie sekwencji DNA. Powodują one bowiem zmiany konformacji DNA, co daje zaburzenie zdolności genu do interakcji z czynnikami transkrypcyjnymi. Może to spowodować np. wyciszenie genów (*gene silencing*) związanych z supresją nowotworów. Niewątpliwie rozpoczęła się era poszukiwania czynników wpływających na regulację czynności genu i są już pierwsze prace na ten temat (abstr. 3007, badanie I fazy dotyczące nowego selektywnego inhibitora ludzkiej acetylazy histonu). Na uwagę zasługują także badania I fazy nad nowymi substancjami – inhibitorami kinaz *aurora* (abstr. 3008 i 3009) oraz proapoptotycznym ligandem śmierci TRAIL (abstr. 3012 i 3013). Kinazy *aurora* to grupa białek regu-

lujących przejście komórki przez fazę mitozy (m.in. tworzenie wrzeciona podziałowego i segregację chromosomów). Ich inhibitory powodują przerwanie podziału komórek guza, promują przedwczesne wyjście z mitozy i wzmagają śmierć komórki. TRAIL to ligand proapoptotycznych receptorów komórkowych (DR4 i DR5), który indukuje apoptozę w wielu typach komórek nowotworowych, nie wpływając na komórki zdrowe. Jest on już produkowany przemysłowo przez firmy Genentech i Amgen i obecnie intensywnie badany jako lek celowany w guzach litych i chorobach rozrostowych. Trwają intensywne badania surwiwiny – białka z rodziny IAP (*inhibitor of apoptosis proteins*), które promuje podział komórek i hamuje apoptozę. Do jego szczególnie dużej kumulacji dochodzi w okresie mitozy. Białko to jest nieoznaczalne w komórkach dojrzałych, natomiast wykazuje nadekspresję w większości nowotworów; cecha ta wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Trwają próby nad zahamowaniem działania tego białka na drodze immunizacji przy użyciu szczepionek lub leków supresyjnych (abstr. 3014, badanie I fazy nad infibitorem surwiwiny – YM155, stosowanym w ciągłym siedmiodobowym wlewie). Duży postęp dokonał się w technologii mikromacierzy (abtr. 506, 509, 2031, 3518, 7003, 7226). Produkowane przemysłowo duże platformy pozwalają na komercyjne zastosowanie tej metody oraz określanie wrażliwości na wybrane leki. Dziś można również ekstrahować RNA ze skrawków parafinowych i identyfikować w archiwalnym materiale geny związane z ryzykiem powstania przerzutów. Dzięki testom mikromacierzy dokonują się powoli zmiany w klasyfikacji chorób. W białaczkach, a z czasem również w guzach litych, badania immunohistochemiczne będą coraz szerzej zastępowane testami mikromacierzy (abtsr. 6522, 6523).

W odniesieniu do raka płuca (wykład prof. M. Krzakowskiego) dominowały, jak co roku, doniesienia dotyczące niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Tocząca się od dłuższego czasu dyskusja nad rolą pooperacyjnej chemioterapii u chorych na NDRP wskazuje obecnie na korzyść związaną z tym leczeniem. Opinię tę potwierdza przedstawiona podczas ASCO metaanaliza najnowszych badań klinicznych dotyczących uzupełniającej chemioterapii (metaanaliza LACE – *lung adjuvant cisplatin evaluation*, obejmująca wyniki 5 dużych badań z ostatnich lat: ALPI, ANITA, BLT, IALT i JBR10 – abstr. 7008). Wykazano, że uzupełniająca chemioterapia, oparta na cisplatynie, wpływa na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych na NDRP (korzyść w przeżyciu 5-letnim – 4,2%) i czasu wolnego od nawrotu. Największa korzyść dotyczy chorych w stopniach II i III; chorzy w stopniu IB uzyskali minimalną korzyść, natomiast chorzy w stopniu IA nie odnieśli żadnej. Przedmiotem analizy były różne schematy chemioterapii z udziałem cisplatyny, przy czym najwięcej danych dotyczy schematu zawierającego cisplatynę i winorelbinę. Nie wykazano wpływu innych czynników (wiek, płeć, radioterapia uzupełniająca, całkowita planowana dawka cisplatyny) na korzyść związaną z chemioterapią uzupełniającą. Przedstawiono także dodatkową analizę danych z kanadyjskiego badania JBR10, oceniającą rolę uzupełniającej chemioterapii u chorych w starszym wieku (abstr. 7009). Wykazano, że chorzy w wieku powyżej 65 lat również odnoszą korzyść z chemioterapii uzupełniającej zabieg operacyjny, pomimo że leczenie w tej grupie wiekowej okazało się mniej intensywne. Wiek nie powinien być zatem kryterium kwalifikacji do uzupełniającej chemioterapii u chorych na NDRP, przy czym chorzy po 75. r.ż. wymagają dalszych badań. Nową formą leczenia uzupełniającego może się okazać rekombinowana szczepionka przeciwko MAGE-A3, antygenowi, którego ekspresję stwierdza się u ok. 35% chorych na NDRP, przy dużych różnicach w poszczególnych regionach świata (abstr. 7019). Skojarzona chemioradioterapia (jednoczasowa lub sekwencyjna) jest obecnie standardem leczenia nieresekcyjnego NDRP w stopniu III. Przedmiotem oceny jest zastosowanie dodatkowych cykli chemioterapii po ukończeniu napromieniania (abstr. 7043, 7048). Dotychczas nie wykazano korzystnego wpływu tej metody na czas przeżycia, natomiast zwiększa ona toksyczność leczenia. Przedstawiono też oczekiwaną od dłuższego czasu metaanalizę (CISCA) porównującą wartość cisplatyny i karboplatyny w pierwszorazowym leczeniu zaawansowanego NDRP (abstr. 7011). W metanalizie tej, obejmującej prawie 3000 chorych leczonych w ramach 9 badań klinicznych, wykazano znacznie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie schematami opartymi o cisplatynę niż karboplatynę (30% *vs* 24%). Wykazano także korzyść w zakresie przeżycia, choć znamienna różnica dotyczyła wyłącznie chorych leczonych schematami z udziałem leków III generacji. Kolejna metaanaliza przestawiona podczas kongresu dotyczyła wyboru najbardziej skutecznego schematu chemioterapii z udziałem cisplatyny. Wykazała ona, że w paliatywnym leczeniu I linii docetaksel jest korzystniejszy niż alkaloidy *vinca* w odniesieniu do odsetka odpowiedzi i czasu całkowitego przeżycia (abstr. 7034). Istotnym doniesieniem była także późna analiza wyników amerykańskiego badania CALGB 9633, która wykazała brak korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii z udziałem paklitakselu i karboplatyny u chorych w stopniu IB poddanych radykalnej resekcji miąższu płucnego (abstr. 7007). Wcześniejsze analizy w tym badaniu wskazywały na korzyść z leczenia uzupełniającego. Nakazuje to ostrożność w interpretacji wczesnych wyników badań i konieczność dłuższej obserwacji. Przedmiotem intensywnych badań pozostają nowe leki. Przedstawiono szereg doniesień zastosowania terapii celowanych w skojarzeniu z chemioterapią (m.in. abstr. 7015 – cetuksymab, 7016 – poliwalentny inhibitor VEGF, EGF i receptora RET kinazy tyrozynowej ZD6474, 7017 – bortezomib) lub samodzielnie (abstr. 7000 – ZD6474 *vs* gefitinib, 7001 – sunitinib, 7002 – sorafenib, 7022 – erlotinib). Żaden z tych preparatów nie przyniósł znaczącej korzyści, leki te są jednak dobrze tolerowane, a wyniki mogą się poprawić poprzez lepszy dobór chorych. Badania z zakresu biologii molekularnej już obecnie wskazują, że mutacja EGFR w eksonie 19 lub 21 jest korzystnym czynnikiem odpowiedzi na leczenie erlotinibem) (abstr. 2006).

Wykład dotyczący nowotworów narządu rodnego przedstawiła dr B. Utracka. W raku jajnika nadal najważniejszą rolę odgrywa chirurgia i jej doszczętność (a więc maksymalna cytoredukcja) podczas pierwszego zabiegu operacyjnego. W wielu ośrodkach przeprowadzane zabiegi nadal odbiegają od standardu, choć jest on jasno i precyzyjnie określony. Wydaje się co najmniej dziwne, a może nawet irytujące, że w dobie biologii molekularnej i nowoczesnych indywidualizowanych terapii podstawowa metoda leczenia stosowana jest nadal w sposób suboptymalny. W raku jajnika pewne wątpliwości budzi nadal celowość resekcji węzłów chłonnych (abstr. 5068, w którym nie wykazano korzyści z przeprowadzenia tego zabiegu oraz abstr. 5069, w którym wykazano wydłużenie przeżycia wyłącznie u chorych w stopniu IC). W leczeniu systemowym standardem pozostaje skojarzenie paklitakselu z pochodnymi platyny. Skuteczność tego leczenia w zaawansowanym nowotworze jest jednak niewielka, mediana czasu do progresji wynosi ok. 15-18 miesięcy, a średni czas przeżycia nie przekracza 3 lat. Od kilku lat toczą się badania nad zastosowaniem dodatkowo trzeciego leku, jednak dotąd nie wykazano korzyści z takiego postępowania (abstr. 5002 – badanie ICON5, pięcioramienne, z dodatkiem gemcytabiny, topotekanu i liposomalnej doksorubicyny w różnych sekwencjach, abstr. 5003 – włoskie badanie z topotekanem, abstr. 5074 – greckie badanie z doksorubicyną). Poprawę wyników leczenia próbuje się także uzyskać poprzez wydłużenie czasu jego trwania (abstr. 5005 – porównanie 3 i 12 cykli paklitakselu i karboplatyny). Jak dotąd nie wykazano korzyści z wydłużenia leczenia, stwierdzono natomiast jego znacznie większą toksyczność. Podawanie 6 cykli nadal należy zatem traktować jako standard. Terapia dootrzewnowa od lat budzi zainteresowanie i wiele kontrowersji. Pozwala ona uzyskać większą sterylizację w jamie otrzewnej, ale ma też szereg ograniczeń. Przy obecności dużego guza w jamie brzusznej dystrybucja leków podanych dootrzewnowo jest nierównomierna. Często też po kilku podaniach dochodzi do niedrożności cewnika. Metoda ta nadal nie jest zatem postępowaniem standardowym – powinna być stosowana u wybranych chorych, z dużą masą zmian otrzewnowych, a przy stwierdzeniu powikłań należy zmienić drogę podawania leków na dożylną. W sesji edukacyjnej poświęconej rakowi jajnika Martin Gore rekomendował rozpoczęcie leczenia wówczas, gdy w badaniach obrazowych zmiany przekraczają średnicę 3 cm. Nie zalecano natomiast rozpoczynania leczenia w przypadku nawrotu wyłącznie biochemicznego, bez uchwytnych ognisk choroby. Przy izolowanym wzroście stężenia Ca125 zaleca się dalszą obserwację z wykonywaniem tomografii komputerowej co 2-3 miesiące. U chorych z wczesnym nawrotem, opornych na cisplatynę, można rozważyć leczenie gemcytabiną i doksorubicyną (abstr. 5094). Wśród nowych terapii celowanych największe nadzieje budzi bewacizumab (abstr. 5006, 5019). Jego stosowanie w zaawansowanym raku jajnika wiąże się jednak ze znaczną toksycznością i względnie wysokim odsetkiem groźnych dla życia powikłań, zwłaszcza perforacji i krwawień z przewodu pokarmowego. Odnotowano duży postęp w profilaktyce raka szyjki macicy. Przedstawiono badanie fińskie, dotyczące zastosowania szczepionki przeciwko czterem szczepom wirusa HPV (6, 11, 16 i 18). Szczepionka ta podawana zdrowym młodym kobietom (w wieku 16-26 lat) wykazała 100% skuteczność w zapobieganiu stanom przedrakowym. Powszechne zastosowanie tego leku może stać się przełomem w zapobieganiu temu nowotworowi.

Doniesienia dotyczące czerniaka i mięsaków tkanek miękkich (MTM) przedstawił doc. W. Ruka. W leczeniu GIST standardem jest skojarzenie imatinibu z leczeniem chirurgicznym, w różnych sekwencjach (abstr. 9500, 9548). Obecnie uważa się, że chorzy leczeni imatinibem z powodu zaawansowanego GIST powinni być operowani możliwie wcześnie, bez oczekiwania na progresję. Pojawienie się progresji w trakcie leczenia systemowego stanowi bowiem niekorzystny zwrot i jedynie co czwarty chory może być wówczas poddany doszczętnej resekcji guza. Obecnie w ocenie efektów leczenia w GIST stosuje się rutynowo tradycyjne kryteria, a więc odsetek remisji w skali RECIST, czas do progresji i czas wolny od choroby. Z uwagi na specyfikę odpowiedzi być może bardziej wiarygodne okażą się kryteria CHOI, które obejmują sumę najdłuższych wymiarów i zmianę gęstości guza w TK, co koreluje z odpowiedzią w badaniu PET i może lepiej przewidzieć korzyść z leczenia (abstr. 9506). Nowością w terapii GIST jest sunitinib – nowy doustny poliwalentny inhibitor kinazy tyrozynowej, z dodatkową aktywnością antyangiogenną, stosowany u chorych z progresją po leczeniu imatinibem (abstr. 9513). Efekt leczenia jest jednak ściśle zależny od typu mutacji, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej (abstr. 9502). Sunitinib może się jednak okazać szczególnie wartościowym lekiem u dzieci, gdzie występuje odmienny profil mutacji związany z opornością na imatinib (abstr. 9519). Sunitinib został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej w leczeniu II rzutu u chorych z rozsianym GIST opornym na imatinib.

Podobnie jak przed rokiem, nie odnotowano istotnego postępu w systemowym leczeniu czerniaka. Pojawiło się wprawdzie doniesienie o zastosowaniu temozolamidu i sorafenibu w leczeniu postaci zaawansowanych (abstr. 8009), ale są to wstępne wyniki, które wymagają potwierdzenia. Czerniaki są bardzo heterogenną grupą nowotworów, której podtypów nie potrafimy na razie skutecznie identyfikować. Dużą nadzieje pokładane są w osiągnięciach biologii molekularnej, co być może ułatwi większą indywidualizację leczenia. Trwają natomiast badania nad doskonaleniem leczenia chirurgicznego. Stan węzłów chłonnych jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym w ocenie ryzyka nawrotu i zgonu w czerniaku skóry, a biopsja węzła wartowniczego (*sentinel node biopsy* – SNB) pozwala na wykonanie odpowiednio wcześnie usunięcia regionalnych węzłów chłonnych. Obecnie uważa się, że SNB powinno być rutynową procedurą diagnostyczną u chorych na wczesne postaci czerniaka skóry (abstr. 8055).

Wśród doniesień dotyczących raka piersi (wykład prof. J. Jassema) dominowały prace poświęcone terapiom celowanym. Klasyczna chemioterapia w leczeniu

tego nowotworu jest obecnie głównie przedmiotem badań w skojarzeniu z nowymi lekami, ale większość doniesień dotyczyła zastosowania 3 nowych leków – trastuzumabu (w leczeniu uzupełniającym i paliatywnym) oraz bewacizumabu i lapatinibu (w leczeniu paliatywnym). Trastuzumab w leczeniu uzupełniającym wydaje się mieć coraz bardziej ugruntowaną pozycję. Na specjalnej sesji poświęconej temu zagadnieniu podsumowano wyniki 5 niedawno zakończonych randomizowanych badań (HERA, NSABP B31, Intergruop N9831, BCIRG 006 i FinHer). Stwierdzono, że zastosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym u chorych na raka piersi z cechą HER2 pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia niezależnie od wieku chorych, rasy i innych czynników klinicznych i demograficznych. Najnowsza analiza danych z badania HERA wykazała 2,7% korzyść w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia (wcześniejsze analizy wykazały jedynie wydłużenie czasu do nawrotu). Zastosowanie trastuzumabu zmniejsza ryzyko wystąpienia przerzutów we wszystkich lokalizacjach (13,7% *vs* 8,9%) z wyłączeniem OUN (1,3% *vs* 1,5%). Leczenie jest na ogół dobre tolerowane, nadwrażliwość jest objawem sporadycznym, występuje zwykle przy pierwszym wlewie i nie stanowi istotnego problemu. Najważniejszym objawem niepożądanym jest obecnie objawowa lub bezobjawowa niewydolność serca, która dotyczy około 13% chorych leczonych trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem, ale aż 27% chorych leczonych w skojarzeniu z antracyklinami. W tej sytuacji konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności serca u chorych otrzymujących trastuzumab w leczeniu pooperacyjnym oraz ustalenie zasad stosowania leku w przypadku zagrożenia niewydolnością serca. Niezależnie od tego dobór chorych do leczenia trastuzumabem musi uwzględniać współistniejące schorzenia serca. Być może korzystna okaże się rezygnacja w leczeniu z kardiotoksycznych cytostatyków (badanie BCIRG 006). Równie ważnym zagadnieniem jest możliwość wzrostu kardiotoksyczności przy kojarzeniu trastuzumabu z napromienianiem, zwłaszcza w odniesieniu do leczenia oszczędzającego. Wprawdzie w dużym, wieloośrodkowym badaniu amerykańskim N9831 (abstr. 523) nie wykazano zwiększonego ryzyka kardiotoksyczności u chorych poddanych radioterapii i leczeniu trastuzumabem, jednak to powikłanie radioterapii występuje późno i obecne wyniki należy interpretować ostrożnie. Nadal nie wiadomo, jaki jest optymalny czas podawania trastuzumabu („kijem w mrowisku" okazało się badanie fińskie FinHer, w którym podawano trastuzumab jedynie przez 9 tygodni, uzyskując podobne efekty jak w badaniach z rocznym zastosowaniem leku), sposób podawania (co 3 tygodnie, czy co tydzień?), sposób kojarzenia z chemioterapią (jednocześnie, czy sekwencyjnie?) czy mechanizmy oporności na lek. Mimo że wprowadzenie trastuzumabu przyniosło znaczącą korzyść chorym na raka piersi z cechą HER2, nadal istotny problem stanowi progresja w trakcie leczenia tym lekiem. Dotychczas nie potwierdzono wcześniejszej tezy, że w tej sytuacji należy zmienić jedynie chemioterapię i kontynuować leczenie trastuzumabem (badanie, które zaplanowano dla oceny tej koncepcji przerwano z powodu zbyt powolnego naboru chorych). Dużym wydarzeniem na tegorocznym ASCO była sesja poświęcona lapatinibowi – nowemu lekowi z grupy doustnych niskocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych o aktywności anty HER2 i HER1. Wyniki badań II i III fazy wskazują, że lek ten cechuje wysoka aktywność w grupie chorych z HER2-dodanim rakiem piersi. Wykazano ponadto, że u chorych leczonych lapatinibem znacznie rzadziej występują przerzuty do OUN. Ta lokalizacja rozsiewu jest szczególnie częsta u chorych z rakiem HER2-dodatnim (u około 2/3 chorych jest to pierwsza lokalizacja niepowodzenia), a ponadto nie poddaje się leczeniu trastuzumabem. Stosowanie lapatinibu u chorych leczonych wcześniej antracyklinami, taksoidami czy napromienianiem może (podobnie jak w przypadku trastuzumabu) wpływać na obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory mięśnia sercowego, jednak zaburzenie to rzadko powoduje objawy kliniczne, zwykle nie postępuje i na ogół ma odwracalny charakter (abstr. 583). W odniesieniu do uzupełniającej hormonoterapii raka piersi standardem pozostaje tamoksyfen, jednak zastąpienie go w różnych fazach leczenia jednym z inhibitorów aromatazy (anastrozol, letrozol, eksamestan) może przynieść korzyść kliniczną. Pierwsze wyniki analizy końcowej badania z eksamestanem (abstr. LBA 527) wykazały znamienną korzyść związaną z zastosowaniem tego leku po 2-3 letniej kuracji tamoksyfenem (niezależnie od konstelacji receptorów steroidowych), polegającą na zmniejszeniu ryzyka nawrotów miejscowo-regionalnych i przerzutów odległych, a w grupie z dodatnim lub nieznanym receptorem estrogenowym – także wydłużeniu całkowitego czasu przeżycia. Bezwzględny zysk związany ze stosowaniem inhibitorów aromatazy jest jednak nadal niewielki, zatem prowadzone są badania zmierzające do identyfikacji profilu molekularnego, który pozwoli na indywidualizację leczenia i dobór najbardziej skutecznego leku hormonalnego.

Tematem drugiego wykładu prof. C. Szczylika był rak nerki. Większość tegorocznych doniesień dotyczyła 3 leków – sorafenibu, sunitinibu i temsirolimusu. Sorafenib, doustny inhibitor kinaz tyrozynowych VEGFR-2 i PDGFR-beta, hamujący proliferację i angiogenezę jest intensywnie badany (II i III faza) zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z interferonem w leczeniu zaawansowanego raka nerki (abstr. 4501, 4524, 4525, 4534, 4538). Temsirolimus (CCI-779), inhibitor kinazy m-TOR uczestniczącej w procesach proliferacji i angiogenezy, okazał się lekiem skuteczniejszym od interferonu w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia, przy korzystnym profilu objawów niepożądanych (abstr. LBA 4). Leki hamujące angiogenezę i proliferację wykazują znaczną aktywność także w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Nadal jednak uzyskiwane przeżycia są dramatycznie krótkie. Być może postęp w biologii molekularnej pozwoli na weryfikację klasyfikacji histopatologicznej tego nowotworu, a dzięki temu na lepszy dobór chorych i uzyskanie lepszych efektów leczenia.

Dr R. Dziadziuszko przedstawił doniesienia dotyczące leczenia ziarnicy złośliwej i chłoniaków. Zastosowanie

radioimmunoterapii (1 dawka radioaktywnego przeciwciała – I-131 tositumomabu) w leczeniu chłoniaków grudkowych jest ciekawą opcją, pozwalającą na uzyskanie wysokiego odsetka remisji potwierdzonych molekularnie. Odpowiedź na ten lek jest niezależna od FLIPI (międzynarodowego indeksu prognostycznego), ale jest wyraźnie gorsza u chorych z dużą masą guza (abstr. 7509). Lek wymaga jednak badań III fazy i porównania z innymi przeciwciałami. Doświadczenia badaczy niemieckich dotyczące leczenia młodych chorych na agresywne chłoniaki z korzystnymi czynnikami rokowniczymi (abstr. 7513) wykazały, że eskalacja dawek w schemacie CHOP + etopozyd (w przeciwieństwie do zwiększenia częstości cykli i dodania rituksymabu) nie poprawia wyników. Występowanie chłoniaków typu MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) jest często związane z zakażeniami drobnoustrojowymi, m.in. *Helicobacter pylori, Camphylobacter jejuni, Borrelia burgdorferi* czy *Hepatitis C Virus.* Pojawiły się także ciekawe doniesienia o związku zakażeń błon śluzowych oka z chłoniakiem typu MALT tej okolicy (abstr. 7568) oraz o uzyskaniu remisji tego rzadkiego nowotworu po przeprowadzeniu eradykacji za pomocą doksycykliny (abstr. 7559). W leczeniu szpiczaka u chorych nie kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii z następowym przeszczepem szpiku korzystną opcją terapeutyczną wydaje się obecnie schemat MP w skojarzeniu z talidomidem. W badaniu francuskim (abstr. 1) wykazano dwukrotnie mniej zgonów w ramieniu skojarzonym w stosunku do grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię. Leczenie skojarzone z talidomidem wiązało się jednak ze znacznie wyższym odsetkiem powikłań zatorowych i krwotocznych.

Doniesienia na temat nowotworów przewodu pokarmowego przedstawiła, jak co roku, dr M. Wełnicka-Jaśkiewicz. Na tegorocznym ASCO prezentowano ok. 300 prac na ten temat, z czego połowa dotyczyła raka okrężnicy i odbytnicy. W leczeniu uzupełniającym nadal trwa debata na temat celowości chemioterapii uzupełniającej u chorych w stopniu II. W Europie przeważa opinia, że celowe jest leczenie chorych w stopniu II z niekorzystnymi czynnikami rokownicznymi, nadal brak jest jednak badań dotyczących wyłącznie tej grupy chorych. Trwają badania nad rolą przeciwciał monoklonalnych – bewacizumabu i cetuksymabu w leczeniu uzupełniającym, ale ich rola w tym wskazaniu nie została jeszcze określona. Od lat przedmioten dyskusji jest leczenie chorych w podeszłym wieku. W jednym z doniesień przeanalizowano korzyści i ryzyko wynikające z leczenia schematem FOLFOX4 chorych do- i powyżej 70 lat (abstr. 3517). Wykazano, że schemat FOLFOX4 jest leczeniem bezpiecznym u chorych w starszym wieku, zatem wiek nie powinien być wskazaniem do wyjściowego obniżania dawek. W leczeniu choroby zaawansowanej potwierdzono, że schematy oparte o irinotekan i oksaliplatynę mają porównywalną skuteczność, bewacizumab dodany do chemioterapii poprawia wyniki i nie nasila toksyczności (abstr. 3510), a cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią pierwszego rzutu zwiększa odsetek odpowiedzi, ale nie wpływa na czas do progresji i czas trwania odpowiedzi (3509). Nie ma nadal jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o czas trwania leczenia w chorobie zaawansowanej. W sesji plenarnej dotyczącej leczenia raka żołądka przypomniano 4 metaanalizy przeprowadzone w latach 1993-2000, dotyczące leczenia uzupełniającego. Wprawdzie wykazano w nich korzyść z tego leczenia u chorych po całkowitej resekcji z cechą N+, jednak jest ono obarczone znaczną toksycznością i nadal brak jest powszechnej akceptacji dla takiego postępowania.

Zagadnienia dotyczące leczenia wspomagającego omówiła dr R. Zaucha. W tym roku pojawiły się specjalne sesje, jak choćby poświęcona leczeniu chorych w wieku podeszłym, czy losom osób wyleczonych. Ludzkość świata się starzeje i dziś ok. 12% ogółu populacji stanowią ludzie powyżej 65 lat. Spośród 11 mln nowych zachorowań na nowotwory złośliwe rocznie około 3 mln stanowią chorzy w tej grupie wiekowej. Onkogeriatria staje się więc niemal odrębną dziedziną onkologii i ma swoją specyfikę, np. hyperinsulinemia czy zespół oporności na insulinę (oba zjawiska częstsze w populacji chorych starszych) są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w nowotworach jelita grubego, gruczołu krokowego czy piersi. Chory w wieku podeszłym wymaga starannej oceny stanu sprawności. Służą temu specjalne skale, np. CGA – *comprehensive geriatric assesment* (obejmująca m.in. zapytania o pamięć, zaburzenia równowagi itp.), ich stosowanie jednak jest bardzo czasochłonne i stąd zapewne nie cieszą się popularnością wśród lekarzy (w Stanach Zjednoczonych stosuje je ok. 12% onkologów). Ważny problem kliniczny stanowią nadal powikłania zakrzepowo-zatorowe towarzyszące nowotworom złośliwym. Prawdopodobnie z ryzykiem wystąpienia tych powikłań związany jest określony profil genowy (abstr. 8535) i choć kwestia ta wymaga dalszych badań, być może w przyszłości pozwoli to na wprowadzenie odpowiedniej profilaktyki u chorych z wysokim ryzykiem. Podobnie, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia kardiomiopatii u dzieci leczonych antracyklinami analiza określonych profili genowych może wyodrębnić chorych wymagających kardioprotekcji (abstr. 9004).

Drugi wykład dr R. Zauchy poświęcony był nowotworom układu moczowego. W Polsce najczęstszą formą hormonoterapii miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka stercza jest obecnie maksymalna blokada androgenowa (MAB). Przeprowadzona metaanaliza wykazała jednak, że MAB nie poprawia wyników leczenia w stosunku do monoterapii, nie ma zatem podstaw do zalecania tej metody, tym bardziej, że znacząco obniża ona jakość życia. Autorzy jednego z doniesień podjęli próbę porównania skuteczności i tolerancji MAB stosownej w sposób ciągły i przerywany (leczenie przerywano przy spadku stężenia PSA poniżej 2 ng/ml i wznawiano przy jego wzroście lub progresji klinicznej). Terapia przerywana nie wpływa na zwiększenie ryzyka zgonu, jest natomiast znacznie lepiej tolerowana (główne różnice dotyczyły zachowania aktywności seksualnej – 41% *vs* 20%) oraz zdecydowanie mniej kosztowna (abstr. 4513). Odnotowano kilka ciekawych doniesień poświęconych zarodkowym guzom jąder. W leczeniu nienasieniaków w I stopniu klinicznego zaawansowania standardowym

postępowaniem po orchidektomii jest ścisła obserwacja. Nadal brak jednak zgodności co do zakresu wykonywanych badań kontrolnych. W randomizowanym badaniu porównującym 2 modele 2-letniej obserwacji obejmującej wykonywanie badania CT w 3. i 12. miesiącu lub w 3., 6., 9., 12. i 24. miesiącu, w obu przypadkach w połączeniu ze standardową ocena kliniczną, zdjęciami rentgenowskimi płuc i stężeniem markerów, wykazano taki sam odsetek wczesnych nawrotów w obu ramionach (abstr. 4519). Wykonanie CT w 3. i 12. miesiącu po orchidektomii powinno być zatem postępowaniem standardowym w tej grupie chorych. Pozwala ono bowiem na optymalną kontrolę, nie narażając chorych na zbędną ekspozycję na promieniowanie jonizujące i nie zwiększając niepotrzebnie kosztów. Przedstawiono 2 badania oceniające przydatność PET w zarodkowych guzach jąder. Stwierdzono, że badanie to wykonane 8 tygodni po orchidektomii u chorych w I stopniu klinicznego zaawansowania z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi nie wystarcza dla identyfikacji chorych zagrożonych nawrotem (abstr. 4520). Wartość tej metody badania jest również ograniczona u chorych w wyższych stopniach zaawansowania, gdzie stosowano ją dla oceny zmian resztkowych w zaotrzewnowych węzłach chłonnych (abstr. 4521). Czułość i swoistość PET nie pozwala na różnicowanie zmian nowotworowych od zwłóknienia, martwicy czy potworniaków. Badanie PET jest coraz szerzej stosowane, jednak jego przydatność jest bardzo różna w poszczególnych nowotworach. Koszt badania jest wysoki, zatem konieczne byłoby wypracowanie krajowych zaleceń dotyczących stosowania PET, co zaproponowali wykładowcy Spotkania.

Ostatni wykład – dotyczący nowotworów głowy i szyi – przedstawiła dr M. Rucińska. Najciekawsze były doniesienia dotyczące leczenia systemowego z zastosowaniem taksoidów w zaawansowanych postaciach nowotworu. Od kilku lat ukazują się doniesienia wskazujące, że zastosowanie tej grupy leków poprawia udział odpowiedzi, a tym samym zwiększa możliwość zachowania narządu. Prace, które prezentowano w tym roku wskazywały również na możliwość wydłużenia czasu przeżycia. W sesji specjalnej przedstawiono randomizowane badanie TAX 324, w którym porównano wyniki skojarzonego leczenia (3 cykle schematu zawierającego cisplatynę i 5-fluorouracyl z udziałem lub bez udziału docetakselu jako leczenia poprzedzającego chemioradioterapię miejscowo zaawansowanych raków głowy i szyi. W ramieniu z docetakselem uzyskano lepsze wyniki w zakresie wszystkich ocenianych wskaźników (odsetek odpowiedzi 72% *vs* 64%, 3-letni czas wolny od progresji 49% *vs* 37%, 1-roczny czas całkowitego przeżycia 80% *vs* 69%), a przede wszystkim uzyskano ponad dwukrotne wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia (70,6 *vs* 30,1 mies.). Korzyść z zastosowania docetakselu wykazano także w innych badaniach dotyczących leczenia zaawansowanych raków tej okolicy (abstr. 5515 – poprawa odsetka całkowitych remisji oraz wydłużenie czasu do progresji, abstr. 5516 – wydłużenie czasu całkowitego przeżycia i czasu wolnego od progresji oraz poprawa odsetka odpowiedzi). Zastosowanie docetakselu wiąże się zwykle ze zwiększeniem odsetka neutropenii, poza tym jednak toksyczność leczenia jest porównywalna. Obecnie wydaje się, że zastosowanie taksoidów w leczeniu indukcyjnym zaawansowanych raków obszaru głowy i szyi pozwala uzyskać wyższy odsetek miejscowych odpowiedzi oraz wydłużenie czasu przeżycia przy akceptowalnej toksyczności. Potrzebne są jednak dalsze badania dla nowotworów w poszczególnych lokalizacjach, a także oceniające skuteczność chemioterapii w skojarzeniu z terapiami celowanymi. Nadal kontrowersje budzi wybór metody leczenia chorych w wieku podeszłym. Prawdopodobnie wiek powyżej 70 lat jest niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka powikłań po leczeniu (abstr. 5500), a także ryzyka zgonu (abstr. 5501, metaanaliza), choć brakuje odrębnych badań randomizowanych u ludzi starszych. Poważny problem kliniczny stanowią chorzy wymagający leczenia z powodu nawrotu, bowiem ponowne napromienianie obszaru głowy i szyi wiąże się z ryzykiem znacznych uszkodzeń. W tej grupie chorych zastosowanie techniki modulacji intensywności dawki promieniowania (IMRT) pozwala uzyskać ochronę narządów, głównie gruczołów ślinowych (abstr. 5508 i 5559).

Kolejne Spotkanie po ASCO odbędzie się w Gdyni w dniach 6-7 lipca 2007 r. – do zobaczenia.

Dr Barbara Radecka
Opolskie Centrum Onkologii

Sprawozdanie z III Usteckich Dni Onkologicznych

W dniach 1-3 września 2006 spotkaliśmy się po raz trzeci na konferencji naukowej pod nazwą Usteckie Dni Onkologiczne. Spotkanie odbyło się pod patronatem Konsultanta Krajowego ds. Chirurgii Onkologicznej, Prezesa Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej oraz Redaktora Naczelnego dwumiesięcznika *Nowotwory*.

Konferencja poświęcona została problemowi nowotworów neuroendokrynnych oraz współpracy chirurga i anestezjologa w leczeniu chorych na nowotwory. Tematyka ta zgromadziła czołówkę polskich onkologów, endokrynologów, anestezjologów i chirurgów. Zjazd odbył się w ekskluzywnym ośrodku wypoczynkowym „Kormoran", w malowniczej nadmorskiej miejscowości Rowy. Obrady otworzył przewodniczący komitetu organizacyjnego, dr Zoran Stojčev.

Program podzielono na trzy sesje naukowe. Wykładem naukowym zainaugurowała spotkanie pani prof. Ewa Meyzner-Zawadzka, przedstawiając temat znieczulenia, w którym w bardzo ciekawy sposób zaprezentowała specyfikę anestezji u chorych onkologicznych.

Kolejny wykład, na temat sepsy, przedstawił pan prof. Andrzej Kubler. Trzeci wykład tej sesji, zaprezentowany przez dr. Piotra Sowińskiego, dotyczył terapii żywieniowej u chorych na nowotwory. Tematem następnej prezentacji, którą przedstawił dr Maciej Hilgier, było leczenie bólu nowotworowego. Jako ostatni w tej sesji wystąpił jeden z zagranicznych gości prof. Bertram Wiedenmann z Niemiec, który w 30 minutowym wykładzie omówił diagnostykę i terapię guzów neuroendokrynnych, ze szczególnym uwzględnieniem guzów przewodu pokarmowego.

Pierwszy dzień zakończył się wspaniałym bankietem trwającym do późnych godzin nocnych. Część artystyczną uświetniła swoim występem macedońska gwiazda Karolina Goceva. Obok doskonałej muzyki uczestnicy mogli delektować się specjałami kuchni nadbałtyckiej oraz degustować wyśmienite macedońskie wina.

W sobotę 2 września rozpoczęła się sesja druga, poświęcona diagnostyce i leczeniu nowotworów neuroendokrynnych. Kolejne wykłady ułożono metodycznie i systematycznie. O etiologii, podziale klinicznym i symptomatologii mówił prof. Wojciech Zgliczyński, diagnostykę obrazową przedstawił dr Jarosław Cwikla, diagnostykę biochemiczną zaprezentowała prof. Beata Kos-Kudła. Klasyfikacją histopatologiczną zajęła się w swoim wykładzie doc. Anna Nasierowska-Guttmejer.

Następne wykłady poświęcone były nowotworom neuroendokrynnym o specyficznej lokalizacji. Problem kliniczny nowotworów NET tarczycy przedstawiła prof. Barbara Jarząb. O leczeniu guzów neuroendokrynnych narządów płciowych kobiet mówił doc. Mariusz Bidziński. Przed przerwą wystąpił kolejny gość z zagranicy prof. Bernard de Hemptinne z Belgii, który przedstawił wykład na temat leczenia przetok przewodu pokarmowego. Następnie odbył się kolejny cykl wykładów – usłyszeliśmy wykład pana prof. Tadeusza Orłowskiego na temat leczenia guzów NET płuc i grasicy, natomiast o guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego mówił w swoim wykładzie prof. Andrzej Szawłowski. Uzupełnieniem wykładów o leczeniu chirurgicznym były wykłady prof. Macieja Krzakowskiego o możliwościach chemioterapii oraz prof. Leszka Królickiego o radioterapii guzów neuroendokrynnych. Specyfikę anestezji pacjentów z tego typu guzami przedstawiła dr Anna Łukaszewska.

Trzecia sesja poświęcona była oryginalnym doniesieniom z różnych ośrodków. Między innymi o doświadczeniach własnych w leczeniu NET trzustki mówił dr Andrzej Cichocki. Na zakończenie uczestnicy zjazdu mieli okazję wysłuchać trzech wykładów specjalnych: dr Małgorzata Malec-Milewska mówiła o problemie bólu, dr Tomasz Olesiński zaprezentował temat żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, prof. Andrzej Szawłowski wygłosił wykład o zakażeniach grzybiczych w nowotworach górnego odcinka układu pokarmowego. Sesja naukowa zakończyła się przy niemal pełnym audytorium. Nie był to jednak koniec konferencji, albowiem organizatorzy zaproponowali uczestnikom udział w wyjątkowo udanym pikniku z udziałem regionalnych zespołów kaszubsko-słowińskich.

Zjazd zakończył się w niedzielę 3 września. Analizując jakość wykładów, rosnącą liczbę uczestników oraz organizację jestem pewien, że kolejne Usteckie Dni Onkologiczne będą równie udanym spotkaniem. Obecnie trwają przygotowania do kolejnej konferencji, której tematyką będzie rak tarczycy oraz powikłania leczenia onkologicznego. Miejscem zjazdu będzie równie atrakcyjna nadmorska miejscowość – Łeba. Serdecznie zapraszamy.

Dr n. med. Zoran Stojčev
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego
Usteckich Dni Onkologicznych
Ordynator Oddziału Chirurgii Onkologicznej
WSzS w Słupsku