

Sprawozdania • Reports

Sprawozdanie z kursu ESTRO „Imaging for target volume determination in radiotherapy”

Kurs odbył się w dniach 8-12 czerwca 2003 r. w Nicei. Uczestniczyło w nim 158 przedstawicieli 45 krajów świata, głównie radioterapeutów (98 osób), fizyków medycznych (26) i techników radioterapii (12). Dyrektorem kursu była prof. H. Jane Dobbs (St. Thomas's Hospital, Londyn).

Pierwszego dnia dr Rodney H. Reznick (St. Bartholomew's Hospital, Londyn) omówił zasady oceny przydatności klinicznej różnych technik obrazowania w wyznaczaniu obszarów tarczowych w radioterapii (czułość, swoistość, moc predykcyjna testu dodatniego i ujemnego). Podkreślił różnice w oczekiwaniach stawianych technikom obrazowania dla celów diagnostycznych i terapeutycznych. Dr Neil Burnet (Uniwersytet w Cambridge) przypomniał definicje obszarów tarczowych określone w Raporcie 50. ICRU i przedstawił modyfikacje zawarte w Raporcie 62., które obejmują: 1) podział marginesu wokół CTV (*clinical target volume*) na: IM (*internal margin*), wyznaczony dla wyrównania zmienności kształtu, położenia i wymiaru narządów lub tkanek objętych CTV lub znajdujących się w otoczeniu, w związku z ich ruchomością i stopniem wypełnienia (czynniki w większości trudne do kontroli, bo uwarunkowane fizjologicznie, np. oddychanie, stopień wypełnienia pęcherza moczowego, odbytynicy) oraz SM (*set-up margin*), zaplanowany dla wyrównania błędów w powtarzalności warunków napromieniowania, które mogą być zredukowane, m.in. przez zastosowanie lepszych sposobów unieruchomienia lub kształcenie personelu, 2) wprowadzenie pojęcia PRV (*planning organ at risk volume*) – jest to obszar uwzględniający zmienność położenia, kształtu i wymiarów narządów ryzyka, 3) trzy sposoby wyznaczania PTV (*planning target volume*): proste arytmetyczne dodanie IM i SM do obszaru CTV, zwykle prowadzące do niepotrzebnego powiększenia wymiarów pól do napromieniowania (scenariusz A), dodanie marginesów IM i SM w zależności, jaki wymiar ma każdy z nich (scenariusz B), tworzenie PTV z uwzględnieniem obecności narządów krytycznych – Raport 62. dopuszcza modyfikacje SM i IM, a nawet CTV, zgodnie z tolerancją tkanek zdrowych (scenariusz C).

Kolejne wykłady poświęcone były niedrobnokomórkowemu rakowi płuca (NDRP). Prof. Reznick omówił metody obrazowe wykorzystywane w diagnostyce nowotworu. TK jest metodą z wyboru w określeniu stopnia zaawansowania raka płuca. Inne badania (w tym MRJ) mogą pomóc w rozpoznawaniu naciekania ściany klatki piersiowej i śródpiersia oraz guzów szczytu płuca. Omówił przydatność pozytonowej tomografii emisyjnej, z wykorzystaniem znakowanej fluorem deoksyglukozy (PET-

-FDG) w określaniu stopnia zaawansowania NDRP. Jest to obrazowa technika czynnościowa, bazująca na wychwycie przez komórki nowotworowe 18-fluoro-2-deoksyglukozy, która nie jest wychwytywana przez komórki prawidłowej tkanki. PET-FDG obrazuje metaboliczną aktywność komórek guza, ale nie określa położenia anatomicznego nowotworu. Czułość i swoistość badania w wykrywaniu przerzutów do śródpiersia w porównaniu do TK jest wyższa o około 10-20%. Zastosowanie PET-FDG prowadzi do dyskwalifikacji około 10-15% chorych na NDRP z leczenia operacyjnego, z powodu nieoczekiwanego wykrycia przerzutów odległych; PET-FDG uważa się także za przydatną metodę wyróżnienia tej grupy chorych, którzy mogą odnieść korzyść z radykalnych napromieniowań.

W następnym wykładzie dr K. de Jaeger (The Netherlands Cancer Institute) omówiła zasady określania GTV, CTV i PTV w NDRP. Marginesy dodawany do GTV dla objęcia mikronacieku (tworzenie CTV) zależny jest od rozpoznania histopatologicznego: w 95% przypadków raków gruczołowych mikronacieki znajduje się w odległości 8 mm od granicy GTV, dla raków płaskonabłonkowych 6 mm. Badania porównawcze wykazały, że wielkość GTV uzależniona jest od specjalności lekarza oraz stażu pracy i przedstawia się następująco (w kolejności od najmniejszego do największego): młodszy stażem radiolog – młodszy radioterapeuta – starszy radiolog – starszy radioterapeuta. Odzwierciedla to trudności w jednoznacznym określaniu GTV u chorych na NDRP. Podobnie jest z wyznaczeniem PTV, głównie z powodu braku konsensusu co do napromieniowania elektrycznych regionalnych węzłów chłonnych. Za napromienianiem tego obszaru przemawiają: fałszywie negatywne wyniki TK w określaniu stanu węzłowego, możliwość istnienia mikroprzerzutów i względy konwencjonalne, a przeciw: toksyczność leczenia, lokalizacja nawrotów choroby (głównie przerzuty odległe i wznowa w obszarze guza pierwotnego), rzadkość występowania wznów jedynie węzłowych (0-6%). Wykładowczyni zwróciła uwagę na szereg nieprawidłowości i popełnianych błędów systematycznych oraz przypadkowych w trakcie planowania i realizacji leczenia, np. wspomniane wyżej wyznaczone różne objętości tego samego guza, błędy związane z nieuwzględnieniem ruchomości oddechowej płuc, trudności w uzyskaniu reprezentatywnych skanów w TK, inne. W cytowanej w wykładzie pracy Seppenwoolde i wsp. (*Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002, 53, 822) wykazano, że średnia ruchomość guza płuca (w milimetrach) wynosi: 1) płat dolny: kierunek prawo – lewo: 2 (0,5-2,5), kranio-kaudalnie: 12 (5,4-25), przód –

tyl: 2 (0,9-2,6); 2) płat górny, odpowiednio: 1 (0,2-2,6), 2 (0,2-8,7), 2 (0,2-8,7). Wśród metod pozwalających na ograniczenie ruchomości oddechowej płuc wymienia się: ABC (*Active Breathing Control*), DIBH (*Deep Inspiration Breath Holding*), powolne skany TK.

Drugi dzień kursu był chyba najbardziej oczekiwanym przez uczestników z powodu zaplanowanych zajęć warsztatowych. Po raz pierwszy w historii kursów ESTRO kilka tygodni wcześniej rozesłano dyskietki zawierające zapis wyników badań obrazujących chorych na NDRP, glejaka wielopostaciowego, raka gardła środkowego i odbytnicy, wraz z opisem klinicznym. Zadaniem uczestników kursu było wrysowanie GTV i PTV na tych skanach. Zaobserwowano znacznego stopnia różnice w zakresie zaproponowanych objętości do napromieniań, zwłaszcza u chorych na NDRP i raka gardła środkowego. Zajęcia warsztatowe podsumowano dyskusją odnośnie wszystkich przypadków klinicznych, szczególnie aktywnie dyskutowano kwestie wskazań do naświetlania elektywnego węzłów chłonnych regionalnych w przypadku chorego na NDRP.

Dr P. Remeijer (The Netherlands Cancer Institute) w bardzo zajmujący sposób przedstawił zasady archiwizacji danych z planowania leczenia, najczęściej występujące błędy powtarzalności napromieniań oraz sposoby zapobiegania ich występowaniu. Prof. Reznik omówił szczegółowo możliwości wykorzystania MRJ w diagnostyce i stopniowaniu zaawansowania raka szyjki macicy oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie promieniami i różnicowaniu nawrotu z odczynem popromiennym oraz zmianami pooperacyjnymi. MRJ jest jak dotąd najbardziej dokładną metodą diagnostyczną oceny narządu rodowego i może być wykorzystana w planowaniu napromieniań, jakkolwiek nie jest uznana przez FIGO jako narzędzie służące ocenie stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy.

Wykład dr I. Barillot (Centre G.F. Leclerc, Dijon) poświęcony był kontrowersjom w definiowaniu obszarów CTV i PTV w tele- i brachyterapii raka szyjki i trzonu macicy. Podkreślono, że mimo postępu technologicznego w technikach obrazowania, nadal badanie ginekologiczne w znieczuleniu ogólnym powinno stanowić obowiązkowy element oceny stopnia zaawansowania – u chorych na raka szyjki macicy pozwala na właściwą ocenę rozległości nacieku w ponad 70% przypadków i jest najlepszą z dostępnych metod rozpoznawania nacieczenia pochwy. MRJ uważa się za najbardziej wiarygodną metodę oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych u chorych na raka szyjki macicy. Duże nadzieje na poprawę czułości i swoistości oceny GTVN wiąże się z dynamicznym MRJ z podaniem kontrastu, PET (wykazano wyższość badania nad TK) oraz laparoskopowym pobraniem węzłów chłonnych (szczególna przydatność metody u chorych w stopniu I i II FIGO, bez rozległego nacieku nowotworowego). Dr Barillot przedstawiła zasady określania CTV u chorych na raka szyjki macicy; CTV=GTV plus dodatkowo: 1) margines pochwy – 2 cm przy braku makroskopowego nacieku, połowa długości pochwy przy makroskopowym nacieku w jednej trzeciej górnej lub całość przy bardziej

rozległych zmianach, 2) przymacicza, 3) trzon macicy, 4) przydatki, 5) regionalne węzły chłonne (do poziomu biodrowych zewnętrznych u chorych N(-), jeden poziom powyżej zajętej grupy u chorych N(+), elektywne napromienianie węzłów pachwinowych przy makroskopowym naciekanu jednej trzeciej dolnej części pochwy). Nadal przedmiotem kontrowersji jest profilaktyczna radioterapia na obszar węzłów paraaortalnych – wydaje się, że taki sposób postępowania może być brany pod uwagę w wybranej grupie chorych na raka szyjki macicy w niskich stopniach zaawansowania (IB, IIA ze zmianami powyżej 4 cm średnicy i IIB). Wyniki badań klinicznych takich chorych wykazały znamienne statystycznie poprawę 10-letnich przeżyć całkowitych (44% vs 55%), po zastosowaniu elektywnej radioterapii i korzystną tendencję w odniesieniu do przeżyć bezobjawowych i wolnych od rozsiewu oraz odsetka wyleczeń miejscowych.

W trzecim dniu kursu przedstawiono zagadnienia związane z napromienianiem chorych na raka stercza. Dr B. Carey (Cookridge Hospital, Leeds) przedstawił aktualne poglądy na temat przydatności technik obrazowania w ocenie obszaru do napromieniań. Istotne z punktu widzenia wyników radioterapii wydaje się być właściwe obrazowanie wierzchołka stercza, który jest często pomijany w planowaniu napromieniań, a może być zajęty przez proces nowotworowy w 75% przypadków (wyniki oceny preparatów po prostatektomii). Najlepszą metodą obrazowania tego obszaru jest MRJ, dobrą TK, natomiast zastosowanie ureterogramu prowadzi do niezasadnego powiększenia zakresu pól do napromieniań i narażenia tkanek zdrowych. Prof. H. J. Dobbs omówiła zasady wrysowywania obszarów tarczowych u chorych na raka stercza. Wyłączenie poza pole napromieniane pęcherzyków nasiennych (SV) powoduje obniżenie objętości odbytnicy objętej napromienianiem o 40-50%. W świetle aktualnej wiedzy chorzy w stopniu T1B/C lub T2A i ryzykiem zajęcia SV poniżej 15% (według wzoru Roacha) powinni być napromieniani jedynie na obszar gruczołu krokowego z objęciem podstawy SV, T1B/C lub T2A i ryzykiem zajęcia SV powyżej 15% i wszyscy T2B i T3A – napromieniani z objęciem SV w całości. Dyskutowano również zasady kojarzenia hormonoterapii antyandrogenowej z radioterapią radykalną. U chorych na raka stercza o zaawansowaniu T1/2 i stopniem złośliwości Gleasona <6 – nie stosuje się hormonoterapii. W grupie o zaawansowaniu klinicznym T1/2 i stopniu Gleasona 7 oraz T3 i Gleason ≤6 – podaje się hormonoterapię neoadjuwantową przez co najmniej 3 miesiące, natomiast u chorych T1/2 Gleason 8-10 i T3 Gleason 7-10 – leczenie hormonalne trwa 3 lata. Hormonoterapia przed napromienianiem prowadzi do zmniejszenia objętości gruczołu krokowego o 33% w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, następnie jedynie o kilkanaście procent w okresie kolejnych dziewięciu miesięcy; stąd rekomendowany okres 3-miesięcznego leczenia hormonalnego przed radioterapią. W przypadku skrócenia czasu do napromieniań poniżej 3 miesięcy konieczne jest uwzględnienie zmniejszania się stercza pod wpływem leczenia hormonalnego w trakcie

napromieniowań, co może zmieniać histogram dawka-objętość dla odbytnicy.

Prof. G. Kantor (Institut Bergonie, Bordeaux) przedstawił zasady określania obszarów tarczowych przy napromienianiu dorosłych chorych na mięsaki kończyn.

Czwartego dnia zajęć prof. Dobbs przedstawiła zasady wyznaczania obszaru do napromieniowań u chorych na raka gruczołu piersiowego. Przygotowywana do publikacji modyfikacja raportu ICRU 62. wprowadza dla chorych na raka piersi, leczonych sposobem oszczędzającym, trzy obszary CTV (brak GTV): CTV I – łoża po guzie pierwotnym, CTV II – cały gruczoł piersiowy, CTV III – regionalne węzły chłonne. Planowanie w oparciu o granice anatomiczne, wynik badania palpacyjnego i analizę obrazu TK, jak wykazują badania kilku zespołów, przeprowadzone w 2001 roku, wiąże się ze znaczną zmiennością granic rysowanych obszarów terapeutycznych. Szczególnie dotyczy to granicy górnej (różnice między radioterapeutami mieszczą się w zakresie 28-45 mm, granica górna pól położona wyżej przy jednoczesnym napromienianiu pola nadobojczykowego i okolicy pachowej (różnice do 42 mm, brak wyraźnej granicy między tkanką gruczołową i tłuszczową). Wyznaczanie obszaru PTV polega zwykle na dodaniu 7-10 mm marginesu do wyznaczonego CTV, z zachowaniem marginesu od skóry 5 mm. Prof. Dobbs szczegółowo omówiła także problemy związane z planowaniem dodatku napromieniowań na obszar łoża po guzie pierwotnym gruczołu piersiowego. Wyznaczanie obszaru *boost'u* może być oparte na: 1) informacjach klinicznych (diagram przedoperacyjny, zdjęcie, umiejscowienie blizny w stosunku do guza), 2) raporcie histopatologa, 3) wynikach badań obrazujących. Każda z tych metod ma swoje wady i zalety. Zastosowanie jedynie kryteriów klinicznych powoduje nieadekwatność wyznaczonego obszaru i jego objętości u 37,5-68% chorych, w porównaniu do metod obrazujących klipsy umieszczone śródoperacyjnie. Określenie obszaru za pomocą TK (w porównaniu do informacji klinicznych) może wiązać się ze zmianą wymiaru pól u ok. jednej czwartej chorych i zmianą energii elektronów u trzech czwartych. Wyznaczenie obszaru łoża po guzie z wykorzystaniem USG prowadzi do zmiany energii wiązki elektronowej u 67% chorych; szczególnie u pacjentek z małym biustem obserwuje się skłonność do stosowania za wysokich energii elektronów (50% przypadków). Zdaniem wykładowniczki, optymalnym sposobem wyznaczania obszaru dodatku naświetlań jest zakładanie klipsów w obszarze łoża i uwidacznianie ich za pomocą TK lub symulatora; pomocne może być także obrazowanie USG, zwłaszcza w doborze energii elektronów. W przypadku braku klipsów metodą z wyboru jest MRJ. Potencjalnym sposobem pozwalającym na uniknięcie problemów związanych z wyznaczaniem *boost'u* jest stosowanie napromieniowań śródoperacyjnie (w fazie badań klinicznych). Jak wykazały wyniki metaanalizy z 2000 roku, olbrzymie znaczenie dla wyniku odległego napromieniowań chorych na raka piersi ma właściwa jakość leczenia: w grupie około 20 000 chorych obserwowanych ponad 20 lat zaobserwowano wzrost zgonów z przyczyn innych niż rak piersi (o 18,2%, $2p=0,0003$). Odczyn po-

promienny ze strony serca i płuc oraz wystąpienie nowotworów indukowanych promieniowaniem jonizującym może wpływać na jakość i długość przeżycia po napromienianiu, natomiast uszkodzenie elementów ściany klatki piersiowej niekorzystnie wpływa na pierwszy z parametrów. Uznanyimi sposobami oceny stopnia narażenia serca i płuc na wystąpienie odczynu popromiennego są współczynniki mierzone na zdjęciu z symulatora, obrazującym zasięg zewnętrznej wiązki pól tangencjalnych: 1) MHD (*maximum heart distance*) – maksymalna szerokość tkanki mięśnia sercowego objęta napromienianiem (np. przy MHD=11 mm NTCP wynosi 1%, dla 22 mm: 3%, 50 mm: około 10%) i 2) CLD (*central lung distance*): odległość między wewnętrzną powierzchnią ściany klatki piersiowej a tylną granicą pola na wysokości wlotu wiązki; poleca się, żeby wartość CLD nie przekraczała 2 cm. Metodami pozwalającymi na zmniejszenie objętości napromienianej serca są: 1) planowanie w pozycji z uniesieniem ramion (60% redukcja średniej dawki), 2) zastosowanie specjalnych technik oddychania (np. zastosowanie *Active Breath Holding* pozwala na zmniejszenie objętości serca w polu napromienianym o $84\pm 24\%$, średnie obniżenie wartości MHD o 1,1 cm (zakres: 0,5-2,2 cm), u około połowy chorych całkowite uniknięcie napromieniania serca, zwiększa niestety objętość płuc w polu, 3) przygotowanie osłon indywidualnych, 4) napromienianie techniką konformalną lub 5) zastosowanie intensywnej modulacji wiązki promieniowania. Omówiono też problemy techniczne związane z napromienianiem chorych z dużym gruczołem piersiowym; potencjalne sposoby ich rozwiązania obejmują: 1) zastosowanie specjalnych metod unieruchamiania, 2) napromienianie w pronacji lub techniką *decubitus lateral isocentric*, 3) zastosowanie szerokiego wycięcia guza pierwotnego, co czasem pozwala na uniknięcie radioterapii. Dr A. Courdi (Centre Antoine-Lacassagne, Nicea) omówiła sposoby obrazowania gruczołu piersiowego celem wyznaczenia GTV.

W kolejnym wykładzie dr N. Burnet omówił zagadnienia dotyczące różnych technik obrazowania gwiazdziazków ośrodkowego układu nerwowego i określenia GTV, CTV i PTV. Najczęściej rozpoznawane gwiazdziaki – a wśród nich glejak wielopostaciowy i gwiazdziak anaplastyczny – charakteryzują się rozlanym wzrostem z szerokim naciekaniem otaczającej tkanki zdrowej. Szczególnie komórki glejaka mają wybitną zdolność „poruszania się” w każdym kierunku w istocie białej obu półkul mózgu. Powszechnie dostępne metody obrazujące (TK, MRJ) względnie dobrze określają GTV, natomiast obrazowanie celem wyznaczenia CTV stwarza wiele problemów klinicznych. Jeszcze bardziej problematyczne jest obrazowanie wznowy glejaka: obszar GTV jest trudny do oceny w obu wymienionych metodach. Nadzieje budzi zastosowanie PET. Wyznaczenie objętości GTV glejaka jest trudne z powodu niezgodności pomiędzy obrazem w TK i MRJ a rzeczywistym naciekiem; istotna jest także lokalizacja nacieku, stosunek do otaczających struktur, rozległość obrzęku, stosowanie leków przeciwobrzękowych, radykalność zabiegu operacyjnego. Na podstawie licznie przeprowadzonych badań chorych na glejaka wieloposta-

ciowego sugeruje się, że GTV stanowi guz obrysowany na brzegu wzmocnienia kontrastu, $CTV = GTV + 2,5$ cm margines, a $PTV = CTV + 0,5$ cm. Z kolei wysoko zróżnicowane glejaki bardzo dobrze obrazują się w MRJ, szczególnie T2W, który pokazuje zmianę bardziej dokładnie niż TK. GTV określa guz z brzegiem o małej gęstości w TK i/lub wysokim sygnałem w T2W MRJ. Wielkość $CTV = GTV + 1,5$ cm margines, a $PTV = CTV + 0,5$ cm margines. Z kolei wyznaczenie GTV i CTV w oponiakach jest trudne i według dr Burneta powinno być udziałem zespołu specjalistów: neurochirurga, radiologa, radioterapeuty i patologa. Sugerowany GTV dla oponiaka to brzeg guza ze wzmocnieniem TK/MRJ, $CTV = GTV +$ margines różny w zależności od stopnia dojrzałości histologicznej nowotworu, a $PTV = CTV + 0,2-0,5$ cm.

Tematem kolejnych wykładów był nowotwór odbytnicy. Dr P. Y. Marcy z Centre Antoine Lacassagne z Nicei przedstawił metody diagnostyczne, pozwalające na właściwą ocenę rozległości nacieku nowotworowego. Zwrócił między innymi uwagę na znaczenie MRJ w ocenie mezo- i węzłów chłonnych miednicy, ultrasonografii sondą wewnątrzodbytniczą w różnicowaniu zmian w stopniu zaawansowania T3 vs T1-T2, badania *per rectum* w ocenie ruchomości guza. Następnie prof. J. P. Gerard z tego samego co przedmówca ośrodka, omówił liczne badania kliniczne, oceniające przydatność radioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej u chorych na raka odbytnicy. Zwrócił szczególnie uwagę na różnice w wymiarach pól i wynikające z tego różnice w objętościach napromieniowanych, co jest istotne w związku z terapią pacjentów w starszym wieku.

Ostatni dzień kursu w całości poświęcony był wykorzystaniu metod obrazowania dla właściwej oceny stopnia zaawansowania klinicznego i wyznaczania GTV, CTV i PTV w radioterapii nowotworów głowy i szyi. Dr B. Carey podkreślił, że najważniejszym elementem diagnostyki obrazowej nowotworów o tej lokalizacji jest znajomość złożonej anatomii topograficznej i szerzenia się nowotworów. Konieczna jest ścisła współpraca klinicystów, radiologów i chirurgów w planowaniu radioterapii. W sposób niezwykle umiejętny przedstawił zalety i ograniczenia TK i MRJ w ocenie GTV i CTV: 1) chorzy na raka nosogardła: najlepszą opcję stanowi połączenie obrazów TK i MRJ (skanów wykonanych co 3 mm), ponieważ w TK można ocenić struktury unaczynione i łatwiej rozpoznać nawet niewielkie zajęcia podstawy czaszki, natomiast wielopłaszczyznowość MRJ pozwala łatwiej ocenić miejscową

rozległość nacieku i (po podaniu kontrastu) obecność naciekania okołonerwowego, 2) raki gardła środkowego i jamy ustnej: MRJ jest metodą z wyboru w ocenie rozległości nacieku nowotworowego, bardzo pomocne w ocenie naciekania żuchwy jest zastosowanie ortopantomogramu, 3) raki krtani: techniki obrazowania mają za zadanie przede wszystkim ocenić stan chrząstek krtani i regionalnych węzłów chłonnych oraz punkty klinicznie niedostępne (przestrzeń przednagłośniowa i okolicygłośniowa); MRJ i TK są metodami z wyboru w obrazowaniu narządu dla potrzeb planowania radioterapii, przy czym badanie TK jest mniej przydatne w rozpoznawaniu wczesnej inwazji chrząstek, za to trwa krótko, co pozwala na uniknięcie artefaktów związanych z oddychaniem. Kończąc wykład dr Carey zwrócił uwagę na nowe możliwości diagnostyczne, jakie daje PET: w świetle aktualnej wiedzy ta metoda może okazać się przydatna w poszukiwaniu ogniska pierwotnego, w ocenie zaawansowania węzłowego u chorych N0 i różnicowaniu wznów po przebytych leczeniu. Swoje wystąpienie podsumował żartobliwie: *Find radiologist...be kind to him*. W drugiej części bloku poświęconego nowotworom głowy i szyi dr R. Bensadoun (Centre Antoine-Lacassagne, Nicea) omówił zagadnienie wyznaczania CTV w radioterapii konformalnej i zachęcił do korzystania z zasad omówionych w publikacjach V. Gregoir'a i wsp. (*Radiother Oncol* 2000; 56: 135) oraz K. S. C. Chao i wsp. (*Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 53: 1174).

Świetnie przygotowane wykłady i wysoka jakość prezentacji spowodowały, że bogaty program naukowy nie znużył uczestników kursu. Regenerację sił ułatwiał dobrze zorganizowany program imprez towarzyszących, który pozwolił nie tylko na poznanie urody Lazurowego Wybrzeża, ale także sprzyjał nieformalnej wymianie poglądów i zawieraniu nowych znajomości.

Podziękowania

Autorzy sprawozdania niniejszym pragną złożyć gorące podziękowanie firmie SIEMENS (J. Wojtacki) i Międzynarodowej Agencji Atomistyki (E. Nowicka) za wsparcie finansowe, które umożliwiło uczestnictwo w tym wyjątkowym wydarzeniu zawodowym.

Lek. med. Janusz Wojtacki

Dr med. Grażyna Rolka-Stempniewicz

Oddział Radioterapii Szpitala Morskiego im. PCK
w Gdyni-Redłowie

Lek. med. Elżbieta Nowicka

Centrum Onkologii-Instytut w Gliwicach

Spotkanie po ASCO 2003

Po raz drugi spotkaliśmy się w dniach 13-14 czerwca 2003 r. w Trójmieście na Konferencji „Spotkanie po ASCO”. Podobnie jak przed rokiem, koledzy z Kliniki Onkologii i Radioterapii AM w Gdańsku zorganizowali spotkanie podsumowujące najważniejsze doniesienia dorocznej konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, która w tym roku odbyła się na przełomie maja i czerwca w Chicago. Nasze spotkanie odbyło się tym razem w Gdyni, co było chyba jedyną istotną zmianą. Poza tym – jak w ubiegłym roku – ekspresowe tempo przygotowania (w tym roku w 9 dni po „prawdziwym” ASCO!) znakomici, ci sami, wykładowcy, bardzo dobre wykłady, przesympatyczne wieczorne spotkanie towarzyskie.

Tradycyjnie rozpoczął dr T. Pieńkowski. Mnogość doniesień dotyczących raka piersi przyprawia o zawrót głowy. Zaczniemy od diagnostyki. Za najbardziej swoistą i najbardziej czułą technikę obrazowania gruczołu piersiowego uznaje się obecnie rezonans magnetyczny. Jest on znacznie lepszy od mammografii i ultrasonografii, ale – z uwagi na koszt – nie jest tymczasem możliwe powszechne zastosowanie tej metody. Być może należy ją stosować w populacji wysokiego ryzyka (abstr. 5), a zatem w grupie kobiet z mutacją *BRCA1* i *BRCA2* oraz u kobiet z rodzinnym obciążeniem. Podkreśla się także, że obciążający wywiad rodzinny jest obecnie uznany za czynnik ryzyka, niezależnie do stwierdzenia mutacji. Kilka doniesień dotyczyło zmian w klasyfikacji TNM. W jednej z prac przedstawiono bardzo ciekawą analizę zmiany stopnia zaawansowania na przestrzeni 14 lat (abstr. 17). Grupę 1350 chorych leczonych w 1988 roku w Szpitalu Andersena w Houston oceniono ponownie w 2002 roku, określając zaawansowanie wg aktualnych wytycznych AJCC. Porównanie oceny stopnia zaawansowania z 1988 i 2002 roku wykazało, że wiele chorych klasyfikuje się obecnie do wyższych stopni. Najczęstsze różnice dotyczą stopnia II, gdzie spośród 1087 chorych w 1988 roku, w 2002 pozostało tylko 605. Ta różnica wpływa istotnie na analizę czasu przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania. Sugestia autorów jest jednoznaczna – oceniamy uważnie doniesienia; chore w tym samym stopniu klinicznego zaawansowania dziś i kilkanaście lat temu mogą się znacznie różnić. Nowości w leczeniu raka piersi? Coraz więcej doniesień dotyczących węzła wartowniczego (abstr. 18). Leczenie oszczędzające pachy ma swój wymiar czynnościowy, nie budzi więc wątpliwości potrzeba coraz powszechniejszego stosowania techniki węzła wartowniczego. Metoda ta wymaga jednak ścisłej współpracy chirurga z patologiem i lekarzem medycyny nuklearnej, a to w polskich warunkach bywa nadal trudne. W leczeniu systemowym bez przełomowych doniesień. Coraz bardziej oczywiste staje się stwierdzenie, że wiele chorych po operacji leczymy niepotrzebnie lub nieodpowiednio. A zatem bardzo dużo badań dotyczących czynników predykcyjnych – ocena już znanych i badanie ich przydatności do monitorowania leczenia, jak i poszukiwanie nowych. Coraz większe

nadzieje wiąże się z oceną profilu genowego guza, na podstawie którego możliwy będzie dobór leczenia. Zidentyfikowano np. profil genowy, pozwalający precyzyjnie przewidzieć prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji patologicznej po leczeniu indukcyjnym (abstr. 1). Analizowano chore z nawrotem po leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem (abstr. 7) – w tej grupie ponowna ocena receptorów steroidowych i Her2 wykazała znacznie mniej guzów ER(+) i znacznie więcej Her2(+). Wielokrotnie raki pierwotnie hormonowrażliwe, w momencie nawrotu stają się zatem hormononiezależnymi.

Kolejny wykład – prof. C. Szczylika – dotyczył biologii molekularnej. Podobnie jak przed rokiem – bardzo nowoczesny, ale i bardzo trudny wykład. Talent dydaktyczny prof. Szczylika jest jednak ogromny, dzięki czemu mogliśmy poznać podstawy nowej metody diagnostyki molekularnej – techniki mikromacierzy. Ta coraz popularniejsza, bardzo precyzyjna metoda analizy ekspresji genu pozwoli, być może na wyodrębnienie chorych, które bezwzględnie wymagają leczenia pooperacyjnego. Obecnie w raku piersi znamy ponad 70 genów, które mogą być źródłem informacji, czy chora jest zagrożona nawrotem. Grupa chorych, zidentyfikowana tą metodą do leczenia pooperacyjnego, stanowi jedynie 20% chorych kwalifikowanych obecnie do leczenia uzupełniającego, na podstawie standardowych metod oceny ryzyka nawrotu.

Drugi wykład prof. Szczylika dotyczył nowotworów nerki. Tu nie odnotowano żadnych istotnych postępów w leczeniu systemowym. Najlepiej oceniana jest obecnie kombinacja interleukiny i interferonu (z dodatkiem 5-fluorouracylu); pozwala ona uzyskać ok. 30% obiektywnych odpowiedzi. Tolerancja tego leczenia jest jednak zła, a koszt bardzo wysoki.

Wykład doc. M. Krzakowskiego poświęcony był rakowi płuca; podobnie jak przed rokiem – bez przełomowych doniesień. Podsumowanie kilkuletnich badań z zastosowaniem gefinitibu nie wykazuje obecnie korzyści ze stosowania tego leku w skojarzeniu z chemioterapią. Pewne nadzieje wiąże się z wprowadzeniem trastuzumabu do leczenia NDRP; wyniki badań II fazy są zachęcające (abstr. 2606). Znane od dawna kombinacje leków ponownie stają się przedmiotem badań i długoterminowych ocen (abstr. 2499). Przykładem są wyniki dużego francuskiego badania IALT (abstr. 6), oceniającego wartość pooperacyjnej chemioterapii w NDRP. W badaniu z udziałem prawie 2 tys. chorych wykazano znamienne statystycznie (aczkolwiek w kategoriach bezwzględnych – niewielką) poprawę 2- i 5-letnich przeżyć po zastosowaniu chemioterapii (schematy zawierające cisplatynę i alkaloidy *vinca*) w leczeniu uzupełniającym zabieg operacyjny. Na ubiegłorocznej konferencji ASCO w Orlando przedstawiono doniesienie wskazujące, że dodanie pemetreksedu do cisplatyny znacznie poprawia wyniki leczenia zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej. W tym roku przedstawiono analizę jakości życia chorych leczonych tym lekiem – objawy niepożądane utrzymywały się wiele tygodni po le-

czeniu, co ma duże znaczenie ze względu na krótki czas przeżycia tych chorych. Należy jednak zaznaczyć, że zapadalność na międzybłoniaka opłucnej rośnie, zapewne więc pemetreksed będzie przedmiotem dalszych intensywnych badań.

Tematem drugiego wykładu doc. Krzakowskiego było leczenie wspomagające. Jedno z doniesień dotyczyło optymalizacji dawki deksametazonu (abstr. 2930). Porównanie różnych metod dawkowania nie wykazało istotnych różnic i wydaje się, że 8 mg podane jednorazowo przed chemioterapią jest dawką wystarczającą. Podkreśla się, że dzięki inhibitorom receptorów serotoninowych 5-HT₃ kontrola ostrych wymiotów jest zadowalająca; problemem pozostają wymioty opóźnione, bowiem mechanizm ich powstawania jest związany z innymi receptorami. Za najważniejszy uważa się receptor NK1 i obecnie trwają próby z zastosowaniem jego inhibitora (aprepitant) jako dodatku do ondansetronu i deksametazonu (abstr. 2919). Wyniki wstępnych badań są zachęcające. Coraz powszechniejsze stosowanie bifosfonianów w leczeniu przerzutów do kości wymaga przypomnienia o konieczności okresowej kontroli poziomu kreatyniny, objawy nefrotoksyczne są bowiem ciągle istotnym problemem. W jednym z omawianych badań, dotyczącym chorych na raka piersi z bolesnymi przerzutami do kości, oceniano efekt przeciwbólowy dodania bifosfonianów do radioterapii. Jednoczesne stosowanie tych metod nie zwiększyło efektu przeciwbólowego, natomiast w ramieniu z bifosfonianami obserwowano wyższy odsetek zespołów zaostrzenia bólu (abstr. 3099).

Dr R. Dziadziuszko przedstawił doniesienia w dziedzinie nowotworów układu chłonnego. Najciekawsze i najświeższe okazało się wielośrodkowe badanie niemieckie, porównujące 3 schematy w leczeniu zaawansowanej ziarnicy złośliwej. Przedmiotem analizy były schematy: hybrydowy COPP/ABVD, standardowy (25 mg ADM) BEACOPP i BEACOPP z eskalowaną do 35 mg dawką ADM. W trakcie trwania badania zrezygnowano ze stosowania pierwszego schematu jako najgorszego (83% CR vs 88% w drugim ramieniu i 96% w trzecim oraz 10% wczesnych progresji vs odpowiednio 8% i 2%). Również OS i DFS okazały się najkrótsze (i znamienne statystycznie) dla schematu hybrydowego. W ramieniu z podwyższoną dawką ADM stwierdzono wyższe ryzyko wtórnych nowotworów. Czy schemat BEACOPP stanie się nowym standardem w leczeniu ziarnicy złośliwej? Przedstawiono także próby (I i II faza) zastosowania nowego schematu – gemcytabina + winorelbina + liposomalna doksorubicyna w leczeniu nawrotów ziarnicy złośliwej (abstr. 2275). Wydaje się, że jest to obiecujący schemat do dalszych badań. W leczeniu chłoniaków o wysokiej złośliwości schemat CHOP nadal nie ma konkurencji.

Wśród przeglądu doniesień poświęconych leczeniu nowotworów obszaru głowy i szyi, przedstawionych przez prof. J. Jassemę, dla onkologów klinicznych najważniejsze są badania dotyczące chemioterapii, jej miejsca, sekwencji w kojarzeniu metod, a także ryzyka jej stosowania w odniesieniu do spodziewanych korzyści. Jak bumerang wraca problem chemioterapii indukcyjnej. Na pytanie

prof. Jassemę o stosowanie tej metody w Polsce, około połowa obecnych podniosła rękę „za” i tylko kilka osób było „przeciw”. Choć w ostatnich latach wiele badań wykazało, że stosowanie chemioterapii indukcyjnej w tych nowotworach nie poprawia czasu przeżycia, ani nie zwiększa miejscowej skuteczności leczenia (zdania co do zmniejszenia ryzyka przerzutów są podzielone), nadal ulegamy „czarowi” wysokiego odsetka remisji po chemioterapii i odruchowo zapamiętujemy „dodatnie” wyniki badań (*publication bias*). Przedstawiono wprawdzie wyniki metaanalizy, która wykazała 5% poprawę przeżyć całkowitych przy stosowaniu indukcyjnej chemioterapii z użyciem cisplatin + 5-fluorouracylu, jednak podkreślono, że wiele badań przeprowadzono na małych grupach chorych, a zróżnicowanie pierwotnych lokalizacji było bardzo duże. Nadal aktualny jest problem leczenia raka krtani z zachowaniem narządu. Szereg badań wykazuje wartość radioterapii lub chemioradioterapii jednoczesowej lub sekwencyjnej. Istotny jest jednak właściwy dobór chorych do tej metody (abstr. 1998). Być może posłuży temu szersze wprowadzenie skali TALK (T – zaawansowanie guza, A – poziom albumin, L – liczba wypijanych codziennie jednostek alkoholu, K – stopień sprawności wg Karnofskiego) (abstr. 1999). Wśród nowości – rośnie rola gemcytabiny jako nowego leku promienioczułującego (abstr. 2011, 2012); oksaliplatyna daje obiecujące wyniki w leczeniu raka nosowej części gardła (abstr. 2003); ciekawe są próby terapii fotodynamicznej.

Wykład dr M. Rucińskiej poświęcony był najciekawszym doniesieniom z zakresu radioterapii. Nadal przedmiotem wielu badań (abstr. 1994, 2500, 2536) są niekonwencjonalne metody frakcjonowania dawki. Pojawiły się też doniesienia (abstr. 3202, 3203) dotyczące późnych powikłań po radioterapii przebytej w dzieciństwie. Przebyte przed wielu laty napromienianie obszaru głowy i szyi oraz klatki piersiowej (w leczeniu ziarnicy, chłoniaków czy mięsaków) sprzyja dysfunkcjom lewej komory serca (wydłużenie odstępu QT w EKG, obniżenie EF czy wreszcie klinicznie objawowe kardiomiopatie), zaburzeniom sprężystości mięszu płucnego, czy też wystąpieniu zespołu przewlekłego zmęczenia (abstr. 3059). Zagrożenie powikłaniami, często ciężkimi, inspiruje badaczy do ciągłego poszukiwania skutecznej ochrony. Nadal pewne nadzieje wiąże się tu z amifostyną, jednak pomimo szeregu nowych badań (rak jelita grubego, NDRP) jej rola pozostaje niejasna.

Prof. W. Ruka podsumował doniesienia dotyczące leczenia mięsaków. Najczęściej badanymi w tej grupie nowotworami są obecnie mezenchymalne nowotwory zrębu przewodu pokarmowego (GIST). Istotny postęp w leczeniu tych bardzo złośliwych guzów (po pierwotnym leczeniu operacyjnym z dodatnim marginesem nawrót występuje u 60% chorych, a mediana przeżycia wynosi 30 miesięcy) związany jest z wprowadzeniem do leczenia imatinibu. Obecnie toczy się wiele badań nad stosowaniem tego leku w różnych wskazaniach (leczenie adiuwantowe – abstr. 3289, leczenie indukcyjne – abstr. 3288, 3271). Badane są też mechanizmy oporności na imatinib (abstr. 3774). Entuzjazm towarzyszący temu leкови nie

słabnie od kilku lat. Ubolewać można jedynie, że sukcesy tej nowej formy leczenia odnoszą się do tak rzadko występującego nowotworu. Przedmiotem badań są również nowe preparaty – inhibitory kinazy tyrozynowej (SU 11248, abstr. 768) czy inhibitory szlaku sygnałowego (pochodna rapamycyny RAD001, abstr. 803).

W leczeniu nowotworów macicy przełomu nie obserwujemy. Doc. M. Bidziński przedstawił badanie porównujące schemat paklitaksel + karboplatyna z tradycyjnym skojarzeniem – dokсорubicyna + cisplatyna w nawrotowym lub zaawansowanym raku trzonu macicy (abstr. 1819). Wprawdzie wczesne wyniki wskazują, że pierwszy schemat jest obiecujący (ok. 35% remisji w porównaniu do 27%, korzystniejszy profil tolerancji), jednak potrzeba dalszej obserwacji by uznać, że jest on rzeczywiście lepszy. W leczeniu raka szyjki macicy modne staje się stosowanie hipertermii. W jednym z prezentowanych badań (abstr. 1849) kombinacja tej metody z chemioradioterapią w zaawansowanym raku szyjki macicy pozwoliła na uzyskanie 86% CR.

Wreszcie znakomity wykład dr B. Utrackiej, dotyczący leczenia raka jajnika. Wiele tegorocznych nowości weryfikowało te z ubiegłego roku, np. w kwestii leczenia nawrotów raka jajnika. W ub. roku na podstawie badań EORTC i GOG preferowano monoterapię w leczeniu nawrotów (podobny czas przeżycia dla schematów jedno- i wielolekowych, a większa toksyczność dla tych ostatnich), uważając też, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie jest wprost proporcjonalne do czasu wystąpienia nawrotu. Obecnie opublikowano badanie ICON 4, które wykazało lepsze wyniki dla schematów wielolekowych, opartych o pochodne platyny. Jednocześnie stwierdzono, że w każdym kolejnym nawrocie i leczeniu odpowiedź jest coraz gorsza. Prowadzonych jest też wiele badań z zastosowaniem nowych leków (gefinitib – abstr. 1814, winflunina – abstr. 1925, analog glutationu – abstr. 1816); wczesne wyniki wymagają dalszej weryfikacji. W leczeniu I rzutu nadal schematy oparte o pochodne platyny są skuteczniejsze niż nie zawierające tej grupy leków. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy cisplatyną i karboplatyną. Badanie włoskie (abstr. 1791), oceniające wartość topotekanu jako leku konsolidującego remisję uzyskaną po leczeniu paklitaksellem i karboplatyną w zaawansowanym raku jajnika, nie wykazało korzyści ze stosowania tej metody. Ponownie podkreślono znaczenie doszczętności zabiegu operacyjnego w raku jajnika; dobry operator jest niewątpliwie jednym z najważniejszych czynników determinujących wyniki leczenia.

Ostatni wykład – dr M. Wełnickiej-Jaśkiewicz – poświęcony był nowotworom przewodu pokarmowego.

W raku trzustki podstawowym lekiem jest obecnie gemcytabina. W chorobie zaawansowanej wyniki leczenia poprawia niewątpliwie dodanie cisplatyny. Obiecujące są także wyniki leczenia gemcytabiną z dodatkiem irinotekanu czy oksaliplatyny, ale schematy te są też bardziej toksyczne. Gemcytabina badana jest także w operacyjnym raku trzustki w skojarzeniu z radioterapią, zwłaszcza, że jest to lek o silnym działaniu radiouczulającym. Wczesne wyniki są zachęcające, ale brak badań randomizowanych. W rakach górnego odcinka przewodu pokarmowego wskazania do chemioterapii są ograniczone. W leczeniu uzupełniającym brak jest badań prospektywnych, a kontrowersje wobec już istniejących badań nie uzasadniają stosowania chemioterapii, zarówno przed - jak i pooperacyjnej. W raku jelita grubego nadal przedmiotem badań pozostaje radioterapia przedoperacyjna, obecnie w skojarzeniu z lekami radiouczulającymi – kapecytabiną i gemcytabiną. Kapecytabina, której codzienne podawanie naśladuje ciągły wlew 5-fluorouracylu, jest również przedmiotem badań w skojarzeniu z oksaliplatyną (CapOx) i irinotekaniem (Caplri). Wyniki badań II fazy (abstr. 1022) wykazują aktywność obu schematów, przy akceptowalnej toksyczności. Konieczne są jednak dalsze badania.

Ramy tego sprawozdania nie pozwalają na szersze omówienie części merytorycznej, a szkoda, ponieważ podczas „Spotkania” przedstawiono jeszcze wiele ważnych i ciekawych doniesień. Wysłuchanie z uwagą wszystkich wykładów stanowiło niemały trud, ale frekwencja podczas wszystkich sesji była niemal stuprocentowa. Prawdziwym wytchnieniem było zatem wieczorne spotkanie towarzyskie, które odbyło się w pierwszym dniu konferencji w ogrodach legendarnego Grand Hotelu w Sopcio. Nie przystoi pisać tu o aspektach kulinarno-towarzyskich, ale trzeba odnotować prawdziwe wydarzenie artystyczne, jakim stało się kilkukrotne wykonanie piosenki „Genowefa”. Pod tym niewiele mówiącym tytułem kryje się utwór zachęcający do niepalenia papierosów. Autorem jest zespół „Leszcze”, który towarzyszył nam przez cały wieczór. W wolnych chwilach można było oddać się lekturze specjalnego wydania gazetki konferencyjnej.

Drugie „Spotkanie po ASCO” mamy za sobą. Wśród uczestników wielokrotnie dało się słyszeć, że ta konferencja należy do najsympatyczniejszych i najbardziej prestiżowych w polskim kalendarzu spotkań onkologicznych. My, jako uczestnicy, życzymy organizatorom i wykładowcom dużo wytrwałości i sukcesów w przygotowaniu kolejnych „Spotkań...”

Dr Barbara Radecka
Wojewódzki Ośrodek Onkologii w Opolu