

Wykład inauguracyjny

Leczenie chorób onkohematologicznych — wczoraj, dziś i jutro

Tadeusz Robak

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Do najczęściej występujących nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego należą białaczki, chłoniaki i szpiczak mnogi. Współczesna era chemioterapii białaczek rozpoczęła się w latach czterdziestych XX wieku, kiedy Sidney Farber z Bostonu zastosował aminopterynę w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, uzyskując u większości z nich przejściową remisję. W kolejnych dziesięcioleciach dokonano dalszego postępu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, głównie poprzez stosowanie intensywnej, skojarzonej chemioterapii, a ostatnio również terapii celowanej inhibitorami kinaz u chorych z chromosomem Filadelfia.

Istotnego postępu dokonano również w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, występującej głównie u dorosłych. Skojarzona chemioterapia i zastosowanie allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych umożliwia wyleczenie ok. 20–30% chorych. Jak dotąd terapia celowana w ostrej białaczce szpikowej jest mało skuteczna, głównie z powodu znacznej heterogenności molekularnej.

W latach osiemdziesiątych dokonano znacznego postępu w leczeniu białaczki włochatokomórkowej, dzięki zastosowaniu analogów puryn — 2-chlorodeoksyadenozyny (kładrybiny) i pentostatyny. W białaczce tej odnotowano również dużą skuteczność immunotoksyny anti-CD22 (moksetumumab pasudotoks) i inhibitora kinazy BRAF — wemurafenibu. W przewlekłej białaczce limfocytowej wydłużenie czasu przeżycia chorych uzyskano, zwiększając arsenał leków przeciwbiałczkowych o przeciwciała monoklonalne reagujące z antygenem CD20 (rytuksumab, ofatumumab, obinutuzumab) i inhibitory przekazywania sygnału z receptora B (BCR), w tym głównie ibrutinib i idelalazyb.

Najbardziej spektakularne wyniki w terapii celowanej uzyskano w przewlekłej białaczce szpikowej. Białaczka ta charakteryzuje się obecnością chromosomu Filadelfia i fuzyjnego genu *BCR-ABL*, kodującego kinazę tyrozynową.

Można przypuszczać, że obecnie stosowane metody syntezy nowych cząstek projektowanych z użyciem metod komputerowych dostosowujących ich strukturę do specyficznej budowy poszczególnych kinaz przyczynią się do dalszego postępu w tej dziedzinie.

Szpiczak mnogi pozostaje chorobą nieuleczalną. Od lat sześćdziesiątych dwudziestego wieku melfalan jest najczęściej stosowanym cytostatykiem, zwłaszcza u chorych starszych. Do znacznego wydłużenia czasu przeżycia chorych na szpiczaka mnogiego przyczyniło się powszechne stosowanie autoprzeszczepów u młodszych pacjentów oraz wprowadzenie leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) i inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib).

Niektóre nowotwory układu chłonnego, w tym zwłaszcza chłoniak Hodgkina, chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniak Burkitta, są obecnie uleczalne u większości chorych za pomocą skojarzonej chemioterapii i/lub immunochemioterapii. Bardzo oczekiwany jest natomiast postęp w leczeniu pozostałych chłoniaków, w tym chłoniaków T-komórkowych i chłoniaków opornych na wcześniejsze leczenie. Dla tych pacjentów dużą nadzieję stanowią nowe metody immunochemioterapii, jak immunotoksyny (brentuksimab vedotin) oraz inhibitory białek zaprogramowanej śmierci komórki (PD1) i ich ligandów (nivolumab). Brentuksimab vedotin został zarejestrowany do leczenia chłoniaka Hodgkina i chłoniaków anaplastycznych, a nivolumab do leczenia opornych postaci chłoniaka Hodgkina.

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych stwarza również szansę na wyleczenie wielu chorób onkohematologicznych. Przełomową metodą leczenia nowotworów układu krwiotwórczego jest również terapia limfocytami T, posiadającymi chimeryczny receptor rozpoznający antygeny komórek nowotworowych (komórki CART).

Podsmowując znaczny postęp w leczeniu chorób onkohematologicznych, należy zwrócić uwagę na ograniczoną dostępność nowych leków i terapii ze względu na ich olbrzymie koszty. W nadchodzących latach rozwiązanie tego problemu będzie wielkim wyzwaniem dla rządów i społeczeństw wielu krajów.

Wykłady (w kolejności sesji)

Immunoterapia raka nerki — jednak mieliśmy rację

M. Kawecki, P. Langiewicz

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny
w Warszawie

Rak jasnokomórkowy nerki (ccRCC) należy do nowotworów opornych na cytostatyki, w związku z czym od dawna podejmowane są próby zastosowania alternatywnych podejść terapeutycznych, w tym immunoterapii. Wczesne próby zastosowania immunoterapii pod postacią cytokin, począwszy od lat osiemdziesiątych XX wieku, wzbudziły nadzieję na możliwość skutecznego leczenia ccRCC. Opracowane w latach dziewięćdziesiątych schematy leczenia obejmujące interferon alfa i interleukinę-2, czasem w połączeniu z cytostatykami, indukowały u części pacjentów niekiedy długotrwałe całkowite oraz częściowe odpowiedzi, z całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR) sięgającym do 20%. Osiągane wartości przeżyć całkowitych (OS), dla interferonu lub interleukiny-2 w połączeniu z nefrektomią, sięgały od 11 do 17,4 miesiąca. W grupie pacjentów z rozsiałym ccRCC, leczonych w latach 1998–2003 w Klinice Onkologii WIM chemioimmunoterapią w retrospektywnej analizie mediana czasu do progresji choroby (PFS) wynosiła 8,6 miesiąca (1,3–48,6), natomiast mediana OS 21,4 miesiąca (3,8–48,6). Niemniej, z uwagi na ograniczoną skuteczność i istotne działania niepożądane stosowanej wówczas immunoterapii, trwały intensywne badania nad innymi możliwościami leczenia ccRCC. Opracowanie i wprowadzenie do leczenia w pierwszej dekadzie XXI wieku inhibitorów kinaz tyrozynowych oraz inhibitorów szlaku mTOR, stosowanych w I i kolejnych liniach leczenia, przyczyniło się do spadku znaczenia immunoterapii cytokinami. Istotnym przełomem ostatnich lat, wynikającym z rozwoju wiedzy o interakcjach pomiędzy nowotworem a układem immunologicznym chorego, było wprowadzenie nowych cząsteczek o charakterze immunomodulującym, tzw. inhibitorów punktu kontrolnego (*checkpoint inhibitors*) — przeciwciał skierowanych przeciw receptorom CTLA4, PD-1 i PD-L1. Pierwszym randomizowanym badaniem III fazy oceniającym skuteczność inhibitorów punktu kontrolnego było opublikowane w listopadzie 2015 badanie porównujące skuteczność niwolumabu (przeciwciała przeciwko receptorowi PD-1 na powierzchni limfocytów T) z ewerolimusem (inhibitorem szlaku sygnałowego mTOR) w II linii leczenia pacjentów z rozsiałym ccRCC. W badaniu tym wykazano wyższość niwolumabu nad ewerolimusem w zakresie przeżycia całkowitego (OS 25,0 vs 19,6 miesiąca) oraz częstości odpowiedzi (ORR 25% vs 5%), ale nie w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS 4,6 vs

4,4 miesiąca). Obecnie trwają liczne badania kliniczne oceniające zastosowanie przeciwciał antyCTLA-4, antyPD-1 oraz antyPD-L1, zarówno w monoterapii, w skojarzeniu między sobą, jak i w skojarzeniu z inhibitorami kinaz tyrozynowych. Na dzień dzisiejszy zastosowanie inhibitorów punktu kontrolnego pozostaje ograniczone do II linii leczenia ccRCC, niemniej wczesne wyniki badań z zastosowaniem nowych cząsteczek immunomodulujących w innych sytuacjach klinicznych także są zachęcające. Immunoterapia, jako jedna z metod leczenia rozsiałego ccRCC powróciła do codziennej praktyki klinicznej. Trwają intensywne badania nad opracowaniem kolejnych cząsteczek, działających zarówno poprzez aktywację receptorów związanych z odpowiedzią immunologiczną (np. CD28, OX40, GITR), jak też blokadę receptorów hamujących, tak jak PD-1 czy CTLA-4, układ odpornościowy (np. TIM-3, VISTA czy LAG-3). Na przestrzeni najbliższych lat okaże się, czy immunoterapia zdominuje dotychczasowe sposoby leczenia raka nerki, czy stanie się jedynie dodatkiem do obecnie używanych cząsteczek.

Mapping cancer risk and related issues — Nordic experiences of using small-area based smoothing method

E. Pukkala

Finnish Cancer Registry, Institute for Statistical and
Epidemiological Cancer Research, Helsinki, Finland;
School of Health Sciences, University of Tampere,
Tampere, Finland

Lay people and health professionals are increasingly interested in health issues in their region. The high-quality cancer and population registries in the Nordic countries allow fine spatial and temporal visualization of mapped data. This presentation describes — with real-data examples — a mapping method developed in Finland for visualization of cancer trends but also utilized for cancer data from numerous other countries such as Poland, and for non-cancer outcomes. The smoothing method is based on weighting of small-area specific observations with population sizes and distance. The approach has essentially improved the readability of spatiotemporal trends of incidence and mortality of cancers. Other examples include demonstration of future projection of spatial patterns, illustration of survival outcome, rapidly changing health phenomenon (swine flu), and visual parallel comparison of changes in risk factor and disease incidence. With help of the tool, decision makers can understand the key message of existing data and use it more effectively in their efforts to provide better health care services.

Problemy fizyczne i psychiczne osób dorosłych po przebytej w dzieciństwie chorobie nowotworowej

M. Samardakiewicz, M. Gwadera, A. Tobota, M. Rychłowska-Pruszyńska, J.R. Kowalczyk

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

W Polsce każdego roku rozpoznaje się ok. 1100–1200 przypadków chorób nowotworowych u dzieci i młodzieży do 18 r.ż. Statystyki zachorowań w Europie u dzieci w wieku 0–14 lat szacuje się na ok. 15 tys. zachorowań. Protokoły terapeutyczne stosowane w onkologii dziecięcej, obejmujące chemioterapię skojarzoną z radioterapią, zabiegami operacyjnymi, a czasami z megachemioterapią z następowym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, pozwalają na wyleczenie większości dzieci. Wskaźnik 5-letnich przeżyć u dzieci i młodzieży wynosi aktualnie 80–85%. Jednakże to intensywne leczenie, a szczególnie niektóre chemioterapeutyki w połączeniu z radioterapią, mogą prowadzić do wystąpienia w późniejszym okresie życia szeregu negatywnych następstw, zarówno w funkcjonowaniu somatycznym, jak i psychospołecznym. Odległe i późne następstwa dotyczyć mogą jednego lub wielu narządów, a stopień nasilenia zmian patologicznych zależy od wieku dziecka w momencie zachorowania, indywidualnych cech organizmu oraz specyfiki i intensywności otrzymanego leczenia. Zarówno obecność, jak i stopień nasilenia odległych następstw mają wpływ na stan zdrowia i jakość życia wyleczonego pacjenta. Z tego względu każda z wyleczonych osób wymaga monitorowania zarówno stanu zdrowia, jak i poziomu funkcjonowania psychospołecznego praktycznie do końca życia.

Szacuje się, że w Polsce mamy ponad 12 000 osób, które przeżyły leczenie choroby nowotworowej w dzieciństwie, a w Europie szacowana liczba byłych pacjentów pediatrycznych oddziałów onkologii i hematologii waha się między 300 tys. a 500 tys. Pomocne w planowaniu opieki zdrowotnej dostosowanej do indywidualnych czynników ryzyka wystąpienia odległych następstw leczenia, mają być szeroko zakrojone prace nad powstaniem elektronicznego *Paszportu Osoby Wyleczonej*, prowadzone w ramach europejskich inicjatyw SIOP Europe, takich jak PanCare, czy programów unijnych jak ExPo-r-Net. W Polsce badania nad późnymi następstwami u dzieci i młodzieży prowadzi Polska Pediatryczna Grupa ds. Następstw Późnych, a ocenę jakości życia prowadzi Polska Pediatryczna Grupa Psychoonkologów. Najwięcej następstw somatycznych doświadczają osoby leczone w dzieciństwie z powodu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, nowotworów kości oraz osoby, które przeszły przeszczepienie komórek hematopoetycznych. Większość osób po przebytej w dzieciństwie chorobie nowotworowej nie ujawnia znaczących trudności w zakresie funkcjonowania psychospołecznego. Badania

obejmują zarówno ocenę występowania objawów zaburzeń (np. depresji, zaburzeń zachowania, stresu pourazowego), jak i wpływu przebytej choroby na QOL i funkcjonowanie społeczne. Wskaźniki występowania zarówno depresji, jak i innych zaburzeń psychicznych w tej grupie nie różnią się od zdrowej populacji. Wyższe wskaźniki obserwowane są w zakresie PTSS i PTSD. Ryzyko trudności w funkcjonowaniu psychicznym osób po przebytej chorobie nowotworowej w okresie rozwojowym jest związane z indywidualną percepcją sytuacji zdrowotnej i czynnikami demograficznymi takimi jak płeć żeńska, niski status socjoekonomiczny, niski poziom edukacji oraz brak partnera. Należy także zaznaczyć, że w tej grupie notuje się również przypadki pozytywnego wzrostu.

Pomoc psychologiczna dla osób po przebytej chorobie nowotworowej i ich rodzin

B. Winch, M. Rogiewicz

Szkoła Wyższa Psychologii Społecznej w Warszawie

Diagnoza choroby nowotworowej u jednego z członków rodziny zmienia całą rodzinę i na nowo pisze jej historię. Wraz z rozpoczęciem leczenia onkologicznego w rodzinie zmienia się struktura, hierarchia celów i wartości, sposób komunikacji. Bycie pacjentem nieodłącznie jest związane ze zmaganiem się z bólem fizycznym i psychicznym, lękiem, poczuciem zagrożenia, potrzebą wsparcia. Nawet leczenie, które doprowadziło do wyleczenia, nie wykreśla tych doświadczeń z pamięci emocjonalnej. Pomoc psychologiczna osobom wyleczonym i ich bliskim potrzebna jest do zbudowania dialogu wykraczającego poza świat choroby, do obudowania symetrycznych relacji, do poradzenia sobie ze stygmatyzacją i izolacją w środowisku, do zbudowania nowego obrazu swoich możliwości, do przewartościowania doświadczeń z czasu chorowania. Inaczej to określając, do stworzenia podstaw do nadziei na nadzieję na życie.

Ocena jakości życia pacjentów poddanych chemioterapii

A. Skura-Madziala

Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Wstęp. Jakość życia jest dla człowieka pojęciem fundamentalnym. Większość podejmowanych przez niego wysiłków skierowana jest na poprawę lub utrzymanie własnego poziomu życia i jego bliskich. Fizyczne i psychiczne konsekwencje choroby i leczenia przeciwnowotworowego wpływają na dotychczasowy tryb funkcjonowania osoby, mogą osłabiać lub uniemożliwiać pełnienie wielu funkcji, powodować reorganizację aktywności, rezygnację z wielu życiowych

marzeń i celów, przewartościowanie potrzeb. Choroba nowotworowa i związana z nią chemioterapia zdecydowanie pogarszają jakość życia. Cel niniejszej pracy stanowi ocena jakości życia pacjentów poddanych leczeniu chemioterapią.

Materiał i metody. W celu uzyskania danych wykorzystano autorski kwestionariusz ankiety, składający się z 27 pytań o charakterze zamkniętym, przeprowadzony w grupie 100 osób z chorobą nowotworową. Badanie przeprowadzono w Szpitalu Onkologicznym MAGODENT w Warszawie (oddział chemioterapii). U kobiet wśród nowotworów dominował guz jajnika, piersi oraz płuc. Wśród mężczyzn największą grupę stanowili pacjenci z nowotworem prostaty, płuc i jelita grubego. Analizę danych wykonano za pomocą programu STATISTICA 7.1. Za statystycznie istotny przyjmowano wynik na poziomie $p < 0,05$.

Wyniki. Wszyscy pacjenci poddani leczeniu cytostatykami doświadczyli wystąpienia nudności i wymiotów oraz wypadania włosów. U ponad 90% respondentów wystąpiło osłabienie i rozdrażnienie. Około 90% zaobserwowało u siebie problemy z koncentracją i brak zainteresowania życiem towarzyskim. 78% spośród przebadanych pacjentów doznało strat materialnych związanych z ograniczeniem wykonywania pracy zawodowej, kosztami leczenia i dietą. Osłabienie, rozdrażnienie, starty materialne, brak zainteresowania życiem towarzyskim, problemy z koncentracją istotnie częściej dotyczyły badanej populacji kobiet niż mężczyzn. Nadmierne zmęczenie fizyczne istotnie rzadziej odczuwali respondenci, którzy przed chemioterapią wykonywali zawodowo prace fizyczne. Trudności ze snem obserwowało u siebie 95,0% badanych.

Czynniki prognostyczne i predykcyjne w praktyce klinicznej

R. Duchnowska

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Ocena czynników prognostycznych i predykcyjnych odgrywa w onkologii kluczową rolę w kwalifikacji do leczenia. U chorych na raka piersi do najważniejszych czynników prognostycznych należą wielkość guza, typ histologiczny i stopień zróżnicowania raka, liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy, naciekanie okolicy guzowych naczyń chłonnych i żylnych, ekspresja receptorów steroidowych: estrogenowego (ER) i progesteronowego (PgR), naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) oraz stopień proliferacji oceniony na podstawie wskaźnika Ki67. Z kolei określenie przewidywanej odpowiedzi na leczenie systemowe opiera się o czynniki predykcyjne: ekspresji ER i PgR w odniesieniu do hormonoterapii i nadmiernej ekspresji HER2 lub/i amplifikacji genu *HER2* w odniesieniu do terapii anti-HER2. W ostatnich latach wykazano rokownicze znaczenie wielu testów

wielogenowych m.in. Oncotype Dx czy MammaPrint. Wyniki tych testów u chorych na hormonozależnego raka piersi pozwalają wyodrębnić grupę o dobrym rokowaniu, w której można uniknąć chemioterapii. W prezentacji zostaną omówione zalecenia dotyczące wykorzystania czynników prognostycznych i predykcyjnych w praktyce klinicznej oraz wyniki prospektywnych badań klinicznych z udziałem testów wielogenowych.

Diagnostyka molekularna guzów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) — wstęp do terapii celowanej

B. Wasąg

Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

Guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) to najczęściej występujące nowotwory mezenchymalne przewodu pokarmowego. Wywodzą się z komórek Cajala lub ich prekursorów. W większości guzów stwierdza się ekspresję białka KIT, którą potwierdza pozytywna reakcja immunohistochemiczna dla antygenu KIT (CD-117). GIST najczęściej występują u osób powyżej 50 roku życia a średnia wieku pacjentów waha się od 55 do 65 lat. Pacjenci poniżej 40 roku życia z rozpoznaniem GIST stanowią około 5–20% wszystkich przypadków. GIST występują z tą samą częstością zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. GIST są guzami o zróżnicowanym obrazie histologicznym, często zależnym od umiejscowienia nowotworu. Guzy te lokalizują się wzdłuż całego przewodu pokarmowego, przy czym najczęściej występują w ścianie żołądka (60–70%), rzadziej w ścianie jelita cienkiego (20–30%), jelita grubego i odbytnicy (< 10%). Sporadycznie guzy mogą występować w przełyku i wyrostku robaczkowym. Występowanie guzów pierwotnych obserwowano również poza przewodem pokarmowym, w sieci lub krezce, a nawet poza jamą brzuszną. Pod względem histologicznym, zdecydowanie największą grupę stanowią guzy wrzecionowatokomórkowe (60–70%), rzadziej występują guzy utworzone z komórek epiteloidnych (20–30%). Około 5% stanowią guzy mieszane utworzone zarówno z komórek wrzecionowatych, jak i epiteloidnych.

W guzach GIST mutacje aktywujące identyfikuje się w obrębie genów *KIT* i *PDGFRA*. Zdecydowana większość mutacji genu *KIT* występuje w eksonie 11 (65–70%), kodującym domenę okołobłonową. Mutacje w eksonie 9, kodującym domenę zewnątrzkomórkową, stwierdza się w około 10% guzów GIST. Mutacje w eksonach 13 i 17 występują bardzo rzadko, w 1–2% przypadków. Mutacje aktywujące genu *PDGFRA* wykrywa się w 7–14% GIST, w których nie stwierdzono obecności mutacji *KIT*. Mutacje tego genu występują w eksonie 12 kodującym domenę okołobłonową oraz eksonie 18 kodującym domenę o aktywności kinazy tyrozyn-

nowej. Obecność i rodzaj mutacji genów *KIT* i *PDGFRA* to powszechnie uznany czynnik predykcyjny warunkujący odpowiedź pacjentów z GIST na leczenie przy użyciu inhibitorów kinazy tyrozynowej. Guzy GIST, w których nie wykrywa się obecności mutacji *KIT/PDGFRA*, uprzednio klasyfikowane jako *wild-type* GIST, identyfikuje się mutacje w genach *NF1*, *BRAF* czy w obrębie rodziny genów *SDH*. Utratę ekspresji produktów białkowych genów *SDH* obserwuje się głównie w guzach GIST typu dziecięcego, guzach związanych z triadą Carneya oraz zespołem Carneya-Stratakisa. Wyniki ostatnich badań wykazały również obecność mutacji genu *PIK3CA* w niewielkiej grupie guzów. Cały czas pozostaje jednak grupa GIST, w których dotychczas nie wykryto czynnika genetycznego odpowiedzialnego za proces nowotworzenia. Dalsze badania molekularne polegające na identyfikacji mutacji pierwotnych czy wtórnych w guzach podścieliska przewodu pokarmowego oraz ich prawidłowa diagnostyka są istotne, gdyż obecność i rodzaj określonych mutacji wpływa na przebieg choroby i/lub warunkuje odpowiedź pacjentów na leczenie ukierunkowane.

Radioterapia wysokiej precyzji

K. Skłodowski

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

Region głowy i szyi wyróżnia się najbardziej złożoną i skomplikowaną anatomią w obrębie ciała ludzkiego. Tu, w stosunkowo niewielkiej objętości tkanek, zlokalizowana jest większość narządów zmysłów, duża część układu pokarmowego i oddechowego oraz większość węzłów chłonnych. Ta specyfika anatomii i sąsiedztwo centralnego układu nerwowego oraz niezwykle bogate ukrwienie powodują, że radioterapia nowotworów tego regionu musi zawsze spełniać podstawowe wymaganie, jakim jest wysoka precyzja rozkładu dawki promieniowania. Współczesne technologie kształtowania promieniowania w objętości ciała ludzkiego, takie jak modulacja intensywności wiązki (IMRT — *intensity modulated radiation therapy*) i jej pochodne technologie łukowe i obrotowe (VMAT, TOMORT) oraz technologie kontrolowania zabiegu radioterapii obrazem rzeczywistym (IGRT — *image-guided radiation therapy*) pozwalają podać wysoką, jednorodną dawkę promieniowania w objętości tarczowej nowotworu (GTV, CTV) przy jednoczesnym, znacznym jej obniżeniu poniżej progu tolerancji w tzw. narządach krytycznych zlokalizowanych w pobliżu. Ten techniczny postęp znajduje swoje odzwierciedlenie przede wszystkim w lepszej tolerancji radioterapii, którą wyrażają mniejsze nasilenie ostrych odczynów popromiennych i niższe ryzyko późnych powikłań. Ma to szczególne znaczenie w aspekcie częstego kojarzenia radioterapii z innymi cytotoksycznymi i urazowymi metodami leczenia tych nowotworów — chemioterapii

i chirurgii. Wysoka precyzja radioterapii chorych na nowotwory głowy i szyi może być także rozumiana w kontekście biologicznym. Znane od dawna pojęcie niejednorodności nowotworu skłania współczesnych badaczy klinicznych do modulowania dawką leczniczą w sensie radiobiologicznym — radiochirurgia, radioterapia oligo- lub hipofrakcjonowana, radioterapia przyspieszona, radioterapia hiperfrakcjonowana, radioterapia adaptowana (SRS — *stereotactic radio-surgery*, SRT — *stereotactic radiation therapy*, ART — *accelerated radiation therapy, hyperfractionated radiation therapy, adapted radiation therapy*).

Onkologia głowy i szyi — *state of the art and promises*. Postępy w leczeniu systemowym

A. Kawecki

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

W ciągu ostatnich dekad leczenie systemowe stało się rutynową składową postępowania terapeutycznego w wybranych sytuacjach klinicznych u chorych na nabłonkowe nowotwory narządów głowy i szyi. Standardowo wykorzystywane jest ono w leczeniu radykalnym, głównie w skojarzeniu z napromienianiem, oraz w przypadku nieoperacyjnych nawrotów lub przerzutów odległych. W leczeniu radykalnym rekomendowaną metodą postępowania u chorych na miejscowo zaawansowane, płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi pozostaje radioterapia łączona w sekwencji jednoczesnej z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (CTRT). W przypadku przeciwwskazań do leczenia pochodnymi platyny zalecaną alternatywę stanowi napromienianie skojarzone z cetuksymabem, przeciwciałem monoklonalnym hamującym aktywność EGFR. W ciągu ostatniej dekady podjęto wiele badań klinicznych mających na celu opracowanie alternatywnych schematów, cechujących się większą skutecznością i/lub mniejszą toksycznością w porównaniu do CTRT. Do chwili obecnej próby aplikacji indukcyjnej chemioterapii oraz kojarzenia CTRT z lekami ukierunkowanymi w różnych sekwencjach nie wykazały korzyści terapeutycznych w porównaniu do wyłącznej CTRT, która pozostaje „złotym standardem” leczenia. Trwają badania dotyczące indywidualizowania postępowania zależnie od charakterystyki chorego i nowotworu, a te najbardziej zaawansowane dotyczą przypadków raków HPV-zależnych. U chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi raka narządów głowy i szyi optymalnym leczeniem systemowym I linii jest schemat PFE, połączenie tradycyjnej chemioterapii PF (cisplatyna i 5-fluorouracyl) z cetuksymabem. Postęp w biologii molekularnej przekłada się na próby aplikacji innych leków ukierunkowanych. Najbardziej zaawansowane badania dotyczą inhibitorów kinaz receptorów z rodziny HER (afatynib, lapatynib), a największe nadzieje obecnie budzi

aplikacja immunoterapii. Wczesne wyniki badań oceniających aktywność przykładowo niwolumabu czy pembrolizumabu są zachęcające. W wykładzie przedstawione zostaną standardy postępowania z udziałem leczenia systemowego oraz wyniki najważniejszych badań klinicznych ostatnich lat.

Brachyterapia ratująca HDR u chorych na raka stercza po niepowodzeniu pierwotnej radioterapii

P. Wojcieszek

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

Wstęp. Szerokie zastosowanie radioterapii w leczeniu raka stercza pozwoliło na uzyskanie poprawy rokowania u wielu chorych. Niestety nawet jedna trzecia z nich, zwłaszcza z wysokiej grupy ryzyka wznowy, może mieć wznowę biochemiczną, a następnie miejscową i/lub przerzuty odległe. Ponadto ryzyko wznowy miejscowej po radioterapii rośnie wraz z odległością od podstawy stercza, przy czym najwyższe jest w okolicy wierzchołka. Dlatego potrzebne jest znalezienie optymalnej metody leczenia chorych na raka stercza po niepowodzeniu pierwotnej radioterapii. Brachyterapia wysoką mocą dawki wzbudziła zainteresowanie ze względu na możliwość dostarczenia dawki promieniowania w obszarze stercza przy jednoczesnej minimalnej ekspozycji tkanek poza gruczołem krokowym. Kolejnymi jej aspektami są dawki radioablacyjne (≥ 7 Gy) oraz krótki czas leczenia. Celem tej pracy była ocena skuteczności tej metody u chorych na raka stercza po niepowodzeniu pierwotnej radioterapii.

Materiał i metody. Pierwszy chory ze wznową raka stercza po radioterapii był leczony brachyterapią ratującą wysoką mocą dawki (BT-RAT) w CO-I w Gliwicach w 2008 roku. Do leczenia byli kwalifikowani chorzy po radioterapii z potwierdzoną histopatologicznie wznową miejscową oraz wykluczonym rozsiewem w badaniach obrazowych. Schemat leczenia opierał się na trzech frakcjach (3×10 Gy) brachyterapii. Każda frakcja leczenia wymagała osobnej implantacji źródłankowej w znieczuleniu podpajęczynówkowym co dwa tygodnie. Do analizy włączono 83 chorych. Do określenia wznowy biochemicznej użyto kryterium Phoenix. Zastosowano analizę Kaplana-Meiera, test log-rank oraz model regresji Coxa w celu estymacji wyleczeń biochemicznych, przeżyć całkowitych oraz wpływu wybranych czynników predykcyjnych.

Wyniki. Mediana obserwacji wynosiła 41 miesięcy. Trzy- i pięcioletnie przeżycia całkowite wyniosły odpowiednio 93% i 86%. Trzy- i pięcioletnie wyleczenia biochemiczne wyniosły odpowiednio 76% i 67%. W jednoczynnikowej analizie regresji Coxa znamienny wpływ na wyleczenia biochemiczne miał czas do osiągnięcia PSA nadir ($p = 0,006$). Całkowite przeżycia były znamienne związane ze stężenia-

mi PSA nadir po pierwotnej radioterapii ($p = 0,001$), podczas gdy czas do wznowy biochemicznej po pierwotnym leczeniu miał graniczny wpływ na rokowanie ($p = 0,07$). Późny odczyn popromienny ze strony układu moczowego wymagający interwencji urologicznej był obserwowany u około 13% chorych. Poza tym większych powikłań nie obserwowano.

Omówienie. BT-RAT jest metodą efektywną, z akceptowalnymi odsetkami powikłań. Może stać się leczeniem z wyboru u chorych ze wznową po radioterapii. Kolejnym krokiem powinno być stworzenie schematu leczenia z mniejszą liczbą implantacji oraz dawką promieniowania, która pozwoli zmniejszyć odsetek powikłań.

Hypofrakcjonowana teleterapia i boost z brachyterapią HDR u pacjentów z rakiem prostaty — doświadczenia własne

D. Kazberuk¹, T. Filipowski¹, A. Szmigiel-Trzcńska¹, M. Niksa¹, J. Topczewska-Bruns¹, B. Pancewicz-Janczuk², W. Nowik²

¹Zakład Radioterapii, ²Zakład Fizyki Medycznej, Białostockie Centrum Onkologii

Cel. Ocena parametrów dozymetrycznych oraz wczesnej toksyczności i skuteczności skojarzonego leczenia wiązką zewnętrzną z brachyterapią HDR u pacjentów z rakiem prostaty.

Materiał i metody. Analizie poddano 40 pacjentów leczonych od września 2013 do maja 2015 hypofrakcjonowaną teleterapią (37,5 Gy w 15 frakcjach w czasie 3 tygodni) w skojarzeniu z jedną frakcją brachyterapii HDR (15 Gy). Średnia wieku pacjentów wyniosła 69 lat, średnia wartość antygenu PSA — 6,7 ng/ml, stopień zaawansowania T1-T2c. Połowa z pacjentów otrzymywała blokadę androgenową. Teleterapia była realizowana techniką IMRT o energii 6 lub 15 MV. Śródtkankowe aplikacje brachyterapii HDR przeprowadzono w znieczuleniu podpajęczynówkowym. Średnia ilość przewodnic wyniosła 17 (14–18). Stosowanym źródłem promieniowania był Iryd-192, planowanie wykonywano w systemie SWIFT 2.11.8 oraz Oncentra Prostate 3.0.9/4.0. Kryteria akceptacji parametrów dozymetrycznych dawka-objętość przedstawiały się następująco: prostata V100 95%, V150 oraz V200 < 40%, maksymalna dawka w cewce moczowej $\leq 120\%$, średnia dawka w odbytnicy 85% przypisanej dawki. Pacjenci zgłaszali się na badania kontrolne raz w tygodniu w czasie trwania radioterapii oraz co 3 miesiące po jej zakończeniu (badanie lekarskie oraz ocena poziomu PSA). Do oceny wczesnej toksyczności leczenia stosowano skalę EORTC/RTOG.

Wyniki. Średnia V100 wyniosła 97,3%, zaś V90 — 99,1%. Wszyscy pacjenci zakończyli leczenie zgodnie z planem. Najczęstszymi objawami toksyczności leczenia ze strony układu moczowego były: dysuria, parcia naglące, zwiększenie częstości oddawania moczu w dzień i w nocy. Objawy

ze strony dystalnego odcinka przewodu pokarmowego (parcia naglące na stolec, biegunki) występowały rzadko. Nie obserwowano toksyczności w stopniu 3 lub 4 ze strony układu moczowego i pokarmowego. Żaden pacjent nie miał progresji biochemicznej lub klinicznej. Obserwowano stopniowy spadek PSA w czasie kolejnych wizyt kontrolnych. **Wnioski.** Pojedyncza dawka 15 Gy zastosowana jako boost HDR-BT w leczeniu skojarzonym z hypofrakcjonowaną tele-radioterapią 37,5 Gy w 15 frakcjach u chorych na raka prostaty umożliwia eskalację dawki oraz skrócenie całkowitego czasu leczenia przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia. Pacjenci wykazują dobrą kontrolę miejscową i biochemiczną. Zastosowany schemat leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty jest szczególnie przydatny w polskich ośrodkach, gdzie czas oczekiwania na dostęp do akceleratora jest długi.

Adnektomia w leczeniu raka piersi u nosicieli mutacji CHEK2

J. Tomiczek-Szwiec, T. Huzarski, M. Szwiec, J. Gronwald, C. Cybulski, E. Marczyk, J. Jakubowicz, E. Kilar, R. Sibiński, M. Stawicka, Z. Morawiec, T. Mierzwa, M. Falco, H. Janiszewska, B. Kozak-Klonowska, M. Siołek, D. Surdyka, R. Wiśniowski, R. Posmyk, P. Domagała, J. Lubiński

W polskiej populacji wykryto cztery mutacje założycielskie genu *CHEK2*. Trzy to mutacje skracające białko *del5395*, *IVS2+1G>A*, *1100delC*, a jedna to substytucja pojedynczego nukleotydu prowadząca do zamiany aminokwasu (mutacja *missense 1157T*). Mutacje skracające białko wiążą się z większym ryzykiem raka piersi (około 3-krotnie zwiększonym), niż mutacja *1157T* (ryzyko zwiększone około 1,5-krotnie). Ocena przeżyć pacjentek z rakiem piersi i jedną z czterech mutacji w genie *CHEK2* nie wykazała istotnych różnic w porównaniu do grupy bez mutacji. W przypadku pacjentek z genetycznie uwarunkowanym rakiem piersi związanym z mutacją w genie *BRCA1* adnektomia wpływa na poprawę przeżyć. Rola adnektomii u kobiet z rakiem piersi związanym z mutacjami w genie *CHEK2* nie została dotychczas określona. Celem pracy była ocena wpływu adnektomii na przeżycie u kobiet z rakiem piersi związanym z mutacjami w genie *CHEK2*. Grupę badaną stanowiło 11570 kobiet z inwazyjnym rakiem piersi w stopniu I do III rozpoznanych w latach 1997–2012 w 15 ośrodkach w Polsce. Pacjentki z rozpoznaniem do 50 roku życia stanowiły 63,7% całej grupy (368/11570). Jedną z czterech mutacji w genie *CHEK2* wykryto u 1047 kobiet (9,0%). Analizę przeżyć przeprowadzono w grupie 984, u których uzyskano dane dotyczące adnektomii. Pacjentki były prospektywnie obserwowane od czasu diagnozy do sierpnia 2016 roku. Dane dotyczące cech klinicznych i histopatologicznych raków piersi oraz dane o adnektomii uzyskano na podstawie dostępnej

dokumentacji medycznej. Informacje o zgonie uzyskano na podstawie danych Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji. Przeprowadzono porównanie przeżyć u pacjentek z przeprowadzoną i bez przeprowadzonej adnektomii. Przeżycia oceniono metodą Kaplana-Meiera w oparciu o program STATISTICA 12. Przeprowadzono oddzielną analizę dla mutacji skracających białko i zmiany typu *missense*. Zabieg adnektomii przeprowadzono u 191 pacjentek (19,4%). Średni czas obserwacji wyniósł 8,17 roku. W ocenionym okresie obserwacji przeżycie w grupie pacjentek z mutacjami skracającymi białko i przeprowadzoną adnektomią wyniosło 86,4% w porównaniu do 73,3% w grupie bez adnektomii ($p = 0,009$). W podgrupie do 50 roku życia adnektomia wpływała na poprawę przeżycia (88,1% vs 72,7%; $p = 0,02$), a powyżej 50 roku nie wykazano jej wpływu (83,3% vs 74,2%; $p = 0,3$). Podobny wynik uzyskano dla mutacji typu *missense*, gdzie w całej grupie stwierdzono wpływ na przeżycie (82,5% vs 74,9%; $p = 0,01$). Zabieg miał znaczenie w podgrupie z rozpoznaniem do 50 roku życia (85,9% vs 75,4%; $p = 0,006$) i nie miał wpływu u starszych pacjentek (77,1% vs 78,3%; $p = 0,7$). Przedstawione wyniki wskazują na wpływ adnektomii na rokowanie w grupie młodych kobiet z rakiem piersi i obecnością mutacji w genie *CHEK2*. Przedstawione badanie ma charakter wielośrodkowego, prospektywnego badania obserwacyjnego. Jest to pierwsza praca, która wykazała wpływ adnektomii u nosicieli mutacji w genie *CHEK2* z rozpoznaniem raka piersi na poprawę przeżycia.

Użyteczność markerów genetycznych w praktyce klinicznej na przykładzie raka pęcherza moczowego

E. Borkowska

Zakład Genetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Wstęp. Polska zalicza się do krajów o wysokich wskaźnikach zachorowalności i umieralności na raka pęcherza moczowego (RPM). Pomimo wielu lat badań nad mechanizmami doprowadzającymi do rozwoju RPM i odkryciu kilku kluczowych genów, których mutacje towarzyszą powstawaniu określonych typów tego nowotworu (*TP53*, *FGFR3*, *H-RAS*), etiopatogeneza tej choroby pozostaje ciągle niewyjaśniona. **Metody.** Zastosowano metody cytogenetyczne do oceny obecności aberracji chromosomowych (chromosomy 3, 7, 17 i delecje 9p21). Próbkę DNA i RNA pacjentów z rozpoznaniem RPM zostały poddane analizom mutacji/polimorfizmów wraz z analizą ekspresji genów *TP53*, *FGFR3*, *HRAS*, *CDKN2a*, *RB*, utraty heterozygotyczności, zmiany profilu metylacji, a także obecności zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Wykonano również ocenę zmian dotyczących niekodującej części RNA (microRNA i lncRNA) stanowiącej przeważającą część RNA znajdującego się w komórce

(97%), które w ostatnich latach jest podnoszone do rangi wysoce specyficznych markerów charakterystyki i prognozowania choroby.

Wyniki. Wyniki przeprowadzonych badań zostały zaprezentowane sztucznym sieciom neuronowym (ANN) oraz samoorganizującym mapom Kohonena (KNN). Udało się stworzyć prototyp kalkulatora oceny ryzyka wystąpienia wznowy RPM jak również wytypować markery, których zmiany korelują z progresją choroby.

Wnioski. W prezentacji zostaną omówione badania własne (wyniki uzyskane dla tkanki guza, krwi i moczu), które miały na celu wyłonienie markerów (DNA, RNA) pozwalających na lepsze zróżnicowanie pacjentów pod kątem ryzyka wznowy i progresji choroby i stworzenie molekularnej klasyfikacji tych nowotworów. W chwili obecnej decyzja o sposobie leczenia pacjenta jest podejmowana w głównej mierze w oparciu o wyniki badań histopatologicznych oraz klasyfikacje, które ulegały i ulegają modyfikacjom. Powstaje pytanie, czy czas personalizacji genetycznych w tej kwestii już nadszedł?

Program leczenia z zachowaniem narządu u chorych na raka krtani i gardła dolnego — kiedy i u kogo? Leczenie zachowawcze przypadków niezaawansowanych

A. Wygoda

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

Pojęcie niezaawansowanego (niskozaawansowanego) raka krtani i gardła dolnego obejmuje stopnie I i II — T1N0 i T2N0 według klasyfikacji TNM. U chorych na płaskonabłonkowego raka środkowego piętra krtani (głośni) w tym zaawansowaniu celem terapii jest wyleczenie chorego oraz uzyskanie jak najlepszego efektu funkcjonalnego. W większości ośrodków na świecie standardem postępowania jest radioterapia, charakteryzująca się wysoką skutecznością (5-letnie LC: 74–95%) oraz niskim ryzykiem powikłań popromiennych, jednocześnie stwarzająca szansę pełnego zachowania głosu. Do zachowawczego leczenia chorych na raka głośni powinni być kierowani szczególnie ci chorzy, u których naciek obejmuje pełną długość fałdu głosowego i/lub zajmuje spoidło przednie. Radioterapia jest standardową metodą postępowania przy nacieku raka obejmującym obydwa fałdy głosowe (cT1b). U chorych na raka głośni w I i II stopniu zaawansowania objętość leczenia promieniami ogranicza się do krtani i brak jest konieczności napromieniania węzłów chłonnych szyi. W przypadku wystąpienia raka brodawkowego głośni, mającego opinię stosunkowo promienioopornego pomimo niskiego zaawansowania, leczeniem z wyboru jest zabieg operacyjny częściowo-

wej laryngektomii. Jeśli nie jest on możliwy i konieczna jest laryngektomia całkowita, wtedy zasadne jest zastosowanie radioterapii, pozostawiając usunięcie krtani w razie niepowodzenia leczenia promieniami. U chorych na raka górnego piętra krtani (nadgłośni) w stopniach zaawansowania I i II w większości przypadków jako pierwotne leczenie również stosuje się radioterapię, do postępowania zabiegowego kwalifikując wybranych chorych z ograniczoną objętością nacieku i jego lokalizacją umożliwiającą usunięcie raka z zachowaniem ujemnych marginesów. Za zastosowaniem radioterapii oprócz szansy zachowania narządu i jego funkcji, przemawia jednak fakt podwyższonego ryzyka subklinicznych przerzutów do węzłów chłonnych. Wyniki leczenia promieniami wczesnego raka nadgłośni również charakteryzują się wysokim odsetkiem kontroli miejscowej (5-letnie LC: 73–100%). Domeną leczenia chorych na bardzo rzadko występującego raka dolnego piętra krtani (podgłośni) jest radioterapia. W leczeniu promieniami chorych na wczesnego raka krtani stosuje się najczęściej klasyczną technikę 3D. Technika IMRT nie jest zwykle konieczna ze względu na fakt pozostawiania ślinianek przyusznych poza objętością napromieniania. Jej użycie znajduje natomiast zastosowanie w wybranych sytuacjach anatomicznych — u chorych z krótką szyją, niską lokalizacją krtani, na raka podgłośni. Rutynowo stosuje się konwencjonalne frakcjonowanie dawki promieniowania, w zakresie 66–70 Gy w zależności od stopnia zaawansowania raka. U chorych na raka głośni, w związku z małą objętością napromienianej tkanki, istnieje możliwość zastosowania radioterapii hipofrakcjonowanej. Rak gardła dolnego we wczesnym, I i II stadium zaawansowania w momencie rozpoznania, występuje rzadko (12–16%). Przyczyną tego stanu jest brak charakterystycznych objawów miejscowych oraz wysoki odsetek jawnych klinicznie przerzutów do układu chłonnego szyi, co klasyfikuje już chorych do wyższego stadium zaawansowania raka. Leczenie promieniami chorych w stopniu T1-T2N0 jest preferowaną metodą postępowania umożliwiającą zachowanie narządu i uniknięcie trwałego kalectwa. Pomimo klinicznej cechy N0 istnieje konieczność elektywnego napromieniania splotu chłonnego od podstawy czaszki do poziomu obojczyków z eskalacją dawki w objętości guza pierwotnego. Wyniki leczenia z intencją zachowania narządu wczesnego raka gardła dolnego są dobre, pozwalające uzyskać ponad 80% 5-letni odsetek kontroli miejscowej. Duża objętość napromienianego bloku tkankowego oraz mnogość narządów krytycznych w jego obrębie zwykle wymaga zastosowania techniki IMRT w celu minimalizacji popromiennych skutków ubocznych. W leczeniu chorych na wczesnego raka gardła dolnego stosuje się konwencjonalną radioterapię do dawki całkowitej 66–70 Gy. U chorych z dużą objętością guza pierwotnego (*bulky tumor*) zastosowanie znajduje radioterapia przyspieszona lub radio-chemioterapia.

Leczenie oszczędzające u chorych na raka krtani i krtaniowej części gardła w III i IV stopniu zaawansowania

A. Kawecki

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

Tradycyjnym leczeniem chorych na zaawansowane raki krtani i krtaniowej części gardła jest chirurgia z następowym napromienianiem. Metoda ta wiąże się z trwałym okaleczeniem powodowanym usunięciem krtani, co wyjątkowo negatywnie wpływa na jakość życia. Badania kliniczne przeprowadzone w latach 90. ub. wieku wykazały, że u wybranych chorych równorzędną alternatywę stanowi leczenie zachowawcze, którego najskuteczniejszym schematem jest jednoczesna chemioradioterapia (CTRT) z udziałem pochodnych platyny. CTRT zapewnia porównywalne z leczeniem chirurgicznym przeżycia całkowite, a w aspekcie zachowania narządu jest skuteczniejsza od indukcyjnej chemioterapii oraz wyłączonego napromieniania. Z drugiej strony CTRT jest metodą wiążącą się z nasiloną toksycznością, a korzyść z jej zastosowania odnoszą wybrane grupy chorych. Wczesne analizy chorych leczonych w latach 90. sugerowały śmiertelność zależną od leczenia sięgającą 10% i ryzyko nasilonych odległych działań niepożądanych wynoszące ok. 40%. W ciągu dwóch dekad rutynowego stosowania CTRT przeszła istotną ewolucję. Postęp technologiczny dokonany w radioterapii (aplikacja wysoko konformalnych technik typu IMRT) oraz udoskonalenie metod leczenia wspomagającego przełożyły się na redukcję wczesnej śmiertelności zależnej od leczenia z ok. 4% do poniżej 2% oraz zmniejszenie ryzyka odległych następstw. Co więcej, ostatnio wykazano, że znamienne korzyść z CTRT odnoszą również chorzy w podeszłym wieku, powyżej 70 roku życia. Według obecnej wiedzy, skuteczność i bezpieczeństwo CTRT jest niezależne od schematu frakcjonowania radioterapii, natomiast minimalna skuteczna skumulowana dawka cisplatyny nie powinna być niższa od 200 mg/m². Próby aplikacji klinicznej alternatywnych schematów zachowawczego leczenia skojarzonego, w tym z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie w różnych sekwencjach, do tej pory nie przyniosły efektu. CTRT pozostaje oszczędzającym leczeniem z wyboru u chorych na raka krtani i krtaniowej części gardła, przy czym wskazania do jej stosowania uległy w ciągu ostatniej dekady rozszerzeniu, a wskaźniki skuteczności są znacząco lepsze od obserwowanych w latach 90.

Real World Evidence (RWE) w ocenie technologii medycznych w onkologii: wyzwania w ocenie danych płynących z praktyki klinicznej

M. Czech

Szkoła Biznesu Politechniki Warszawskiej oraz IMS Health

Pojęcie *Real World Evidence* (RWE) obejmuje szeroki zakres projektów analitycznych obejmujących gromadzenie, przetwarzanie i interpretację danych, gromadzonych w sposób longitudinalny, powiązanych z konkretnym, najczęściej zanonimizowanym pacjentem. Podejście takie różni się w zasadniczy sposób od badań klinicznych, w których biorą udział wyselekcjonowane subpopulacje pacjentów z ostrymi kryteriami włączenia i wyłączenia. W przypadku RWE analizy dotyczą wszystkich pacjentów cierpiących na dane schorzenie, niezależnie od chorób współtowarzyszących, stosowanego leczenia towarzyszącego, wieku lub płci. Takie podejście zbliża nas do oceny rzeczywistej skuteczności (*effectiveness*) danej terapii, jednocześnie generując wiele wyzwań metodologicznych związanych z analizą danych. Ma to szczególne znaczenie w onkologii, gdzie wciąż dyskutowane jest najważniejsze podejście do oceny efektów terapii (*outcomes*) — od twardych punktów końcowych takich jak przeżycie, przez np. czas bez progresji nowotworu po ocenę zależnej od zdrowia jakości życia. Często trudny jest wybór najlepszej opcji alternatywnej — właściwego komparatora (czy również opcji nieleczenia?) oraz właściwego horyzontu czasowego. Wiele z tych kontrowersji ma wymiar etyczny. Strona kosztowa analizy również niesie wiele pytań. Kwestią otwartą jest np. włączanie kosztów pośrednich, szczególnie opiekunów w wieku produkcyjnym. Dyskutowana jest również, nie tylko w Polsce, wysokość progu opłacalności i uzasadnienia jego wysokości dla terapii schyłku życia.

Z drugiej strony w dyskutowanej obecnie trzeciej wersji wytycznych oceny technologii medycznych, w zespole ekspertów działających przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji panuje konsensus co do konieczności szerszego zastosowania RWE, w tym danych płatnika — Narodowego Funduszu Zdrowia dla procesu podejmowania decyzji refundacyjnych. Dane tego typu powinny być włączane do modelowych analiz farmakoekonomicznych wraz z informacjami pochodzącymi z map zdrowotnych w dziedzinie onkologii, aktualnych danych kosztowych (taryfikacja) oraz tych pochodzących z rejestrów medycznych, narzędzi monitorujących programy lekowe NFZ oraz innych pochodzących ze statystyki publicznej (np. traktujących o długości zwolnień lekarskich). Takie kompleksowe podejście będzie stanowiło cenne uzupełnienie wyników pochodzących z badań klinicznych, w automatyczny sposób uwzględniające wszystkie zmienne związane z procesem diagnostycznym i terapeutycznym, w tym *compliance* i *persistence*, zróżnicowanych subpopulacji pacjentów.

Zastosowanie techniki mikromacierzy-CGH w diagnostyce tłuszczakomięsaków

J. Limon

Gdański Uniwersytet Medyczny

W celu poznania molekularnego mechanizmu rozwoju i progresji tłuszczakomięsaków zastosowano porównawczą hybrydyzację genomową opartą na mikromacierzach (aCGH) na materiale 69 guzów tłuszczakomięsaków obejmującym trzy podtypy histologiczne guzów: dobrze zróżnicowane (WDLPS), odróżnicowane (DDLPS) i śluzowane/okrągłokomórkowe (MLPS).

Zaburzenia liczby kopii chromosomów wykryto w 98% guzów WDLPS i DDLPS oraz w 99% guzów MLPS. W 96% guzów WDLPS i DDLPS wykryto minimalny wspólny region amplifikacji w chromosomie 12q14.1q21.1. W guzach DDLPS znaleziono pięć powtarzalnych delecji w chromosomach 6, 11, 13 i dodatkowych kopie w chromosomie 14. W guzach MLPS najczęstszą zmianą były utraty w chromosomie 6 (35% guzów) oraz dodatkowe kopie w chromosomie 1 (30% guzów) przy czym minimalny wspólny region odpowiednio dotyczył 6q14.1q22.31 oraz 1q25.11q32.2.

Wyniki porównawczej analizy genomowej trzech podtypów histologicznych tłuszczakomięsaków wskazują na istotne różnice między nimi, co odzwierciedla odmienną biologię tych guzów, a ich charakterystyczne profile genomowe mogą być przydatne w diagnostyce tych mięsaków.

Rola metod endoskopowych w diagnostyce i leczeniu guzów mózgu

M. Mandera

Klinika Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Współcześnie w większości zabiegowych specjalności medycznych coraz większe znaczenie mają metody leczenia chirurgicznego o niewielkim stopniu inwazyjności, w tym przede wszystkim techniki endoskopowe. Ich zaletą jest większe bezpieczeństwo operacji, mniejsze uciążliwości dla chorego oraz skrócenie czasu hospitalizacji. W neurochirurgii postęp w tym zakresie stał się możliwy poprzez udoskonalenie techniczne endoskopów, w tym w szczególności wprowadzenie wysokiej jakości układów optycznych. Pozwoliło to na zastosowanie metod endoskopowych zarówno w celu uzyskania diagnozy histologicznej guza poprzez biopsję, jak i usunięcia guza. Metody endoskopowe mają zastosowanie w szczególności w leczeniu guzów wewnątrzkomorowych, zwłaszcza u dzieci. Współcześnie endoskopia odgrywa również coraz większą rolę w operacjach guzów podstawy czaszki. Rozróżnić trzeba operacje wykonywane wyłącznie przy użyciu endoskopu narzędziami wprowadzanymi przez jego kanały robocze (*pure endoscopic surgery*)

oraz operacje mikrochirurgiczne, w których endoskop umożliwia wyłącznie lepsze uwidocznienie struktur w obrębie pola operacyjnego (*endoscopy assisted neurosurgery*).

Biopsja endoskopowa pozwala w części przypadków, na przykład w germinalnych guzach szyszynki, na uniknięcie operacji usunięcia guza drogą kraniotomii i wdrożenie skutecznego leczenia onkologicznego. W wybranych przypadkach możliwe jest usunięcie guza techniką endoskopową. Kwalifikacja do endoskopowej resekcji guza mózgu wymaga starannego doboru przypadków, wnikliwego planowania operacji w oparciu o badania neuroobrazujące oraz dużego doświadczenia w stosowaniu technik neuroendoskopowych. Oceniając możliwości endoskopowego usunięcia guza, trzeba wziąć pod uwagę przede wszystkim szerokość układu komorowego (w guzach wewnątrzkomorowych), wielkość guza, jego unaczynienie, obecność zwążeń oraz rozległość przyczepu do istotnych struktur nerwowych. Ważną rolę w operacjach neuroendoskopowych odgrywają systemy neuronawigacji, które umożliwiają precyzyjne zaplanowanie trajektorii dostępu. Endoskopia umożliwia również rozwiązanie problemu wodogłowia towarzyszącego guzom wewnątrzkomorowym poprzez wykonanie endoskopowej wentrikulocysternostomii, plastyki lub protezowania wodociągu mózgu, czy też połączenia oddzielonych kompartmentów układu komorowego. Jak każda metoda endoskopia ma również ograniczenia, wynikające przede wszystkim z niedoskonałości narzędzi endoskopowych utrudniających resekcję guza i trudności w kontroli krwawienia.

W prezentacji przedstawiono możliwości i ograniczenia neuroendoskopii na przykładach biopsji guza okolicy wodociągu mózgu i wentrikulocysternostomii endoskopowej stosowanej w leczeniu wodogłowia.

Śródoperacyjny nadzór elektrofizjologiczny w operacjach nowotworów mózgu i rdzenia kręgowego

D.J. Jaskólski

Klinika Neurochirurgii i Neuroonkologii Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, USK nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi

Celem interwencji neurochirurgicznej u chorego z nowotworem ośrodkowego układu nerwowego jest usunięcie guza przy jednoczesnym zachowaniu funkcji neurologicznych pacjenta. Spełnienie obu tych warunków może być trudne, zwłaszcza w przypadkach operacji nowotworów rosnących wewnątrzosiowo (*intraaxial tumours*), czyli w miąższu mózgu (glejaki rozlane) lub śródrdzeniowo (gwiazdzaki i wyściółczaki). Pomimo że współcześnie dostępne techniki obrazowania (fMRI, traktografia, magnetoencefalografia, neuronawigowana przezczaszkowa stymulacja magnetycz-

na) umożliwiają przedoperacyjną identyfikację ważnych ośrodków korowych, czyli tzw. mózgu mownego (*eloquent brain*) oraz istotnych czynnościowo szlaków istoty białej, to metody te są obarczone błędami wynikającymi z „pośredniości” uzyskiwanych danych — np. traktografia nie pokazuje bezpośrednio przebiegu włókien nerwowych, a w istocie tensor dyfuzji, zaś czynnościowy MRI w istocie nie uwidocznia ośrodków, a obszary mózgu zużywające tlen w czasie konkretnych zadań. Co więcej, śródoperacyjne użycie wyników tych badań wymaga jeszcze przeniesienia danych z wirtualnej radiologicznej mapy mózgu na pole operacyjne. Służą temu systemy do neuronawigacji, które mimo że są niezwykle pomocne, to mają dokładność ograniczoną do co najwyżej 5 mm. Sumujące się błędy sprawiają, że chociaż zastosowanie wyżej wymienionych technik znakomicie ułatwia zaplanowanie zabiegu, to jednak w trakcie samej operacji niezbędna jest możliwość bezpośredniego nadzoru funkcji zagrożonych struktur, zwłaszcza że ich uszkodzenie może być nie tylko następstwem urazu mechanicznego, ale także np. niedokrwienia wynikającego z zamknięcia tętnicy z dala od nich samych. Z pomocą przychodzą śródoperacyjne techniki neuroelektrofizjologiczne. Umożliwiają one zlokalizowanie (mapowanie) struktur nerwowych, ocenę ich integralności anatomicznej i czynnościowej, są także w stanie zidentyfikować zagrażające im zmiany (ucisk, pociąganie, zaburzenia perfuzji) i ostrzec neurochirurga o niebezpieczeństwie (*neuromonitoring*); mają również wartość rokowniczą. W praktyce najczęściej mapowane są: bruzda środkowa, kora ruchowa i czuciowa, drogi piramidowe, kolumny tylne rdzenia kręgowego oraz nerwy czaszkowe i ich jądra. W trakcie zabiegu chory musi być znieczulony bez zwiotczenia, czyli za pomocą propofolu. Do zlokalizowania bruzdy środkowej używa się somatosensorycznych potencjałów wywołanych (SEP) rejestrowanych za pomocą elektrod umiejscowionych bezpośrednio na powierzchni kory mózgowej, korzystając ze zjawiska tzw. lustrzanego odbicia (*phase reversal*). Następnie elektroda położona na korze ruchowej służy do stymulacji, której owocem jest tzw. ruchowy potencjał wywołany (MEP — *motor evoked potential*). Może on być rejestrowany pod postacią potencjału czynnościowego z mięśni (CMAP — *compound muscle action potential*) kończyny górnej (zwykle z mięśnia odwodziciela krótkiego kciuka), albo dolnej (mięśnia piszczelowego przedniego i przywodziciela palucha). Innym rodzajem MEP jest tzw. fala bezpośrednia (*direct wave, D-wave*) zapisywana z powierzchni rdzenia kręgowego podczas operacji jego nowotworów. Jednak w tych przypadkach stymulacja kory ruchowej odbywa się, co zrozumiałe, przezczaszkowo za pomocą elektrod korkociągowych wkręcanych w skórę głowy. MEP-y ocenia się na bieżąco odnosząc się zawsze do zapisu wyjściowego. Sygnałem ostrzegawczym jest wydłużenie ich latencji o 15% lub/i zmniejszenie amplitudy o 80%. Alarm umożliwia modyfikację działań chirurga. W zależności od tego czy zapis

ulega trwałemu, czy przejściowemu pogorszeniu, można trafnie prognozować sprawność chorego jeszcze w trakcie zabiegu. W czasie wykładu przedstawię ilustracyjny materiał własny obejmujący także mapowanie i monitorowanie nerwów czaszkowych oraz ośrodków mowy w trakcie operacji z wybudzeniem (*awaked craniotomy*).

Czy centralizacja leczenia raka trzustki w Polsce jest „lekiem na całe zło”?

S. Mrowiec

Śląski Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Gruczolakorak trzustki zajmuje 4 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory na świecie i jest powodem blisko 37 000 zgonów rocznie w USA i 78 000 w krajach europejskich. W rezultacie późnego występowania objawów i agresywnej biologii nowotworu mniej niż 20% pacjentów to kandydaci do rozległej, w zamiarze leczącej (R0) operacji z medianą przeżycia blisko 2 lata. Odkąd Calman-Hine w 1995 roku zaproponował powołanie sieci wyspecjalizowanych, wielodyscyplinarnych ośrodków w chirurgii, anestezjologii i onkologii, wobec wysokiej umieralności na raka trzustki, centralizacja leczenia tego schorzenia doprowadziła do znamiennej poprawy wyników leczenia. Istnieje szereg badań przedstawiających zależność pomiędzy ilością leczonych pacjentów z rakiem trzustki, jakością leczenia chirurgicznego, ilością wykonanych resekcji trzustki a odległymi wynikami leczenia w tej grupie chorych. Leczenie pacjentów z rakiem trzustki w ośrodkach referencyjnych doprowadziło również do poprawy opieki i leczenia pooperacyjnego, a także do zdecydowanych zmian w zakresie oceny patomorfologicznej (np. sposób badania preparatu, liczba węzłów chłonnych, weryfikacja R0/R1 wg protokołu Leeds itd.). Najważniejszym czynnikiem prognostycznym raka trzustki jest obecnie sposób leczenia chirurgicznego prowadzący do resekcji R0. Uważa się, że po centralizacji leczenia raka trzustki zespół/chirurg wykonujący powyżej 20 pankreatoduodenektomii rocznie (*high-volume*) osiąga znacząco większy odsetek resekcji R0 oraz doświadczenie w kwalifikacji i przeprowadzeniu leczącej resekcji u pacjentów zdyskwalifikowanych bądź poddanych wyłącznie laparotomii eksploratywnej w mniejszych ośrodkach chirurgicznych (*low-volume*). W jednej z prac wykazano 55% odsetek resekcji R0 w grupie pacjentów z rakiem trzustki naciekającym naczynia układu wrotnego, zdyskwalifikowanych od resekcji w małym środku chirurgicznym. Opublikowano kilka prac dotyczących centralizacji leczenia raka trzustki m.in. w Holandii. W latach 2005–2009 leczenie chirurgiczne pacjentów z rakiem trzustki w tym kraju spowodowało zmniejszenie śmiertelności pooperacyjnej z 9,8% do 5,1%. Wykazano ponadto, że porozumienie pomiędzy chirurgami i wyselekcjonowanie tych prowadzących leczenie wiązało

się ze znaczącym wzrostem odsetka 2- i 3-letnich przeżyć. Centralizacja leczenia raka trzustki w ośrodkach referencyjnych, pomimo większej liczby pacjentów zgłaszających się z zaawansowaną chorobą (T3/T4), przyniosła znaczący wzrost liczby resekcji R0, większe możliwości leczenia skojarzonego i wielokierunkowego poprawę wyników leczenia onkologicznego.

Leczenie skojarzone nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

P. Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST — *gastrointestinal stromal tumors*) są najczęstszymi nowotworami pochodzenia mezenchymalnego w obrębie przewodu pokarmowego. Radykalne leczenie operacyjne jest nadal najskuteczniejszą metodą terapii pierwotnych GIST, jednakże nowotwór ten cechuje duży potencjał nawrotowości. Leczenie uzupełniające imatynibem (lekiem ukierunkowanym molekularnie, m.in. na receptor KIT lub PDGFRA) przez 3 lata w grupie chorych o dużym ryzyku nawrotu wydłuża przeżycia wolne od nawrotu choroby i przeżycia całkowite. Jednocześnie przy kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego obowiązkowe jest oznaczenie statusu mutacji GIST — kwestią dyskusyjną jest stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na imatinib (PDGFRA D842V czy *wild-type*). U chorych na zaawansowany miejscowo GIST w przypadkach granicznie operacyjnych powinno unikać się wykonywania rozległych, wielonarządowych resekcji (prowadzących np. do zespołu krótkiego jelita czy amputacji brzuszno-kroczonej odbytnicy), a szczególnie reoperacji nawrotów (rozpoznanie GIST jest już znane po pierwszej operacji). Leczenie neoadiuwantowe imatynibem jest bezpieczną opcją terapeutyczną, którą należy zawsze rozważyć w przypadku niemożności radykalnej resekcji R0/„niekorzystnej” lokalizacji GIST z dużym ryzykiem powikłań pooperacyjnych (a nie wykonywać operacje okaleczające). Skojarzenie leczenia neoadiuwantowego z chirurgią szczególnie wskazane jest w lokalizacjach pierwotnego GIST stanowiących *a priori* wyzwania techniczne (odbytnica, dwunastnica, połączenie żołądkowo-przełykowe). W takich sytuacjach należy zaplanować leczenie przedoperacyjne imatynibem w dawce 400 mg dziennie pod ścisłą kontrolą tomografii komputerowej. W przypadku zaawansowanych postaci GIST (nieresekcyjnych, nawrotowych i/lub przerzutowych) leczeniem z wyboru jest terapia inhibitorem kinazy tyrozynowej (imatynibem w pierwszej linii, sunitynibem w drugiej,

sorafenibem/regorafenibem w trzeciej), jednak chirurgia może znaleźć zastosowanie w usuwaniu zmian resztkowych pozostałych po terapii celowanej molekularnie w celu, przynajmniej teoretycznie, przedłużenia przeżycia wolnego od progresji. Jednocześnie wiadomo, że konieczna jest kontynuacja leczenia imatynibem i/lub sunitynibem po operacji zmian resztkowych, nawet makroskopowo radykalnej; zaś przerwa w terapii powinna być jak najkrótsza. Kolejnym zadaniem chirurgii jest resekcja pojedynczych progresujących ognisk choroby. Nie należy stosować chirurgicznego leczenia w przypadkach wielogniskowej progresji GIST podczas stosowania imatynibu lub sunitynibu. Zalecane jest rejestrowanie przypadków chorych na GIST w ramach narodowego Rejestru Klinicznego (<http://gist.coi.waw.pl>) oraz standardowe leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST.

Biomarkery w diagnostyce chorób nowotworowych

J. Kulpa

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

Współczesna diagnostyka laboratoryjna chorób nowotworowych, podobnie jak wielu innych chorób, ma charakter kompleksowy, w znacznej części opiera się na badaniach biomarkerów. Zgodnie z definicją z 2001 r. terminem tym określa się „cechę, którą daje się obiektywnie zmierzyć i może być zastosowana w ocenie fizjologicznej procesów biologicznych, procesów patologicznych lub odpowiedzi organizmu na działanie terapeutyczne”. A zatem to pojęcie odnosi się do znacznie szerszego zbioru dziedzin, aniżeli tylko badania laboratoryjne. Jednak najczęściej ten termin jest używany właśnie w odniesieniu do różnych dziedzin badań laboratoryjnych. Nowotwory na poziomie molekularnym cechuje znaczna heterogenność zarówno wewnętrzna, na poziomie komórkowym, jak i pomiędzy nowotworami u poszczególnych chorych. U podłoża rozwoju nowotworów leżą różne mutacje w ponad 400 genach, a liczba kodowanych przez nie białek może sięgać setek tysięcy. Tylko niektóre z nich mogą znaleźć wykorzystanie jako biomarkery. Rozwój nowotworu prowadzi do zaburzeń homeostazy ustrojowej organizmu gospodarza, która znajduje swój wyraz w zmianach poziomu wielu wskaźników molekularnych, immunologicznych, hematologicznych czy biochemicznych. W tej grupie również możemy poszukiwać biomarkerów, których badania mogą być również pomocne na różnych etapach szeroko pojmowanego procesu diagnostycznego. Poszukiwania potencjalnych biomarkerów to przedmiot badań genomiki, proteomiki czy metabolomiki. Wyniki badań tych wszystkich biomarkerów znajdują swoje potencjalne zastosowanie na różnych etapach bardzo szeroko pojmo-

wanego procesu diagnostycznego, pozwalają ocenić zwiększone ryzyko zachorowania na określone nowotwory, mogą być przydatne dla ich wykrywania we wczesnych stadiach zaawansowania, gdy szanse wyleczenia choroby są wysokie, wnieść informacje odnośnie rozpoznania, przewidzieć podatność na określone formy leczenia czy określić prawdopodobieństwo przeżycia chorych. Mogą być pomocne w kontroli chorych po leczeniu podstawowym, pozwolić na wczesne wykrycie reaktywizacji procesu chorobowego, pozwalać na ocenę reakcji chorych na leczenie uzupełniające. Decydujące znaczenie ma tutaj ich czułość i swoistość diagnostyczna. Należy zdawać sobie sprawę, że wiarygodna ocena czułości i swoistości diagnostycznej biomarkerów ma decydujące znaczenie dla wykorzystania wyników ich badań w tych wszystkich aspektach.

MikroRNA w diagnostyce chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego

M. Chechlińska, M.B. Cieślakowska, G. Rymkiewicz, P. Swoboda, M. Zajdel, K. Błachnio, Z. Bystydzieński, K. Sikorska-Mali, B. Śledź-Gawrońska, K. Goryca, M. Sromek, M. Kulińczak, A. Druzd-Sitek, J. Walewski, J.K. Siwicki
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Przesłanki. Pomimo postępu w diagnostyce zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), opierającej się o obrazowanie, badania cytometryczne i cytologiczne płynów mózgowo-rdzeniowych (PMR) i ocenę histopatologiczną materiału z biopsji stereotaktycznej mózgu (BM) — różnicowanie tych zmian wciąż stanowi problem diagnostyczny. Małe cząsteczki regulacyjnego RNA — mikroRNA (miR) są potencjalnymi markerami, które mogą wspomagać szybko i bardziej precyzyjną diagnostykę różnicową pierwotnych chłoniaków OUN (PCOUN) i zmian niezłośliwych OUN.

Cel. Celem badania była ocena przydatności oznaczeń ekspresji miR-21, miR-19b, miR-92a, miR-155, miR-196b, miR-let-7b, miR-125b i miR-9 w PMR oraz w BM dla różnicowania PCOUN i zmian niezłośliwych OUN.

Materiał i metody. miR oznaczano metodą RT-qPCR, z badaniem ekspresji miR-24 jako poziomu referencyjnego, w — pozostałych po rutynowej diagnostyce — PMR oraz bloczkach parafinowych z materiałem z BM, od pacjentów z podejrzeniem chłoniaka mózgu lub zmian neurologicznych OUN (odpowiednio PMR: n = 24 i n = 72 oraz BM: n = 36 i n = 24) konsultowanych w Centrum Onkologii — Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Wyniki. 1. Ekspresja miR-21, miR-19b i miR-92a w PMR była istotnie wyższa u pacjentów z PCOUN niż ze zmianami neurologicznymi i wykazała 61% czułość i 85% swoistość różnicowania. 2. W materiale z biopsji PCOUN i zmian neurologicznych ekspresja miR-21, miR-19b i miR-92a nie różniła

się. 3. W materiale z biopsji stwierdzono istotnie wyższą ekspresję miR-155 i miR-196b i niższą ekspresję miR-let-7b, miR-125b i miR-9 w PCOUN niż w zmianach neurologicznych.

Wnioski. Badanie ekspresji miR może znaleźć zastosowanie jako wspomaganie szybkiej diagnostyki chłoniaków OUN i w ten sposób przyczynić się do przyspieszenia decyzji terapeutycznych i poprawy wyników leczenia tych chorych. Dalsze badania obejmą walidację poziomów miR na niezależnych grupach pacjentów oraz badanie ekspresji miR za pomocą sekwencjonowania nowej generacji w sparowanych próbkach PMR i BM od chorych na chłoniaki OUN.

Użyteczność badań laboratoryjnych w diagnostyce nowotworów płuc

E. Wójcik, J. Kulpa

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

Diagnostyka chorób nowotworowych ma charakter kompleksowy, oprócz badań z zakresu diagnostyki obrazowej czy endoskopowej jeden z jej elementów stanowią badania laboratoryjne. Przy pełnej świadomości ograniczonej użyteczności wyników tych badań dla wykrywania nowotworu we wczesnych stadiach zaawansowania, wnoszą one istotne informacje w kontroli po leczeniu podstawowym, monitorowaniu i ocenie reakcji na terapię uzupełniającą, jak i w przewidywaniu rokowania chorych. Badania krążących markerów nowotworowych z definicji odnoszą się w znacznej mierze do różnych własności nowotworu, m.in. jego agresywności i zdolności do tworzenia przerzutów. Wyniki szerokiego panelu badań laboratoryjnych uznawane są natomiast za wykładniki odpowiedzi organizmu gospodarza na rozwijający się nowotwór, nasilenia zaburzeń homeostazy ustrojowej do jakich dochodzić może w przebiegu choroby. Szereg z tych badań uznawanych jest za rodzaj biochemicznych ekwiwalentów stanu sprawności chorych. U chorych na raka płuca, ze względu na różnorodność typów histologicznych, analizowano użyteczność szeregu markerów nowotworowych. Podkreśla się wysoką czułość, przy zadowalającej swoistości diagnostycznej, wyników oznaczeń CYFRA 21-1 i SCC-Ag u chorych na raka płaskonabłonkowego, CEA i CYFRA 21-1 — w gruczolakoraku, NSE i ProGRP — w raku drobnokomórkowym. Badania dotyczyły również CA 15-3, CA 125, a w ostatnim okresie HE4. Dyskutowane są możliwości wykorzystania badań markerów nowotworowych w diagnostyce różnicowej, nie tylko zmian złośliwych i niezłośliwych w płucach, ale również w różnicowaniu poszczególnych typów histologicznych raka płuca. Przedmiotem licznych badań są możliwości poprawy oceny rokowania chorych, uzupełnienie „klasycznych” czynników prognostycznych przez badania markerów nowotworowych. Wyniki badań prowadzonych w naszym

Ośrodku są zgodne z prezentowanymi przez innych autorów. CEA > 10 ng/ml, CYFRA 21-1 > 3,6 ng/ml i LDH > 470 IU/l związane są z gorszym rokowaniem chorych zarówno na raka niedrobnokomórkowego, jak i drobnokomórkowego, stężenie SCC-Ag > 2,8 ng/ml wiąże się z gorszym rokowaniem chorych na raka niedrobnokomórkowego, a stężenie ProGRP > 270 pg/ml z gorszym rokowaniem chorych na raka drobnokomórkowego. Wyjściowe stężenia NSE > 27 ng/ml lub > 42 ng/ml są niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, odpowiednio u chorych na raka niedrobnokomórkowego i raka drobnokomórkowego. Analizy wielocechowe potwierdzają, że do niezależnych, niekorzystnych czynników prognostycznych u chorych na raka płuca, oprócz stadium zaawansowania, stanu sprawności można zaliczyć również podwyższone stężenia wybranych markerów nowotworowych.

Odpowiedź organizmu gospodarza na rozwijający się nowotwór wykazuje wiele cech charakterystycznych dla stanu zapalnego. Nowotwór stanowi bodziec urazowy wywołujący reakcję ostrej fazy o umiarkowanym nasileniu i przedłużonym działaniu. Badania szeregu czynników wzrostu, cytokin prozapalnych, hematologicznych i biochemicznych dodatnich i ujemnych reaktantów ostrej fazy dały podstawę dla korzystania w diagnostyce chorych na nowotwory z koncepcji SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*). Plejotropowy charakter szeregu z tych wskaźników ogranicza możliwości wykorzystania pojedynczych z nich dla oceny rokowania chorych na nowotwory. Stąd propozycja korzystania z różnych wyliczanych, kompleksowych wskaźników stanu zapalnego takich jak: PINI, CSI, indeks PS, INI — wyliczanych w oparciu o poziom białek ostrej fazy, czy NLR, PLR — uwzględniających liczbę neutrofilii, limfocytów i płytek krwi, a także wskaźników uwzględniających hematologiczne i biochemiczne parametry stanu zapalnego jak: PNI, NRI czy ALI. Szereg badań potwierdza użyteczność diagnostyczną tak konstruowanych wskaźników, a analizy jedno- i wielocechowe wykazały ich użyteczność w ocenie czasu przeżycia chorych. W tym przydatność niektórych z nich jako niezależnych czynników rokowniczych.

Biomarkery metabolomiczne — HR NMR i metody multiwariacyjne jako narzędzia identyfikacji biomarkerów diagnostycznych w materiale biologicznym

M. Sokół

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

Metabolomika zajmuje się badaniem metabolitów i relacji między nimi. Metabolitem jest każdy związek chemiczny występujący w organizmie żywym, tkance czy komórce, którego masa cząsteczkowa jest mniejsza niż 1500 Da.

Do tej grupy zaliczają się zarówno związki endogenne, jak i doprowadzane z zewnątrz: z pożywieniem czy też w postaci leków lub toksyn. Metabolity pozwalają uzyskać bezpośredni odczyt stanu fizjologicznego organizmu i wgląd w sieci zależności molekularnych. Są więc cennymi detektorami metabolizmu, ale i wszelkiego rodzaju zaburzeń metabolicznych. Jako biomarkery procesów patologicznych są przydatne diagnostycznie, a ich analiza spektroskopowa jest ważną częścią badań nad nowymi lekami oraz w badaniach toksykologicznych. Należy również zauważyć, że większość testów diagnostycznych bazuje na oznaczaniu związków niskocząsteczkowych, 89% wszystkich znanych leków to związki niskocząsteczkowe, a połowa z leków wywodzi się z metabolitów. Także 30% znanych nam chorób genetycznych to choroby metaboliczne.

Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego wysokiej rozdzielczości (HR NMR — *high resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy*) jest jednym z głównych narzędzi metabolomiki. Dynamiczne procesy metaboliczne mogą być badane spektroskopowo w płynach ustrojowych, takich jak płyn mózgowo-rdzeniowy, osocze i surowica krwi, mocz, ślina, nasienie i ekstrakty komórkowe lub tkankowe — za pomocą spektroskopii NMR w fazie ciekłej, lecz także w próbkach tkanek z guza czy śródoperacyjnej biopsji — za pomocą nieniszczącej techniki NMR wykorzystującej rotację próbki pod kątem magicznym (NMR, MAS NMR — *magic angle spinning*). Dane spektroskopowe są następnie analizowane przy wykorzystaniu wieloczynnikowej analizy statystycznej oraz analizy celowanej i technik profilowania metabolomicznego.

W tym wykładzie omówione zostaną stosowane w metabolomice techniki eksperymentalne oparte o NMR, w tym zasady identyfikacji jakościowej i ilościowej metabolitów, oraz narzędzia chemometryczne wykorzystywane w poszukiwaniach NMR-owych biomarkerów procesów chorobowych. *Praca została sfinansowana z funduszy projektu Narodowego Centrum Nauki 2015/17/B/NZ5/01387.*

Postawy lekarzy wobec medycyny alternatywnej

J. Jassem

Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Tak zwane „niekonwencjonalne” lub „alternatywne” metody leczenia od lat stanowią w medycynie istotny problem. Szacuje się, że stosuje je w Europie blisko 100 milionów osób, przy czym dotyczą one szczególnie chorób przewlekłych. Medycyna alternatywna jest z zasady postępowaniem nieetycznym, bowiem oferuje metody niesprawdzone i potencjalnie szkodliwe, a także może prowadzić do rezygnacji ze skutecznego leczenia. Niekonwencjonalne metody są uprawiane głównie przez osoby bez medycznego wykształ-

cenia i bez odpowiednich uprawnień. Nierzadko uczestniczą w nich jednak także lekarze, naruszając w ten sposób podstawowe zasady etyki zawodowej. Od czasów Hipokratesa kanonem postępowania lekarskiego jest bowiem praktyka oparta na nauce, z zachowaniem podstawowej zasady nieszkodzenia chorym. Naruszanie zasad etycznych dotyczy także lekarzy, którzy wierzą w skuteczność uprawianych przez siebie praktyk, bowiem ich „dobre chęci” nie mogą zastąpić zawodowej odpowiedzialności i postępowania zgodnego z najlepszą wiedzą.

Innym zjawiskiem dotyczącym tego problemu jest bierna postawa lekarzy i nieinformowanie chorych o nieskuteczności niekonwencjonalnych praktyk. W onkologii dotyczy to na przykład sytuacji, w których wyczerpane zostały możliwości przyczynowego leczenia. Czynne lub milczące przyzwolenie na stosowanie tych metod stanowi relatywizowanie problemu i może skutkować utrwalaniem się przekonania o ich nieszkodliwości. Jest to także naruszenie zasady przekazania pacjentowi pełnej informacji dotyczącej wszystkich aspektów jego choroby i możliwości jej leczenia. Przekonanie chorego o ryzyku związanym ze stosowaniem niekonwencjonalnego leczenia wymaga jednak od lekarza cierpliwości i empatii, a także podstawowej wiedzy w tej dziedzinie. Unikanie rozmowy, zbywanie chorych lub zarzucanie im niewiedzy budzi również etyczne wątpliwości. W obliczu rozszerzania się zjawiska niekonwencjonalnej medycyny, oprócz indywidualnych działań, koniecznością staje się także edukacja społeczeństwa w tym zakresie. Obecnie trwają prace nad uruchomieniem w Polsce poświęconej temu zagadnieniu specjalnej strony internetowej, opartej na bazie danych Narodowego Instytutu Raka w USA.

Postawa lekarza w sytuacji niedostępności nowych terapii onkologicznych

R. Duchnowska

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Koszty nowych terapii onkologicznych szybko rosną, co powoduje ich ograniczoną dostępność w wielu krajach. W Polsce głównym powodem utrudnionego dostępu do nowych leków jest brak lub opóźnienia w ich refundacji. Z tego powodu lekarz często musi podjąć decyzję, czy należy informować chorego o leczeniu, które jest poza jego zasięgiem. W prezentacji zostaną omówione różne postawy lekarzy wobec niedostępności nowych terapii onkologicznych oraz związane z tym dylematy etyczne.

Granice autonomii chorego w podejmowaniu decyzji terapeutycznych

A. Łacko

Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Dostępność informacji dotyczących leczenia przeciwnowotworowego sprawia, że chorzy są bardziej świadomi, jakie istnieją możliwości diagnostyki i leczenia. Z drugiej strony w większości przypadków nie mają wystarczającej wiedzy, aby krytycznie interpretować dostępne dane. Obowiązkiem lekarza jest zaproponowanie choremu, według swojej najlepszej wiedzy, optymalnego leczenia oraz przedyskutowanie możliwych opcji postępowania z uwzględnieniem prawdopodobnych korzyści oraz potencjalnego ryzyka. Niezbywalnym prawem chorego jest prawo do uczestniczenia w wyborze leczenia i świadomej zgody na jego prowadzenie, jak również prawo do odstąpienia od leczenia. Coraz częściej zdarza się, że opcje leczenia proponowane przez lekarza w oparciu o dowody naukowe nie są akceptowane przez chorych, którzy przedstawiają propozycje postępowania na podstawie samodzielnie uzyskanych informacji, konsultacji u osób nieposiadających właściwych kwalifikacji, a także testów o nieznannej lub niepewnej wartości. Nierzadko propozycje chorego pozostają w sprzeczności z aktualną wiedzą. Tego rodzaju sytuacje są szczególnie niebezpieczne u chorych leczonych radykalnie, u których wybór alternatywnej, niemieszczącej się w standardach leczenia opcji może zwiększać ryzyko nawrotu, a skuteczności leczenia nie można monitorować. Jeśli, pomimo rzeczowej dyskusji, chory nie zaakceptuje proponowanego leczenia, a zdaniem lekarza proponowane przez chorego postępowanie jest niewłaściwe, lekarz ma prawo odmówić prowadzenia leczenia. U chorych leczonych paliatywnie, jeśli istnieje możliwość stosowania alternatywnych leków w kolejnych liniach, a efekt leczenia jest możliwy do oceny, nawet suboptymalne postępowanie bywa możliwe do zaakceptowania. Należy podkreślić, że lekarze innych specjalności zalecając choremu leczenie lub wykonując testy o niepotwierdzonej wartości i udostępniając ich wyniki chorym, powinni być świadomi odpowiedzialności za te sugestie.

Badania przesiewowe w raku płuca — nadal przedmiot kontrowersji

J. Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem związanym z paleniem tytoniu. Odsetek pięcioletnich przeżyć wśród ogółu chorych wynosi jedynie 15%, co wynika z długotrwałego bezobjawowego przebiegu choroby i jej wykrywania w zaawansowanym stadium. Najważniejszym czynnikiem,

który mógłby skutecznie zmniejszyć umieralność związaną z rakiem płuca, jest zaniechanie palenia tytoniu, przyczyny około 90% zachorowań. Niezależnie od tego, od kilkunastu lat podejmowane są próby znalezienia skutecznych metod profilaktyki wtórnej. Pierwsze badania przesiewowe z udziałem rentgenowskiego badania klatki piersiowej w połączeniu z badaniem cytologicznym przyniosły negatywne wyniki. W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi natomiast możliwość wykorzystania jako badania przesiewowego niskodawkowej spiralnej komputerowej tomografii (KT). Szczególne nadzieje budzą wyniki dużego prospektywnego badania przeprowadzonego w USA wśród nałogowych palaczy tytoniu (NLST), które wykazało obniżenie względnej umieralności związanej z rakiem płuca o 20%. Mimo pozytywnych wyników tego badania, skrining KT, z wyjątkiem USA, nie jest dotychczas zalecany jako rutynowe postępowanie. W dyskusjach podkreśla się, że związana z nim korzyść wymaga potwierdzenia w kolejnych badaniach (w najbliższym czasie oczekiwane są wyniki dużego europejskiego badania NELSON). Szczególnie istotne jest również zawężenie kryteriów udziału w skriningu. Uważa się bowiem, że obecne kryteria są zbyt szerokie, co znacznie podnosi koszty badań i nie pozwala na ich realizację w skali populacyjnej (brak aparatury i bazy do dalszej diagnostyki, niewystarczająca liczba wyspecjalizowanej kadry medycznej). Konieczne jest także ustalenie optymalnych warunków prowadzenia badań skriningowych — ich liczby, częstotliwości i algorytmu postępowania w przypadku wykrycia podejrzanych zmian. Bardzo istotnym i dotychczas nierozwiązanym problemem jest duża liczba fałszywie dodatnich rozpoznań (w badaniu NLST tylko 3,6% wykrytych zmian okazało się ostatecznie nowotworem). Powoduje to wykonywanie licznych niepotrzebnych, a przy tym kosztownych i obciążonych ryzykiem badań diagnostycznych oraz stanowi duże obciążenie psychologiczne. Powtarzane wielokrotnie badania KT oznaczają również narażenie na promieniowanie jonizujące i związany z tym potencjalny efekt mutagenny. Podsumowując, przesiewowe badania KT w uzupełnieniu pierwotnej profilaktyki stwarzają potencjalną szansę zmniejszenia umieralności z powodu raka płuca w skali świata, jednak ich wprowadzenie do praktyki klinicznej powinno być poprzedzone dalszymi badaniami.

Krążące biomarkery molekularne w raku płuca. Nowe możliwości w leczeniu celowanym

P. Krawczyk

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

Gwałtowny rozpad komórek nowotworowych podczas wzrostu i leczenia choroby nowotworowej skutkuje uwolnieniem do krwi obwodowej (tzw. płynna biopsja) szeregu

biomarkerów molekularnych. Pierwszym z nich jest wolne krążące DNA (cfDNA — *circulating free DNA*), którego stężenie we krwi oraz długość cząsteczki są większe niż u osób zdrowych. Wysoki poziom nowotworowego cfDNA może świadczyć o progresji choroby i być złym czynnikiem rokowniczym. W cfDNA można także badać mutacje somatyczne, które dotychczas badane były tylko w DNA izolowanym z komórek nowotworowych (materiał przechowywany w bloczku parafinowym) w celu kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie. Do rutynowej praktyki wchodzi badanie w płynnej biopsji mutacji T790M genu *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z nabytą opornością na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (IKT) *EGFR* pierwszej i drugiej generacji. Badanie to wykonywane bardzo czułymi technikami opartymi o *real-time* PCR ma na celu kwalifikację chorych do IKT *EGFR* III generacji (ozymertynib, rocycetynyb) i pozwala uniknąć powtórnej biopsji zmiany nowotworowej. Istnieje także nadzieja, że w cfDNA będzie można badać wszystkie mutacje genu *EGFR* już w kwalifikacji do terapii I linii za pomocą IKT *EGFR* oraz cały szereg innych częstych i rzadkich mutacji w genach, których nieprawidłowości predysponują do odpowiedzi na nowe terapie ukierunkowane molekularnie (stosowane w badaniach klinicznych w Polsce i na świecie). Ponadto zanikanie i pojawianie się mutacji kierujących w trakcie leczenia ukierunkowanego molekularnie może świadczyć o jego skuteczności lub oporności na nie (molekularna progresja). Największe nadzieje budzi w tym przypadku zastosowanie technologii sekwencjonowania nowej generacji (NGS — *next generation sequencing*), która pozwala ocenić profil genetyczny całego eksomu (wszystkich kodujących fragmentów DNA) lub wybranych genów w poszukiwaniu mutacji kierujących. Inne nieprawidłowości genetyczne (np. rearanżacja genu *ALK*, powielenie liczby kopii wybranych onkogenów) mogą być wykrywane w wolnych krążących komórkach nowotworowych, które dostają się do krwi w trakcie procesu przerzutowania. Być może w przyszłości będzie możliwa na tej podstawie kwalifikacja chorych na NDRP do terapii IKT *ALK* (kryzotyinyb, cerytyinyb). Drugą grupę biomarkerów nowotworowych w płynnej biopsji stanowią czynniki epigenetyczne uwalniane z komórek nowotworowych, takie jak poziom cząsteczek mikroRNA czy obecność metylacji regionów promotorowych genów supresorowych. Największe nadzieje wiąże się z oceną profili molekularnych mikroRNA. Cząsteczki te regulują ekspresję genów na poziomie potranskrypcyjnym, przyłączając się do regionów UTR (*untranslated region*) matrycowego RNA (mRNA) genów supresorowych i onkogenów. Zaburzony profil mikroRNA jest charakterystyczny dla nowotworów różnych narządów oraz nowotworów różniących się statusem mutacji kierujących w kluczowych genach. Dlatego też badanie profilu mikroRNA za pomocą techniki *real-time* PCR, NGS lub mikromacierzy może być przydatne we wczesnej,

bezinwazyjnej diagnostyce raka płuca oraz w diagnostyce małych guzków płuc wykrywanych przypadkowo lub w ramach akcji profilaktycznych za pomocą tomografii komputerowej (profil mikroRNA różny u ludzi chorych i zdrowych). Z drugiej strony profil mikroRNA zmienia się w zależności od stadium zaawansowania nowotworu, jest różny u chorych na raka drobnokomórkowego, gruczołowego i płaskonabłonkowego oraz u chorych z mutacjami w genie *EGFR* i rearanzacją genu *ALK* w stosunku do pacjentów bez tych nieprawidłowości. W przyszłości ocena zmian w profilu mikroRNA może posłużyć do monitorowania skuteczności chemioterapii, immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Czy radioterapia zastąpi chirurgię w leczeniu wczesnego raka płuca?

L. Kępk

Zakład Radioterapii, SP ZOZ MSW z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

Standardem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) we wczesnych stopniach zaawansowania (T1-T2N0) pozostaje lobektomia z usunięciem regionalnych (płatowo specyficznych) węzłów chłonnych. NDRP jest często chorobą ludzi w wieku podeszłym, ze współistnieniem licznych schorzeń związanych z paleniem papierosów, w tym POCHP. Wykonanie standardowej radykalnej operacji jest w tej grupie chorych związane ze znacznym ryzykiem. Wykonuje się w tej grupie chorych operacje o zasięgu mniejszym niż usunięcie płata płuca, segmentektomie lub resekcje klinowe, tzw. *sublobular resections*. Są dane, że w grupie chorych > 70 r.ż. zakres resekcji (lobektomia vs *sublobular resection*) nie ma wpływu na przeżycie. Na taki wynik ma wpływ najprawdopodobniej szeroko rozumiane ryzyko okołoperacyjne rozległych operacji płuca. Z myślą o takich chorych na NDRP o wczesnym zaawansowaniu od 20 lat rozwija się i znajduje coraz większe zastosowanie leczenie radiochirurgiczne (SBRT — *stereotactic body radiotherapy*). Postępowanie to uzyskało szeroką akceptację ze względu na wysoki porównywany z leczeniem chirurgicznym wskaźnik wyleczalności miejscowej, wynoszący około 80–90% oraz niski odsetek ciężkich powikłań (< 5%). Brak jest jednak dowodów opartych na badaniach z randomizacją, które wskazywałyby na co najmniej brak różnicy wyników SBRT w porównaniu do radykalnej operacji płuca. Dwa badania prospektywne z randomizacją (STARS i ROSEL), które porównywały leczenie operacyjne z SBRT zostały przerwane z powodu braku naboru. W zbiorczej analizie 58 chorych włączonych do tych 2 badań wykazano tendencję do poprawy przeżycia po SBRT w porównaniu do leczenia chirurgicznego; 3-letnie przeżycie wyniosło 95% (95% przedział ufności: 85–100) i 79% (64–97), odpowiednio dla SBRT i leczenia chirurgicznego.

Wyniki badań obserwacyjnych z wykorzystaniem metody *propensity score matching*, porównujące SBRT i leczenie chirurgiczne są niejednoznaczne. Gdy porównano w 41 parach SBRT z lobektomią torakoskopową (VATS — *video-assisted thoracic surgery*), chorzy po leczeniu chirurgicznym mieli znamienne lepsze przeżycie całkowite i wyleczalność miejscową w stosunku do chorych po napromienianiu. W innym badaniu, w którym porównywano w 53 parach SBRT z resekcjami mniejszymi niż lobektomia, stwierdzono brak różnicy w przeżyciu całkowitym i przeżyciu związanym z nowotworem.

Obecnie brak jest dowodów na to, że SBRT może zastąpić leczenie chirurgiczne u chorych bez przeciwwskazań do radykalnego leczenia chirurgicznego. Pozostaje natomiast alternatywą leczenia w przypadku guzów T1 i małych T2 u chorych niekwalifikujących się do lobektomii z przyczyn medycznych. Aktualnie jest prowadzone badanie z randomizacją STABLE-MATES porównujące przeżycie po SBRT i sublobularnych resekcjach. Badanie z randomizacją SABRTOOTH ma na celu w pierwszym etapie wykazać, jakie czynniki stoją na przeszkodzie w realizacji badania z randomizacją porównującego wyniki SBRT i leczenia chirurgicznego u chorych o podwyższonym ryzyku operacyjnym. W drugim etapie, po identyfikacji tych czynników, badanie będzie zmodyfikowane w ten sposób, aby umożliwić przeprowadzenie badania porównującego przeżycie po zastosowaniu tych 2 metod. Podsumowując, SBRT jest alternatywą leczenia w stosunku do chirurgii u chorych o podwyższonym ryzyku operacyjnym. Pacjent powinien otrzymać rzetelną informację na temat wyników i ograniczeń leczenia promieniami, a także niedostatku dowodów w tym zakresie.

Czy HPV+ jest wskazaniem do zmiany leczenia chorych na raka głowy i szyi?

K. Skłodowski

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

Human Papilloma Virus (HPV)-zależny, płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (PRGS) stanowi chorobą jednostkę onkologiczną odrębną pod względem epidemiologicznym i molekularnym od pozostałych postaci PRGS, tj. tytonio- i alkoholo-zależnej, co implikuje jego odmienną biologię i klinikę. Udowodniony wpływ infekcji HPV na patogenezę PRGS u coraz większej liczby chorych skłania do przyjęcia i zbadania naukowej hipotezy, że wywołanie immunologicznej reakcji organizmu przeciw HPV, np. za pomocą szczepionki, może przełożyć się na wymierny, korzystny efekt kliniczny. Jak dotąd wyniki badań nad wpływem profilaktycznych szczepień anty-HPV na zapadalność na HPV-zależnego PRGS są kontrowersyjne. Wiadomo natomiast, że lecznicze szczepionki anty-HPV przyczyniają się do wy-

wołania w organizmie specyficznej odpowiedzi immunologicznej, która koreluje z regresją PRGS i ta strategia jest obecnie tematem badań klinicznych wczesnych faz (I i II), dotyczących leczenia chorych na raka gardła środkowego. Z kolei tematem kilkunastu badań klinicznych II i III faz jest tzw. deeskalacja skojarzonego leczenia chorych na HPV-zależnego PRGS i polegająca, w związku z dużą wrażliwością tego raka, na ograniczeniu zakresu zabiegu operacyjnego, obniżeniu dawki i objętości radioterapii oraz redukcji cykli chemioterapii, bądź zastępowaniu pochodnych platyny (podstawowych chemioterapeutyków dla PRGS) przez mniej toksyczne leki (np. przeciwciała anty-EGFR). Głównym celem badań nt. deeskalacji jest ograniczenie tzw. „niekonicznej toksyczności” (*unnecessary toxicity*) leczenia bez wzrostu ryzyka nawrotu PRGS.

Algorytm diagnostyczny zmian przedrakowych w szyjce macicy w świetle zaleceń Polskiego Towarzystwa Patologów i Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

A. Nasierowska-Guttmejer

Zakład Patomorfologii CSK MSWiA w Warszawie, Zakład Patologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Zalecenia PTP i PTG w zakresie diagnostyki zmian przedrakowych w szyjce macicy dotyczą: 1) opracowania terminologii płaskonabłonkowej śródnabłonkowej neoplazji (SIL — *squamous intraepithelial lesion*), 2) określenia biomarkerów przydatnych do interpretacji niejednoznacznych zmian mikroskopowych o morfologii wymagającej różnicowania między neoplazją śródnabłonkową dużego stopnia kategoryzowaną jako zmiana przedrakowa (HSIL — *high squamous intraepithelial lesion*), a naśladującymi ją zmianami nienowotworowymi (NILM — *negative for intraepithelial lesion or malignancy*), 3) określenia wytycznych klinicznych, 4) upowszechnienia rekomendacji, co poprawi kontakt między patologami i klinicystami i przyczyni się do bardziej precyzyjnej i trafnej diagnostyki oraz terapii chorych z ryzykiem rozwoju raka płaskonabłonkowego szyjki macicy.

Zalecane jest stosowanie ujednoliconego nazewnictwa histopatologicznego do opisu zmian okolic anogenitalnych wywołanych wirusem HPV. Wskazane jest stosowanie terminologii dwustopniowej do opisu zmian morfologii śródnabłonkowej neoplazji (IN — *intraepithelial neoplasia*) wywołanych wirusem HPV: śródnabłonkowa neoplazja małego stopnia (LSIL — *low-grade squamous intraepithelial lesion*) i śródnabłonkowa neoplazja dużego stopnia (HSIL — *high-grade squamous intraepithelial lesion*). Kolposkopia i badanie histopatologiczne wycinków pobranych z podejrzanych obszarów o zmiany przedrakowe lub raka płaskonabłonkowego są kolejnym etapem diagnostyki rozpoznanych

nieprawidłowych komórek nabłonkowych w badaniu cytologicznym rozmazów z szyjki macicy. Przydatnym biomarkerem obiektywizującym ocenę mikroskopową i potwierdzającym prawidłowe rozpoznanie jest białko p16. Badanie immunohistochemiczne z przeciwciałem p16 pozwala wykluczyć lub rozpoznać przemianę nowotworową komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego w wycinkach z szyjki macicy. W prawidłowych komórkach nabłonkowych nie stwierdza się ekspresji p16 lub wykrywa się jej niską wartość. W przypadku komórek, które uległy przemianie do przedrakowych lub rakowych i gdy onkogenne wirusy HPV rozpoczęły transformację, ekspresja p16 jest znacznie podwyższona. Umiejętność interpretacji reakcji immunohistochemicznej przez patomorfologa jest kluczowa. Silna i rozlana pozytywna reakcja barwna z p16 potwierdza zmianę przedrakową. Niejednolite zabarwienie komórek nabłonkowych wyklucza diagnozę procesu nowotworowego. Zalecane są następujące rekomendacje CAP/ASCCP do wykorzystania p16 jako biomarkera zmian przedrakowych w wycinkach z szyjki macicy.

I. Diagnostyka zmian przedrakowych szyjki macicy polega na odróżnieniu zmian przedrakowych HSIL od zmian o morfologii imitującej HSIL określanych kategorią „Negatywna dla zmian/neoplazji śródnabłonkowych lub złośliwych” (NILM — *negative for intraepithelial lesion or malignancy*). Zaliczane są do nich następujące obrazy morfologiczne: niedojrzała metaplasja płaskonabłonkowa, zanik, stany naprawcze i regeneracyjne na podłożu zapalenia. Negatywna reakcja z p16 upoważnia do rozpoznania NILM, natomiast pozytywny wynik p16 odpowiada diagnozie HSIL.

II. Kategoria zmian rozpoznawanych jako HSIL (CIN II) klasyfikowanych między LSIL lub niezwiązaną z infekcją HPV, a zmianami przedrakowymi HSIL wymaga barwienia p16. Odczyn negatywny wskazuje na LSIL lub NILM lub zmianę niezwiązaną z infekcją HPV, natomiast silna i rozlana reakcja p16 odpowiada HSIL.

III. Badanie immunohistochemiczne p16 przydatne jest również do rozstrzygnięcia niezgodności opinii specjalistów w ocenie obrazu histopatologicznego wycinków.

IV. Nie zaleca się barwienia immunohistochemicznego p16 jako rutynowego do zmian o jednoznacznej morfologii HSIL (CIN III) lub LSIL.

V. Wskazane jest badanie immunohistochemiczne p16 u pacjentek ze zmianą o morfologii mniej zaawansowanej niż LSIL, u których w badaniu cytologicznym rozpoznano wcześniej zmiany typu HSIL, ASC-H, ASC-US/HPV16 lub AGC. Wynik negatywny p16 wskazuje na LSIL lub zmianę niezwiązaną z infekcją HPV, natomiast reakcja p16 jednolita i pozytywna odpowiada HSIL. Immunohistochemiczna ekspresja p16 potwierdza rozpoznanie raka gruczołowego *in situ* szyjki macicy (AGC).

Cystektomia radykalna z limfadenektomią u chorych na naciekającego raka pęcherza moczowego — leczenie nadal standardowe

Z. Wolski

Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Dziecięcej, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy

Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową ściany pęcherza (T2, T3, T4, N0-3, G1-3) w 90% pochodzi z nabłonka przejściowego dróg moczowych i stanowi 20–30% wszystkich guzów urotelialnych pęcherza. Podstawą rozpoznania jest przezcewkowa elektroresekcja guza z badaniem histopatologicznym oraz badania obrazowe: komputerowa tomografia, rezonans magnetyczny, usg. Ta postać raka pęcherza wymaga szybkiego postępowania diagnostycznego oraz agresywnego, radykalnego leczenia. Jedynym takim leczeniem, stosowanym od lat, jest rozległe wycięcie całego pęcherza moczowego oraz struktur sąsiednich. Cystektomia zawsze połączona jest z wycięciem regionalnych węzłów chłonnych oraz odprowadzeniem moczu. Leczenie operacyjne zachowujące pęcherz moczowy: głębokie elektroresekcje przezcewkowe, częściowe wycięcie pęcherza, radioterapia połączone z chemioterapią systemową wykonuje się jedynie u niewielkiej liczby wybranych chorych. Najlepsze wyniki odległe uzyskuje się, jeśli czas między rozpoznaniem raka naciekającego a cystektomią nie przekracza 3 miesięcy. Cystektomia radykalna u mężczyzn polega na wycięciu pęcherza moczowego z otaczającymi tkankami, stercza, pęcherzyków nasiennych, końcówek moczowodów oraz całej cewki w przypadku zajęcia jej przez raka. Natomiast u kobiet poza pęcherzem usuwa się również macicę z przydatkami, część pochwy oraz zwykle całą cewkę moczową. Nieodłącznym następnym etapem radykalnej cystektomii jest wycięcie regionalnych węzłów chłonnych, którego zakres nie został ostatecznie ustalony. Obecnie zalecane jest wykonywanie rozszerzonej limfadenektomii nawet poza obszar miednicy mniejszej. Kolejnym etapem cystektomii jest przywrócenie ciągłości dróg moczowych przez wytworzenie ortotopowego zbiornika jelitowego moczu połączonego z cewką moczową, możliwe zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Najczęściej obecnie wykonuje się nadpęcherzowe odprowadzenie moczu z wytworzeniem urostomii z fragmentu jelita krętego. W zależności od zaawansowania raka, stanu ogólnego i wieku chorych możliwe jest u bardzo wybranych pacjentów wykonanie oszczędzającej radykalnej cystektomii w celu wytworzenia ortotopowego odprowadzenia moczu, poprawienia trzymania moczu, czynności seksualnych czy nawet uzyskania prokreacji. U mężczyzn oszczędzająca radykalna cystektomia polegać może na pozostawieniu całej cewki z zwieraczem, stercza, u kobiet pozostawienie cewki moczowej, pochwy, macicy, przydatków.

Współczesne techniki operacyjne, znieczulenia oraz opieka pooperacyjna pozwoliły osiągnąć niską śmiertelność okołoperacyjną (1–2%). Jednakże o odległym rokowaniu decydują cechy samego raka (stadium miejscowego zaawansowania, stopień złośliwości komórkowej, podtypy raka urotelialnego, zajęcie węzłów chłonnych), stan marginesów operacyjnych, płeć. Rodzaj wykonanego odprowadzenia moczu nie jest czynnikiem rokowniczym przy cystektomii. Nie zauważono, jak dotychczas, wpływu dostępu operacyjnego — laparoskopowego czy przy użyciu robota — w porównaniu z operacją otwartą.

Przeżycia odległe chorych po radykalnej cystektomii z powodu raka pęcherza naciekającego są nadal, zwłaszcza w Polsce, niezadawalające i wynoszą od 30% do 80%. Nadzieje wiąże się z wcześniejszym rozpoznaniem raka naciekającego i wykonaniem cystektomii i rozległej limfadenektomii skojarzonej z chemioterapią systemową.

Radykalna cystektomia z limfadenektomią pozostaje nadal, zgodnie z rekomendacjami Europejskiego, Amerykańskiego i Polskiego Towarzystwa Naukowego, postępowaniem z wyboru u chorych na raka pęcherza naciekającego warstwę mięśniową.

Miejsce chemio-radioterapii w płaskonabłonkowym raku przełyku

Z. Guzel

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

Pomimo wzrostu zachorowalności na gruczolowego raka dolnego odcinka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego rak płaskonabłonkowy nie przestaje być częstym nowotworem przełyku o bardzo poważnym, niepomyślnym rokowaniu.

Od lat standardem leczenia zachowawczego tego nowotworu pozostaje napromienianie w dawkach konwencjonalnych i chemioterapia oparta o cisplatynę i fluorouracyl. Gwałtowny rozwój technik planowania i leczenia napromienianiem, implementacja najnowszej aparatury i oprogramowania w większości zakładów radioterapii zwiększyły zainteresowanie modyfikacją dotychczasowego standardu napromieniania raka przełyku. Dawka rzędu 50 Gy, dotychczas powszechnie stosowana i uznana za bezpieczną, z uwagi na możliwość ochrony narządów krytycznych w klatce piersiowej, może być obecnie podwyższona z zastosowaniem napromieniania IMRT czy VMAT, bez znaczącego przekroczenia tolerancji narządów zdrowych. Równoległe z badaniem bezpieczeństwa i efektywności wyższej dawki całkowitej napromieniania wiązkami zewnętrznymi trwają prace nad ustaleniem optymalnego schematu chemioterapii o lepszym profilu toksyczności niż programy zawierające cispla-

tynę. Podczas wykładu przedstawione zostaną aktualne trendy w tym zakresie. Jednak głównym zagadnieniem omawianym podczas tej prezentacji będzie współczesny pogląd na kojarzenie chemio-radioterapii przedoperacyjnej (CTRT) w resekcyjnym raku przełyku z zabiegiem operacyjnym. Dotychczasowy standard radykalnego leczenia zaawansowanego raka przełyku, określony na podstawie danych klinicznych i opracowany na bazie meta-analiz, jednoznacznie wskazywał na celowość skojarzonego leczenia z udziałem chemioterapii, radioterapii i operacji. Przedoperacyjna CTRT ma na celu poprawę resekcyjności guza i zwiększenie szans na wykonanie zabiegu radykalnego, zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego i wzrost odsetka wieloletnich przeżyć. Takie postępowania dotyczy przede wszystkim raka płaskonabłonkowego. Badania ostatnich lat (w szczególności CROSS i PRODIGE 5) pozwalają ustalić nowe schematy leczenia CTRT, również w skojarzeniu z zabiegiem operacyjnym. Przy dużym wyjściowym zaawansowaniu zmian w klatce piersiowej zastosowanie przedoperacyjnej CTRT znacząco zwiększyło szanse trwałego wyleczenia, a nowoczesne metody radioterapii wraz z nowymi schematami chemioterapii nie wpłynęły na wzrost toksyczności wieloetapowego leczenia. Najnowsze trendy wskazują jednak na celowość odstąpienia od planowego zabiegu operacyjnego u chorych, którzy bardzo dobrze odpowiadają na przedoperacyjne leczenie zachowawcze. Przyjmuje się obecnie, że przy dobrej odpowiedzi raka płaskonabłonkowego na leczenie neoadiuwantowe CTRT można kontynuować je do dawek radykalnych i zaniechać zabiegu operacyjnego, rezerwując jego wykonanie do sytuacji „ratunkowych”, co zapewnia równoważne wskaźniki przeżycia. Identyfikacja i monitorowanie chorych dobrze odpowiadających na CTRT pozostają obecnie głównymi wyzwaniem diagnostycznymi oraz klinicznymi. W prezentacji przedstawione zostaną aktualne trendy i poszukiwania optymalnych metod leczenia zaawansowanego raka przełyku.

Leczenie operacyjne raka szyjki macicy z zachowaniem prokreacji

A. Basta, P. Basta

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Rak szyjki macicy w około 40% przypadków dotyczy kobiet w okresie prokreacji. Rak przedinwazyjny i w stopniu IA klinicznego zaawansowania w ponad 60% przypadków dotyczy kobiet do 40 roku życia. Do niedawna kobiety z rakiem z wczesną inwazją (IA) poddawane były radykalnej histerektomii, co wykluczało możliwość zajścia w ciążę. Określenie w których przypadkach raka szyjki macicy można zastosować skuteczne leczenie operacyjne oszczędzające

narząd rodny jest bardzo istotnym zagadnieniem. Jest to możliwe w przypadkach takiego zaawansowania procesu nowotworowego, w których nie spodziewamy się przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych i w których ryzyko rozsiewu raka poza szyjkę jest znikome. Podstawą przeprowadzonego procesu diagnostycznego jest komplet badań, tj. cytologia, kolposkopia oraz histologia wycinków pobranych pod kontrolą kolposkopii, a w części przypadków także wyskrobin z kanału szyjki macicy. Cytologia pozwala nam na ocenę obecności komórek nowotworowych, co w przypadku niewidocznego makroskopowo raka szyjki macicy jest szczególnie ważne. Natomiast kolposkopia pozwala nam na ocenę lokalizacji zmiany w obrębie szyjki, obecności cech sugerujących inwazję. Badanie histologiczne dużego wycinka pobranego pod kontrolą kolposkopii pozwala na ustalenie głębokości inwazji średnicy zmiany, co ma znaczenie dla oceny stopnia zaawansowania nowotworu. Badanie histologiczne także pozwala na ustalenie postaci histologicznej guza co ma znacznie w podejrzeniu obecności przerzutów komórek nowotworowych do węzłów chłonnych. Badania kolposkopowo-histologiczne i ich rolę w ocenie stopnia zaawansowania raka, włączając w to także badanie USG, bardzo dobrze zobrazował Paweł Basta.

W przypadkach nieinwazyjnego raka szyjki macicy, jeśli nie ma innych wskazań, standardowym postępowaniem terapeutycznym jest konizacja chirurgiczna. Natomiast wiadome jest, że konizacja jest mniej inwazyjnym zabiegiem operacyjnym niż radykalna pochwowa trachelektomia z laparoskopową limfadenektomią, co daje większe szanse zajścia w ciążę i jej donoszenia. Dlatego istotnym zagadnieniem jest ustalenie, w których przypadkach raka szyjki macicy w stopniu IA można bezpiecznie zastosować konizację.

Nasze badania wykazały, że po 5 latach obserwacji zmian w stopniu IA₁ po konizacji w 6,5% przypadków obserwowano nawrót zmian o charakterze CIN podczas gdy po konizacji z powodu raka w stopniu IA₂ w 13,6% przypadków stwierdzono nawrót procesu karcinogenezy. Natomiast po radykalnej trachelektomii z laparoskopową limfadenektomią zmian o charakterze CaIA₂ wznowa dotyczyła 5,9% przypadków. W naszym materiale radykalną trachelektomię z laparoskopową limfadenektomią zastosowano także w 7 przypadkach raka w stopniu IB₁ o średnicy zmiany nieprzekraczającej 2 cm. W żadnym z powyższych przypadków dotychczas nie zaobserwowano nawrotu. Operacje oszczędzające narząd rodny winno się stosować tylko u kobiet pragnących zachować zdolność prokreacji i to głównie w ośrodkach, które posiadają dobrą diagnostykę kolposkopową wczesnych postaci zmian nowotworowych szyjki macicy.

Wpływ oznaczeń stężenia PSA na zmiany w zakresie stopnia zaawansowania raka stercza w momencie rozpoznania, nowotwory nieistotne klinicznie

M. Skrzypczyk

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
im. prof. W. Orłowskiego Centrum Medycznego
Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Rak gruczołu krokowego (PCa — *prostate cancer*) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym układu moczowo-płciowego mężczyzn. Szacuje się, że ryzykiem zachorowania na PCa zagrożonych jest około 1/6 mężczyzn. W ciągu minionych 10 lat odsetek chorych na PCa, którzy przeżyją 5 lat, uległ zwiększeniu z 73,4% w latach 1999–2001 do 83,4% w latach 2005–2007. Pomimo znacznego wydłużenia czasu przeżycia chorych na PCa, na świecie, nadal jest on przyczyną około 300 000 zgonów w ciągu roku, co stanowi około 8% wszystkich zgonów powodowanych przez nowotwory.

Znaczący wpływ na zwiększenie liczby rozpoznań PCa miało rozpowszechnienie oznaczeń stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA — *prostate specific antigen*). Wykorzystanie PSA jako testu przesiewowego doprowadziło do zmiany stopnia zaawansowania PCa w momencie rozpoznania. Na początku lat 90. PCa ograniczonego do narządu rozpoznawano u około 48–50% chorych. W latach 2005–2010 odsetek ten uległ zwiększeniu do 79–87%. Kolejnymi zjawiskami towarzyszącymi upowszechnieniu oznaczeń stężenia PSA były: zmniejszenie liczby rozpoznań PCa istotnych klinicznie w grupie chorych powyżej 60 roku życia oraz zwiększenie liczby rozpoznań PCa nieistotnych klinicznie. W konsekwencji znaczna liczba chorych była poddana leczeniu obciążonemu dużym ryzykiem powikłań z powodu choroby, która najprawdopodobniej nie wpłynęłaby na skrócenie czasu przeżycia. W odpowiedzi na ten problem zaproponowano wdrożenie schematów obserwacji tzw. aktywnego nadzoru (AS — *active surveillance*), którego celem jest odroczenie w czasie ewentualnego leczenia radykalnego. Podsumowując, w minionych latach zaszły zasadnicze zmiany w epidemiologii PCa, które w znaczący sposób wpłynęły na modyfikację sposobów leczenia chorych.

Biopsja stercza przezodbytnicza, przekroczoza, celowana, „mappingowa” i skojarzona z mpMRI

A. Lewicki

Oddział Urologii, Międzyleski Szpital Specjalistyczny
w Warszawie

Diagnostyka raka prostaty (PCa) jest oparta na wyniku badania palpacyjnego przez odbytnicę oraz ocenie stężenia w surowicy krwi specyficznego antygenu sterczowego

(PSA). Nieprawidłowości stwierdzone w jednym z testów są wskazaniem do wykonania biopsji stercza, której wynik jest decydującym elementem w ustaleniu dalszego postępowania terapeutycznego.

Optymalny sposób wykonania biopsji stercza jest ciągle przedmiotem debaty. Związane jest to z trudnościami w identyfikacji ognisk złośliwych w badaniach obrazowych. PCa ma najczęściej charakter płaskiego, wielogniskowego nacieku zlokalizowanego w strefie obwodowej. Ten typ wzrostu ogranicza wartość badań obrazowych, zwłaszcza powszechnie stosowanej ultrasonografii (US). Biopsja celowana, stosowana w przypadku niemal wszystkich guzów w innych narządach, cechuje się niską dokładnością. Doprowadziło to do rozwoju biopsji systematycznej (mappingowej — MB) w celu identyfikacji zmian nieuchwytnych w US. Sześciowycinkowa przezodbytnicza MB zaproponowana przez Hodge'a w 1989 r. szybko stała się standardem diagnostyki PCa, jednak kolejne badania wykazały, że nadal wiąże się z dużą ilością wyników fałszywie ujemnych. W związku z tym powstały kolejne schematy zwiększające liczbę pobrań do 8, 10, 12 i większej (*extended and more extended protocol*), określające ich lokalizację czy drogi dostępu (przezodbytnicza — przekroczoza). W przypadku biopsji powtórnej część autorów rekomenduje wykonywanie biopsji saturacyjnej (≥ 20 wkłuć), która wykrywa 30–40% guzów pominiętych w pierwszej procedurze. Jednak zwiększając liczbę wycinków zwiększamy wykrywanie również tzw. guzów nieistotnych klinicznie. Potencjalnie niegroźne dla życia chorego, stanowią obciążenie psychiczne dla pacjenta, lekarza (decyzja o nieleczeniu pacjenta z chorobą nowotworową lub poddaniu go obciążającym terapiom) jak i systemu opieki zdrowotnej (koszty leczenia choroby i powikłań terapii). Rozwiązaniem tego problemu jest identyfikacja istotnego klinicznie raka stercza przed biopsją i zastąpienie MB biopsją celowaną. Postęp, który dokonał się w ostatnich latach w obrazowaniu metodą wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego (mpMRI) umożliwił osiągnięcie tego celu. Istnieją trzy sposoby przeprowadzenia biopsji w oparciu o mpMRI:

1. biopsja pod bezpośrednim nadzorem MRI — ze względu na uwarunkowania techniczne pozostaje skomplikowanym, czasochłonnym i drogim sposobem niedostępnym w większości ośrodków,
2. fuzja umysłowa (*cognitive fusion*); operator, znając lokalizację guzów w mpMRI, próbuje odnaleźć ją w trakcie przezodbytniczego badania usg (TRUS), fuzja w umyśle wiąże się jednak z ryzykiem błędu ludzkiego w ekstrapolacji danych z mpMRI do obrazu US, tym większym im mniejsze są wymiary podejrzanej zmiany,
3. fuzja obrazów mpMRI i TRUS w czasie rzeczywistym przy pomocy specjalnego oprogramowania; wymaga użycia dodatkowego sprzętu i treningu operatora, umożliwi jednak znacznie dokładniejsze pobranie niż biopsja pod kontrolą

TRUS oraz jest mniej skomplikowana niż biopsja pod bezpośrednim nadzorem MRI.

W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2015 roku rekomenduje się, aby każda powtórna biopsja stercza przeprowadzana była w oparciu o badanie mpMRI i stwierdzone w nim nieprawidłowości. Wraz z rozwojem metody należy się spodziewać, że również biopsje pierwszorazowe będą wykonywane w ten sposób.

Kwalifikacje do operacyjnego leczenia raka jajnika

S. Sajdak, J. Markowska

Klinika Ginekologii Operacyjnej, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Leczenie operacyjne pozostaje najważniejszą procedurą w leczeniu raka jajnika. Ma ono na celu: ustalenie rozpoznania (typ histologiczny i zróżnicowanie histologiczne — G), określenie stopnia zaawansowania, cytoredukcję służącą usunięciu masy guza lub też postępowanie paliatywne poprawiające jakość życia. W ocenie oszacowania operacji cytoredukcyjnej kryteriami pomocniczymi są metody obrazowania (USG, MRI, CT, rtg klatki piersiowej i kolonoskopia) pozwalające na określenie operacyjności (rozległość choroby, stan ogólny) oraz resekcyjności zmian związanej z techniczną możliwością cytoredukcji. Zabiegi cytoredukcyjne w zależności od pozostawionych resztek tkanki raka dzieli się na doszczętne (bez makroskopowych resztek), optymalne (resztki tkanki raka < lub = 1 cm) i suboptymalne (resztki > 1 cm). Istotnym elementem jest przedoperacyjna kwalifikacja do rodzaju operacji. We wczesnych stopniach zaawansowania raka (I i II) obowiązuje — poza usunięciem narządu rodnego i sieci większej — wdrożenie protokołu operacyjnego, który może ujawnić ukrytą zaawansowaną chorobę.

W sytuacji stwierdzenia choroby zaawansowanej można zastosować ocenę laparoskopową resekcyjności używając skali Fagotti. Stwierdzenie nacieków w krezce jelita cienkiego i żyły wrotnej, rozlanego procesu w wątrobie dyskwalifikuje chorą od radykalnego zabiegu — podobnie jak po laparotomii zwiadowczej. Stosuje się wtedy neoadiuwantowe leczenie chemiczne i w przypadkach korzystnej odpowiedzi po 3 kursach leczenia można przeprowadzić operację interwałową IDS (*interval debulking surgery*).

Operacja radykalna w zaawansowanym raku jajnika, poza wycięciem narządu rodnego, sieci większej i śledziony, guzów naciekających torebkę wątroby, sieci mniejszej, obejmuje różne typy peritonektomii, a także proponowaną przez niektórych resekcją wielonarządową, jeśli zajęte są one procesem nowotworowym (np. odcinkowa resekcja esiczo-odbytnicza).

Do operacji cytoredukcyjnych w nawrotach raka kwalifikują się chore, u których czas wolny od choroby jest > 12 miesięcy, u których wykonano optymalną cytoredukcję w czasie pierwotnego zabiegu ze wznową izolowaną i bez wodobrzusza. Operacje paliatywne wykonuje się głównie z powodu niedrożności jelit, wodonercza i krwotoku.

Postępowanie w zaawansowanych lokoregionalnie czerniakach skóry

P. Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków; Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Leczenie chirurgiczne jest postępowaniem z wyboru u chorych na czerniaki o zaawansowaniu lokoregionalnym (zarówno w zakresie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, jak i wznowy miejscowej czy przerzutów *in-transit*).

Obecnie w praktyce klinicznej u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii nie ma wskazań do rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego (chemioterapii lub immunoterapii), a radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach. Wyniki metaanaliz wskazują, że podstawową grupą chorych odnoszącą korzyść z leczenia uzupełniającego interferonem są chorzy z owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza w podgrupie chorych z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym), a nie z makroprzerzutami stwierdzanymi w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych. Trwa obecnie badanie nad zastosowaniem uzupełniającego leczenia interferonem pegylowanym u chorych po wycięciu owrzodzonego czerniaka bez przerzutów do węzłów chłonnych. W USA lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w grupie chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab, dla którego wykazano w badaniu z losowym doбором chorych istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii. Trwają badania nad zastosowaniem uzupełniającego leczenia przeciwciałami anty-PD-1 lub inhibitorami BRAF (\pm MEK). W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii — schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wyniki z jedyne-go zakończonego badania z losowym doбором chorych, które oceniało wartość uzupełniającej radioterapii (48 Gy w 20 frakcjach) po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania, bez wpływu na przeży-

cia całkowite i przy jednoczesnym zwiększeniu odległych powikłań lokoregionalnych.

Leczenie przerzutów *in-transit* powinno być indywidualizowane i zależy od liczby zmian, wielkości, lokalizacji i przebiegu klinicznego. W przypadku przerzutów *in-transit* postępowanie chirurgiczne obejmuje wycięcie policzalnych zmian (< 10) z marginesem mikroskopowym wolnym od nacieku czerniaka (makroskopowo może być wąski). Należy rozważyć zasadność wykonania kolejnego wycięcia miejscowego w przypadku pojawienia się następnej kaskady wysiewu *in-transit* po wcześniejszym i niedawnym (tzn. przed miesiącem) wycięciu zmian. W przypadku pojedynczych zmian nawrotowych można rozważyć ponowną biopsję węzła wartowniczego pod warunkiem, że od pierwotnej operacji i biopsji węzła wartowniczego upłynął dostatecznie długi czas (minimum 12 miesięcy, optymalnie > 24 miesięcy). W przypadkach mnogich/nieresekcyjnych należy rozważyć zastosowanie metod leczenia miejscowego: (ablację laserem, radioterapię, krioterapię), immunoterapię doguzową (PV-10 lub interleukina-2) lub miejscową (imikwimod niezarejestrowany w tym wskazaniu) i elektrochemioterapię (ECT). W przypadku rozległych, mnogich zmian zlokalizowanych na kończynie preferowaną metodą jest izolowana chemioterapia perfuzyjna kończynowa w hipertermii (HILP — *hyperthermic isolated limb perfusion*) najczęściej z melfalanem, która może być stosowana wyłącznie w ośrodkach o odpowiednim przygotowaniu i doświadczeniu. Talimogene Laherparepvec (T-VEC) to pierwszy lek z nowej klasy zmodyfikowanych genetycznie wirusów onkolitycznych (wirus opryszczki typu 1), który podawany jest doguzowo i ulega selektywnej replikacji wewnątrz nowotworu produkując czynnik stymulujący kolonie granulocytarno-makrofagowe (GM-CSF). W badaniu III fazy z losowym doбором chorych 436 pacjentów przydzielono do terapii T-VEC lub iniekcji podskórnych GM-CSF. Głównym punktem końcowym badania był odsetek długotrwałych odpowiedzi (DRR \geq 6 miesięcy), badanie to wykazało istotną korzyść z zastosowania T-VEC w porównaniu z GM-CSF (DRR 16,3% vs 2,1%). Odsetek odpowiedzi ogółem wyniósł 26,4% w ramieniu z T-VEC, a mediana OS 23,3 miesiąca. Najlepsze wyniki uzyskano przy zastosowaniu T-VEC uzyskano w stopniach IIIB/IIIB/IVM1a. T-VEC był generalnie dobrze tolerowany, najczęściej obserwowano objawy paragrypowe (osłabienie, dreszcze i gorączka). T-VEC został zarejestrowany do leczenia chorych na nieresekcyjne czerniaki w stopniach IIIB/IIIB/IVM1a. Obecnie trwają badania nad leczeniem skojarzonym T-VEC z inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ipilimumabem i pembrolizumabem).

Co zadecyduje o przyszłości brachyterapii — finansowanie, wyniki leczenia czy jakość życia?

J. Skowronek

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

W tym roku minęło ponad 100 lat od pierwszej aplikacji radu w brachyterapii raka skóry. Zawsze warto przypomnieć, że tę metodę leczenia zawdzięczamy naszej wielkiej rodaczce — Marii Skłodowskiej-Curie. Od tego momentu technika ta ulegała wielu zmianom i przez dziesięciolecia rozwinęła się od prostych aplikacji radu w leczeniu raka skóry i nowotworów ginekologicznych do zastosowania w leczeniu prawie wszystkich nowotworów. Wskazania do brachyterapii są zależne od dostępności guza, możliwości technicznych oddziałów i zakładów brachyterapii, właściwości izotopów promieniotwórczych — do zastosowania w prawie każdej lokalizacji guza z wykorzystaniem nowoczesnych systemów zdalnego ładowania źródeł i systemów planowania leczenia 3D/4D.

Dzisiejsze wskazania do brachyterapii są oparte na szczegółowych standardach i rekomendacjach publikowanych przez tak ważne towarzystwa naukowe jak ABS, ASTRO, ESTRO i GEC-ESTRO. Brachyterapia nowotworów złośliwych, a także innych zmian nienowotworowych stale się rozwija; niestety jest często zależna od czynników pozamedycznych. Pierwszym z tych czynników jest dostępność do metody leczenia. Rozwój brachyterapii zależy od poziomu refundacji, organizacji i jakości systemu opieki zdrowotnej. Nieznaczna zmiana nazwy procedury refundacji może ograniczyć lub uczynić nieopłacalne zabiegi brachyterapii. Drogie techniki radioterapii lub chirurgii są preferowane ponieważ stopień zwrotu kosztów dla szpitali ma istotne znaczenie. Gdzieś na marginesie rozważa się korzyści dla pacjenta lub dla całej grupy pacjentów. Wyniki leczenia, jakość życia, odsetki powikłań — schodzą na drugi plan.

Innym ważnym czynnikiem wpływającym na rozwój brachyterapii są zasady (standardy) leczenia raka przyjęte przez dany kraj (region), kształt programów kształcenia, nastawienie lekarzy do brachyterapii i jej akceptacja. Czasami absolwent wyższej szkoły medycznej nie rozpoznaje nawet słowa „brachyterapia”. Zbyt często inne niż medyczne czynniki decydują o rozwoju brachyterapii. Zauważalnym trendem jest pomijanie lub rezygnacja z przeprowadzenia metaanaliz porównujących różne metody leczenia. Lekarze, którzy korzystają z jednej techniki nie zwracają uwagę na inne metody lub ignorują je. Wyniki leczenia nie są analizowane w odniesieniu do „złotej” zasady — wyleczyć jak najwięcej pacjentów, jak to możliwe w dostępnej sytuacji. Innym czynnikiem, zbyt wolno (bardzo powoli) wpływającym na wybór metod leczenia jest zachowanie dobrej jakości życia po leczeniu (*quality of life*). Te wątpliwości są

obecnie dyskutowane nie tylko w Polsce, znalezienie na nie właściwej odpowiedzi pozwoli na dalszy rozwój brachyterapii, jednej z najbardziej sprawdzonych, udokumentowanych i korzystnych dla chorego metod leczenia.

The role of biodegradable materials in brachytherapy

R. Makarewicz^{1,2}, J. Wiercińska^{2,3}

¹Department of Oncology and Brachytherapy, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, ²Brachytherapy Department, ³Department of Medical Physics, Oncology Center in Bydgoszcz

Modern radiotherapy techniques are still developing in order to obtain high accuracy of treatment and maximal reduction of radiation dose received by healthy tissues. Recent studies strongly point also towards the applicability of biodegradable materials in improvement of treatment precision.

Biodegradable hydrogels are made from natural or synthetic polymers, such as hyaluronic acid (HA) or a polyethylene glycol (PEG). Hydrogels due to relatively high water content, softness and flexibility, have properties similar to human soft tissue. They are biodegradable and are getting absorbed in specific time sufficient to use them during radiotherapy, and not leaving a trace after the treatment. Current applications of hydrogels in radiotherapy focus mostly on separating healthy tissues from volumes of high radiation doses due to applying preparation between cancer tissues and organ at risk (OAR). There are several works describing hydrogel usage in case of separation of prostate gland from rectum in prostate radiotherapy, mostly based on PEG hydrogels. Many studies demonstrate that application of 10–30 ml of PEG hydrogel allows to obtain mean distance between prostate and rectum from 7 to 10 mm and significant reduction in rectum dose comparing treatment plans before and after application of hydrogel. These results were obtained without impairing dosimetric parameters of a plan and without increasing dose at OARs. Similar results were showed in studies evaluating HA hydrogels as rectum-prostate spacers. There are also studies on the use of hyaluronic acid for separating OARs from target volume during reirradiation, where sparing healthy tissue is even more important comparing to the first irradiation. Studies with different localization of tumor, e.g. head and neck, chest, pancreas or pelvis confirmed positive influence of applying hydrogel on dosimetric parameters of treatment plan without complications from the application itself.

Excellent visibility of hydrogels on different types of three-dimensional imaging has spawned other form of usage hydrogels in radiotherapy — visualization of tumor bed in order to define target volume during breast conserving

treatment (BCT). Applying 4–20 ml of PEG hydrogel during lumpectomy allows to unambiguously localize bed after tumor resection under different types of imaging. Studies confirmed minimizing differences in contouring of target volume between observers, what should result in creating the optimal treatment plan and consequently reducing treatment toxicities. It was also proved that usage of hydrogels can reduce radiation volume and decrease dose at OARs. PEG hydrogel was also used as a point marker on the borders of tumour bed as an alternative to surgical clips. The first results of trials with new types of biodegradable breast tumour bed markers are promising. The other implementation of biodegradable material in BCT is a BioZorb Tissue Marker, a biodegradable spiral marker with six titanium clips placed with equal distances. Application of this type of marker during breast conserving surgery instead standard metal clips, provides excellent 3D visualisation of surgical site during radiotherapy and assure high precision of treatment. Positive studies outcomes and diversity of application forms of biodegradable materials point that this could be very useful method of increasing precision of radiotherapy.

Wyniki leczenia chorych na raka stercza z udziałem brachyterapii — ewolucja protokołów klinicznych — doświadczenia Centrum Onkologii w Warszawie

A. Kulik¹, M. Dąbkowski¹, A. Kasprówic¹, E. Gruszczynska², M. Bijok²

¹Zakład Brachyterapii, ²Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wstęp. Celem pracy jest prezentacja ewolucji protokołów klinicznych oraz wyników leczenia raka gruczołu krokowego z udziałem brachyterapii, prowadzonego w Zakładzie Brachyterapii Centrum Onkologii w Warszawie. W chwili obecnej realizowane są protokoły brachyterapii jako monoterapii HDR w leczeniu radykalnym i ratującym, skojarzonej brachy- i teleradioterapii w leczeniu chorych grupy HR wg NCCN, brachyterapii HDR skojarzonej z hipertermią w leczeniu nawrotów miejscowych oraz przygotowywany jest protokół leczenia ogniskowego grupy pilotowej.

Materiał, metoda, wyniki. W latach 2004–2014 BRT HDR jako radykalna monoterapia zastosowana była w 950 przypadkach, analizie statystycznej poddano 461 chorych; średnia wieku wyniosła 72 lata; mediana obserwacji wyniosła 74 miesiące. Prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego przy kastracyjnym poziomie PSA wyniosło 96,5%. W latach 2006–2012 BRT HDR jako ratująca monoterapia przeprowadzona została w 106 przypadkach; mediana obserwacji wyniosła 70 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego przy kastracyjnym poziomie PSA wyniosło 48%.

Ponadto w wybranych przypadkach leczenia ratującego BRT HDR kojarzono z hipertermią. Od 2016 roku trwają przygotowania protokołu klinicznego terapii fokalnej, opartej na fuzji badania MR i biopsji wielopunktowej

Omówienie. Wysoki wskaźnik skuteczności onkologicznej, dobra tolerancja leczenia i akceptowalny poziom powikłań wpłynął na rozwój metody i poszerzenie wskazań na różne grupy zaawansowania klinicznego wśród chorych na raka gruczołu krokowego.

Zastosowanie dawek radioablacyjnych w leczeniu raka stercza: porównanie samodzielnej brachyterapii HDR, brachyterapii HDR skojarzonej z teleradioterapią oraz ultrahipofrakcjonowania CyberKnife

P. Wojcieszek

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

Wstęp. Zastosowanie radioterapii w leczeniu raka stercza pozwala uzyskać dobre wyniki leczenia z jednoczesnym niskim lub akceptowalnym odsetkiem powikłań. Wprowadzenie do praktyki klinicznej hipofrakcjonowania pozwoliło nie tylko skrócić całkowity czas leczenia, lecz również utrzymać poziom powikłań znany ze schematów konwencjonalnych. Rozwój technik napromieniania pozwolił na dalsze zwiększenie dawek frakcyjnych aż do osiągnięcia tzw. dawek radioablacyjnych (tj. ≥ 7 Gy na frakcję). Celem pracy jest ocena skuteczności leczenia trzech schematów wykorzystujących dawki radioablacyjne u chorych na raka stercza.

Materiał i metody. Do analizy wybrano pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym rakiem stercza o średnim ryzyku wznowy miejscowej (T2b-T2c i/lub PSA = 10–20 ng/ml i/lub skala Gleasona = 7) leczonych z wykorzystaniem dawek radioablacyjnych w CO-I w Gliwicach. Włączono chorych z trzech perspektywnych badań klinicznych: samodzielna brachyterapia wysoką mocą dawki (3×11 Gy/28dni); teleradioterapia konwencjonalna z *boostem* z brachyterapii wysokiej mocy dawki (50 Gy + 2×10 Gy); ultrahipofrakcjonowanie CyberKnife® ($5 \times 7,25$ Gy/10 dni). Po odrzuceniu chorych z obserwacją po leczeniu < 6 miesięcy wykonano parowanie pacjentów (1:1:1) z poszczególnych grup w celu zmniejszenia rozbieżności między podgrupami. Parowanie uwzględniało kolejno: skalę Gleasona, najwyższe stężenie PSA przed leczeniem, zaawansowanie miejscowe T oraz wiek; nie brano pod uwagę wyników leczenia. Powyższe kryteria spełniało w sumie 87 chorych, to jest 29 z każdego badania klinicznego. Do określenia wznowy biochemicznej użyto kryterium Phoenix. Zastosowano testy Wilcoxa oraz Kruskal-Wallis w celu ustalenia różnic pomiędzy podgrupami. Wykonano również analizę Kaplana-Meiera oraz test log-rank celem estymacji wyleczeń biochemicznych.

Wyniki. Znamienne statystycznie różnice między grupami dotyczyły: stężenia PSA przed leczeniem (najwyższe w grupie CyberKnife), zaawansowania miejscowego T (najwyższe w grupie *boost*) oraz skali Gleasona (wyższe w grupach z brachyterapią). Mediana obserwacji dla CyberKnife, brachyterapii samodzielnej oraz *boost* wyniosła odpowiednio 19, 16 oraz 36 miesięcy. Ostry odczyn ze strony przewodu pokarmowego był obserwowany znamienne częściej w podgrupach chorych leczonych przy użyciu CyberKnife oraz brachyterapii *boost* ($p = 0,02$). Dwuletni odsetek chorych bez wznowy biochemicznej był nieco wyższy w podgrupach wykorzystujących brachyterapię, jednak bez statystycznej znamienności.

Omówienie. Schematy wykorzystujące dawki radioablacyjne wydają się być skuteczne oraz bezpieczne. Ograniczeniem tej analizy jest krótki czas obserwacji oraz mała liczba pacjentów. Konieczne jest również porównanie tych schematów z radioterapią konwencjonalną, a następnie przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego.

Ultra LDR brachytherapy of prostate cancer in Poland

M. Kanikowski, J. Skowronek

Brachytherapy Department, Greater Poland Cancer Center in Poznań

Introduction. Brachytherapy of prostate cancer treatment seems to be nowadays as effective as external beam radiotherapy (EBRT) and surgery procedures. Ultra low dose rate brachytherapy (LDR-BT) has to be applied as a single modality treatment in patients from low risk group with localized tumors. In comparison with external beam radiotherapy it allows to deposit higher dose inside the tumor and gives the chance to extremely shorten whole treatment time. With comparison to high dose rate (HDR-BT) prostate brachytherapy, LDR-BT enables to reduce urethral and rectum complication rates due to low dose radiation given to healthy organs at risk in longer treatment time. The aim of this work was to present the results and complications of LDR-BT patients with prostate cancer, treated in the first oncology center in Poland.

Material and methods. Whole group consisted of 72 patients with prostate cancer were treated with interstitial LDR brachytherapy since December 2008 till June 2012 in Greater Poland Cancer Center. LDR-BT was performed with loose iodine seed sources (I-125), loaded by Mick Applicators in one single procedure. 2 patients received I-125 treatment as a boost after external beam radiotherapy (2.7%) Designed radiation dose after 204 days was 145 Gy per whole prostate gland with 5 mm margin area. The age of patients ranged from 49 to 83 years, average 63.53 years. They were divided into risk groups by TNM, initially PSA, and Gleason

score datas. The low intermediate consisted of 53 (73.6%), 15 (20.83%), respectively. So called high risk, was the salvage brachytherapy group and consisted of 5 patients (6.94%). The most of patients (44–61.11%) belonged to T1c group. The mean level of iPSA was settled on 9,97 ng/ml ranged from 0.145 till 48.92 ng/ml. Majority of patients (36 pts — 50%) had Gleason histopathology result score as 6 (3+3) and as 7 (3+4) in 20 cases (27.77%). LH-RH androgen blockade had 14 of them (19.44%) given to intermediate and salvage group only. Number of seed sources used in LDR-BT treatment was 49.59 in mean value (ranged 28–83) per procedure.

Results. Median observation was 53 months. Complete remission was observed in 51 patients (70.83%), partial remission in 6 (8.33%). The mean value of PSA nadir was settled on 0.677 ng/ml (range 0.003–2.64 ng/mL). Biochemical progression was noted in 7 patients (9.72 %) and loco-regional progression in 8 patients (11.1%). Three of patients enrolled to our study died, developed progression due to prostate cancer metastases, 2 of them survived on long term hormonal therapy treatment. In one patient (1.39%) from EBRT/LDR-BT group, we observed biochemical progression. Urologic side effects were noted in most of patients (dysuria — 25.4%, incontinance — 4.4%, frequency — 70%). We did not observed gastrointestinal problems during treatment time due to specific low dose rate treatment and remote rectum distance from target area, after LDR procedure.

Conclusions. 1. LDR brachytherapy of prostate cancer can be used as a single modality treatment or in some cases as a boost after external beam radiation therapy. 2. Small group presentation shows encouraging results of LDR-BT treatment in low and intermediate risk group. 3. LDR-BT treatment of salvage patients needs comparative investigation studies, in larger groups with careful and proper qualification rules.

Pięcioletnie obserwacje chorych po zastosowaniu APBI techniką implantów wielodrenowych

S. Kellas-Ślęczka, B. Białas, P. Wojcieszek, M. Szlag, A. Cholewka, M. Fijałkowski, T. Krzysztofiak
Zakład Brachyterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Chore na raka piersi po leczeniu oszczędzającym wymagają uzupełniającej radioterapii. Standardem jest napromienianie całej piersi z podniesieniem dawki na obszar łoża po guzie. U wybranych chorych możliwe jest przeprowadzenie leczenia przy użyciu techniki częściowego napromieniania piersi metodą wyłącznej brachyterapii (APBI–BT). Metoda

ta pozwala na skrócenie czasu trwania leczenia do 4–5 dni oraz ograniczenie napromienianego obszaru piersi z jednoczesną redukcją dawki w narządach krytycznych. Od roku 2006 w Zakładzie Brachyterapii Instytutu Onkologii w Gliwicach u wybranych chorych na raka piersi po zabiegu oszczędzającym prowadzone jest leczenie uzupełniające techniką APBI–BT. Ocenie poddano tolerancję i skuteczność APBI–BT u chorych na raka piersi po zabiegu oszczędzającym z czasem obserwacji minimum 5 lat.

Materiał i metody. Do analizy włączono 140 chorych leczonych w okresie od lipca 2006 do sierpnia 2011 r. Wszystkie chore spełniały kryteria kwalifikacji: stan ogólny ZUBROD 0/1, wiek \geq 50 lat, stopień zaawansowania klinicznego T1N0M0, zmiana jednoogniskowa o największym wymiarze \leq 2 cm, każdy rak naciekający bez inwazji naczyniowej wokół guza, wolny margines chirurgiczny minimum 2 mm lub DCIS — wolny margines chirurgiczny minimum 5 mm, brak przerzutów w węzłach chłonnych, czas od zabiegu operacyjnego poniżej 12 tygodni (84 dni). Leczenie prowadzono w znieczuleniu miejscowym przy użyciu brachyterapii HDR Ir¹⁹² techniką wielodrenowego implantu śródtkankowego: dawka całkowita 32 Gy w 8 frakcjach po 4 Gy frakcjonowanie 2 x dziennie, minimalny odstęp 6 godzin między frakcjami.

Wyniki. Średnia wieku wyniosła 63 lata (50–78 lat). Podczas wykonywania zabiegu nie wystąpiły poważne powikłania zagrażające życiu bądź zdrowiu chorych. Wszystkie pacjentki ukończyły zaplanowane leczenie. Bezpośrednio po wykonaniu implantu u 34 (24,3%) chorych w miejscach wkłuć wystąpiły wylewy krwawe, które średnio w ciągu 2 tygodni ustąpiły samoistnie. Dolegliwości bólowe wymagające podawania dodatkowych leków przeciwbólowych w 2 i 3 dobie po zabiegu zgłaszało odpowiednio 16 oraz 9 pacjentek. U czterech chorych (2,9%) wystąpił miejscowy stan zapalny wymagający włączenia doustnej antybiotykoterapii. U 27 chorych (19,3%) zastosowano profilaktyczną antybiotykoterapię. Objętość PTV obliczona na podstawie rekonstrukcji 3D wynosiła od 17,4–172,4 cm³. Wartość D10 i D2 dla płuca wynosiła średnio 29,2% i 38,5% dawki referencyjnej. Powierzchnia skóry otrzymywała średnio 40,5% dawki referencyjnej (17–67%). PTV100 wynosiło średnio 95%, DHI 0,7, a COIN 0,6. Średni okres obserwacji w analizowanej grupie wynosił 73 miesiące (61–120 miesięcy). W analizowanej grupie nie obserwowano poważnych późnych powikłań po APBI–BT. U jednej chorej doszło do rozsiewu choroby, a kolejna jest w trakcie diagnostyki z powodu podejrzenia wznowu miejscowej.

Wnioski. APBI–BT pozwala na utrzymanie bezpiecznych dawek w narządach krytycznych. W analizowanej grupie uzyskane parametry oceny jakości implantów są zadowalające i przekładają się na bardzo dobrą tolerancję i skuteczność leczenia.

Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej

W. Leppert

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

Nudności i wymioty należą do częstych objawów, występują u 20–60% chorych na nowotwory. Objawy występują częściej u kobiet, u chorych poniżej 65 roku życia, u pacjentów z nowotworami ginekologicznymi, przewodu pokarmowego, piersi, przy przerzutach do otrzewnej, płuc, i opłucnej, u chorych z niedrożnością jelit oraz podczas leczenia opioidami. W przeciwieństwie do nudności i wymiotów wywołanych leczeniem onkologicznym nie opracowano zasad terapii przewlekłych nudności i wymiotów u chorych na nowotwory. Zasady terapii powinny uwzględniać przyczyny, patomechanizm, dokładną ocenę kliniczną, wybór leczenia i monitorowanie skuteczności terapii. Wg teorii receptorowej, nudności i wymioty wywołane są aktywacją receptorów zlokalizowanych w ośrodkowym lub obwodowym układzie nerwowym, których zablokowanie powoduje ustąpienie objawów.

Istotną rolę w terapii nudności i wymiotów odgrywa leczenie przyczyn odwracalnych, takich jak ból, infekcje grzybicze jamy ustnej, gardła i przełyku, kaszel, hiperkalcemia, wodobrzusze, wzmożone ciśnienie śródczaszkowe, leki wywołujące nudności i wymioty oraz zaburzenia lękowe. Zapobieganie nudnościom i wymiotom obejmuje stosowanie środków gastroprotektyjnych przy wdrożeniu terapii niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi i glikokortykoidami oraz leków przeciwwymiotnych przy rozpoczęciu lub w trakcie leczenia opioidami. Skuteczność leczenia nudności i wymiotów może zwiększyć postępowanie niefarmakologiczne: unikanie widoku i zapachu potraw, przezskórna elektryczna stymulacja nerwów, akupunktura, akupresura (zakładanie opasek w okolicy środkowej części dłoniowej nadgarstka), masaż stóp, podawanie imbiru.

Terapia nudności i wymiotów powinna uwzględniać usunięcie przyczyn odwracalnych, kompleksowe postępowanie niefarmakologiczne i farmakoterapię, która obejmuje leczenie innych objawów oraz całościowe podejście do chorego. Najczęściej stosowane leki przeciwwymiotne obejmują prokinetyki: metoklopramid wykazujący efekt w górnej części przewodu pokarmowego i zalecany do krótkotrwałego leczenia oraz nowsze leki prokinetyczne: itopryd i prukalopryd, neuroleptyki: pochodne fenotiazyny — najczęściej tietylperazyna i levomepromazyna oraz pochodna butyrofenonu — haloperidol, leki przeciwhistaminowe (dimenhidrynat i prometazyna), antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₃ (najczęściej ondansetron i palonosetron) i receptorów NK-1 (aprepitant) oraz glikokortykosteroidy (deksametazon). Olanzapina, oprócz szerokiego spektrum działania przeciwwymiotnego zwiększa apetyt i masę ciała,

dlatego, może być stosowana w leczeniu zespołu anoreksja–kacheksja–astenia.

Warto zauważyć, że leki przeciwwymiotne stosowane u chorych na nowotwory w leczeniu przewlekłych nudności i wymiotów są najczęściej stosowane poza CHPL. Należy zwracać uwagę na działania niepożądane leków przeciwwymiotnych. Do najczęstszych należą objawy pozapiramidowe (metoklopramid, haloperidol), sedacja (fenotiazyny, leki przeciwhistaminowe, zwłaszcza w połączeniu z opioidami), objawy antycholinergiczne (pochodne hioscyny, fenotiazyny, leki przeciwhistaminowe), spadki ciśnienia ortostatycznego (fenotiazyny, zwłaszcza levomepromazyna), wydłużenie odcinka QT (haloperidol) i potencjalne interakcje farmakokinetyczne (np. metoklopramid i tramadol). Niezalecane jest podawanie prokinetyków z lekami przeciwocholinergicznymi i przeciwhistaminowymi, z powodu przeciwstawnego działania na propulsywne ruchy perystaltyczne jelit.

U chorych, u których występują wymioty zalecana jest droga podskórna podawania leków przeciwwymiotnych przy użyciu igły „motylek”, rzadziej dożylna lub doraźnie doodbytnicza. Niezbędne jest wyjaśnienie przyczyn nudności pacjentowi i rodzinie, uzgodnienie leczenia z chorym i opiekunami, przekazanie dokładnej instrukcji sposobu podawania leków przeciwwymiotnych ze strzykawką przez igłę „motylek” drogą podskórną i dokładne monitorowanie terapii. U chorych z niedrożnością jelit należy każdorazowo rozważyć możliwość wykonania paliatywnego zabiegu chirurgicznego. Przy bardzo obfitym wydzielaniu treści żołądkowo-jelitowej i braku efektu farmakoterapii (leki przeciwwymiotne — najczęściej haloperidol i rozkurczowe — butylobromek hyoscyny) przydatne jest okresowe opróżnianie treści zalegającej w żołądku przy zastosowaniu zgłębnika wprowadzonego przez nos, zwykle po podaniu midazolamu.

Zaburzenia jelitowe spowodowane opioidami

T. Dzierżanowski

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Analgetyki opioidowe stanowią podstawę farmakoterapii bólu związanego z chorobą nowotworową. Istotnym ograniczeniem ich stosowania mogą być objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami to zespół objawów ze strony przewodu pokarmowego spowodowany stosowaniem krótko- lub długotrwanie substancji opioidowych, obejmujący zbyt rzadkie wypróżnienia, oddawanie twardego i suchego stolca, napinanie się w celu wypróżnienia, poczucie niepełnego wypróżnienia, wzdęcie, czy refluks żołądkowo-przełykowy. Najczęstszym rozpoznaniem jest zaparcie stolca, które, w przeciwieństwie do innych objawów niepożądanych analgetyków opioidowych, nie ustępuje, ale nasila

się wraz z długością stosowania opioidów. Prowadzi ono do znacznego pogorszenia jakości życia, a nawet, wskutek zaczerwienienia przewodu pokarmowego, do pogorszenia stanu klinicznego pacjenta. Możliwości zapobiegania i leczenia zaparcia opioidowego są ograniczone. Zaleca się profilaktyczne stosowanie zwykłych środków przeczyszczających, w szczególności makrogoli, pomimo ograniczonej ich skuteczności. Ważnym elementem strategii leczenia jest postępowanie przyczynowe, polegające na stosowaniu antagonistów opioidowych w monoterapii lub jako składnik doustnych leków złożonych.

Postępowanie terapeutyczne w świądzie skóry u chorych na nowotwory

A. Zasowska-Nowak

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Świąd jest definiowany jako nieprzyjemne uczucie zlokalizowane w obrębie skóry lub błon śluzowych, wywołujące potrzebę drapania się lub pocierania. U pacjentów z chorobą nowotworową świąd nie występuje tak często jak inne przykre objawy, takie jak ból czy duszność, jednak ze względu na swoją uciążliwość i ograniczone możliwości terapeutyczne może w istotny sposób pogorszyć jakość życia. Patogeneza uogólnionego świądu indukowanego przez endogenne czynniki, związanego z chorobami metabolicznymi, niewydolnością narządów czy nowotworami złośliwymi, jest wciąż słabo poznana. Główną przyczyną trudności w postępowaniu z pacjentem zgłaszającym uporczywy świąd jest współwystępowanie wielu niezależnych od siebie czynników odpowiedzialnych za jego wywołanie (choroba nowotworowa, choroby przewlekłe, zaburzenia metaboliczne, niewłaściwa pielęgnacja skóry, stosowane leczenie, choroby skóry, czynniki zewnętrzne), co w każdym przypadku wymaga indywidualnego i wielokierunkowego działania. W zależności od patomechanizmu wyróżnia się 4 rodzaje świądu: receptorowy, neuropatyczny, psychogeny i neurogeny. Pamiętać należy, że podział ten ma jedynie charakter umowny, a u pacjenta z chorobą nowotworową różne rodzaje świądu mogą występować jednocześnie. U pacjentów onkologicznych świąd może powstawać w wyniku reakcji immunologicznej na antygeny nowotworu, jak również może być spowodowany uciskiem lub naciekaniem struktur będących częścią drogi aferentnej świądu, guzami ośrodkowego układu nerwowego oraz naciekaniem skóry. Jako objaw paranowotworowy, świąd może wyprzedzać rozpoznanie choroby o miesiące lub lata. Niejednokrotnie przyczyną świądu jest choroba przewlekła współistniejąca z chorobą nowotworową, m.in. przewlekła niewydolność nerek z mocznicą, cholestaza, zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, neurologiczne oraz choroby skóry. Warto

pamiętać, że świąd może być objawem niepożądanym stosowanego leczenia.

Leczenie świądu towarzyszącego chorobom nowotworowym często nie przynosi choremu oczekiwanej ulgi. Kremy, żele czy lotiony zawierające substancje czynne, takie jak fenol, mentol, lignokaina, glikokortykosteroidy czy kapsaicyna, stosowane zewnętrznie na skórę są skuteczne zwłaszcza w przypadkach świądu zlokalizowanego. Leki będące antagonistami receptorów histaminowych H1 przez wiele lat stanowiły leczenie pierwszego rzutu w przypadku każdego rodzaju świądu, jednak ich skuteczność w przypadkach świądu neuropatycznego w przebiegu np. moczniczy czy cholestazy pozostaje kwestią sporną. Endogenne opioidy, oddziałując poprzez receptory serotoninowe czy opioidowe mogą odgrywać w tych przypadkach istotną rolę, co potwierdzają badania wykazujące skuteczność leków przeciwdepresyjnych, antagonistów receptorów 5-hydroksytryptaminowych (5-HT3) oraz antagonistów receptorów opioidowych μ . Pacjenci ze świądem mocznicowym mogą odnieść szczególne korzyści ze stosowania leków przeciwpadaczkowych (gabapentyna i pregabalina), natomiast w przypadku świądu cholestatycznego warto rozważyć włączenie ryfampicyny, kwasu ursodeoksycholowego czy cholestyraminy.

Pomimo dostępności na polskim rynku farmaceutycznym leków o potwierdzonej w badaniach skuteczności, leczenie świądu towarzyszącego chorobom nowotworowym stanowi ogromne wyzwanie terapeutyczne. Każdy pacjent wymaga indywidualnego podejścia, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych przyczyn świądu, w tym współistniejących chorób przewlekłych, niewłaściwej pielęgnacji skóry, jak również działań niepożądanych przyjmowanych leków.

Radioterapia stereotaktyczna z zastosowaniem systemu CK — rozkłady dawek i ich weryfikacja

A. Grządziel

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

Wstęp. Radioterapia stereotaktyczna (SRT) może być współcześnie realizowana na klasycznych akceleratorach liniowych oraz urządzeniach specjalnie skonstruowanych do tego celu. CyberKnife (CK) jest zestawem urządzeń z oprogramowaniem, które razem tworzą zrobotyzowany system do napromieniania zmian nowotworowych i zmian łagodnych wewnątrz- i zewnątrzczaszkowych.

Cel. Celem jest przedstawienie planów leczenia z rozkładami dawek uzyskanymi dla zmian nowotworowych w różnych lokalizacjach oraz procedur zapewnienia i kontroli jakości specyficznych dla systemu CK.

Materiał metody. Zalecane testy kontroli obejmują każdy z podsystemów i urządzeń systemu CK: akcelerator liniowy,

robot kierujący pracą akceleratora, robot kierujący ruchami stołu terapeutycznego, system obrazowania, system planowania leczenia oraz system zabezpieczeń. Testy przeprowadzane są codziennie, w trybie miesięcznym, kwartalnym lub rocznym. W skład testów dziennych wchodzi: pomiar wydajności aparatu, test lasera, test zbieżności wiązek z centrum obrazowania (AQA), test systemu zabezpieczeń oraz odczyty parametrów pracy urządzeń. Podczas procedur miesięcznych i kwartalnych wykonywane są: kontrole parametrów wiązki promieniowania, kontrole zgodności wiązki lasera i wiązki promieniowania, sprawdzenie poprawności przesunięć stołu terapeutycznego oraz tzw. testy *End-to-End* (E2E). Ten rodzaj testów jest skonstruowany do weryfikacji całego procesu planowania wraz z realizacją leczenia, a tym samym do kontroli wszystkich wyżej wymienionych elementów systemu CK. Testy E2E są przeprowadzane w celu kontroli każdej z możliwych metod śledzenia, stosowanych w systemie CK (śledzenia kości czaszki, kości kręgosłupa, objętości guza w płucach, znaczników wewnętrznych i metody synchronizacji oddechowej). Test pozwala ocenić całkowitą niepewność terapii, wynikającą z niepewności definicji obszaru do napromieniania, jego śledzenia oraz planowania leczenia.

Rekomendowane kontrole systemu planowania, wykonywane w trybie rocznym obejmują sprawdzenie wybranych danych pomiarowych (TPR, profile) oraz poprawności przesłanych danych obrazowych z TK do systemu planowania, poprawności pomiarów geometrii wybranych obiektów na obrazach TK oraz poprawności obliczeń rozkładu dawki. Osobną grupę procedur zapewniających prawidłową realizację terapii stanowią weryfikacje indywidualnych planów leczenia.

Wymienione rodzaje testów prowadzone są z użyciem komór jonizacyjnych, fantomów antropomorficznych, wodopodobnych fantomów prostopadłościennych oraz filmów dozymetrycznych i skanera filmów. Prezentowane rozkłady dawek obliczone w komputerowym systemie planowania MultiPlan obejmują zmiany wewnątrzczaszkowe i pozaczaszkowe: przerzuty do mózgowia, oponiaki, wznowy *glioblastoma*, malformacje tętniczo-żylnie, neuralgie, chorobę Parkinsona, przerzuty do wątroby, przerzuty do węzłów chłonnych, nowotwory płuca oraz stercza.

Podsumowanie. Rozwiązania techniczne i budowa systemu CK warunkują sposób kierowania wiązek promieniowania na obszar napromieniany, ich dużą liczbę, sposób budowania dawki oraz procedury kontroli pracy urządzeń składowych i weryfikacji planów leczenia różniących się od procedur przeprowadzanych na klasycznych przyspieszaczach liniowych.

Metody zapewnienia wysokiej jakości w technikach 4D realizowanych na akceleratorze *TrueBeam*

M. Janiszewska

Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Celem pracy jest przedstawienie wszystkich elementów niezbędnych do zapewnienia najwyższej jakości realizowania technik 4D na przykładzie radioterapii guzów płuca. Koncepcja wykorzystania 4-wymiarowej tomografii komputerowej (4DTK) do planowania radioterapii, jest konieczna ze względu na znaczną ruchomość narządów klatki piersiowej. Schemat użycia 4DTK polega na skanowaniu pacjenta wykorzystując spiralny tomograf komputerowy, podczas gdy zbierany jest sygnał rejestrujący cykl oddechowy. Następnie zebrane dane tomograficzne zostają podzielone na poszczególne fazy oddechowe.

W oparciu o tomografię 4D powstało kilka koncepcji tworzenia obszaru PTV. Należą do nich: *internal tumor volume* (ITV)-PTV_{ITV}, modyfikacje ITV w oparciu o użycie *maximum intensity projection* (MIP)-PTV_{MIP}, określenie PTV w oparciu o bramkowanie oddechowe — PTV_{GATING} oraz koncepcję *midventilation* — PTV_{MidVen}. Koncepcja *midventilation* — PTV_{MidVen} polega na wyznaczeniu referencyjnego skanu TK, w którym guz w uśrednionym czasie znajduje się w czasie cyklu oddechowego, opartego na wyznaczeniu średniej ważonej. Oznacza to, że guz przez pewien krótki okres czasu znajduje się poza obszarem napromienianym.

Porównując wielkość obszarów tarczowych wyznaczonych na podstawie 4DTK do konwencjonalnej techniki TK wykonanego na swobodnym oddechu (PTV_{CONV}) stwierdza się zmianę wielkości obszaru PTV. Jeśli porównywać PTV_{CONV} z PTV_{MidP} oraz PTV_{GATING} to obserwujemy znacznie zmniejszenie obszaru wyznaczonego do napromieniania, szczególnie w guzach zlokalizowanych w dolnych partiach płuc. Stąd precyzja wyznaczenia PTV_{MidVen} w oparciu o analizę histerazy ruchu guza, leży u podstaw wysokiej jakości technik 4D. Dokładność i prawdziwość wyznaczenia dawki związana jest z analizą dostępnych algorytmów szacujących tę dawkę w obszarach powszechnie uważanych za trudne w obliczeniach. Wysoka niejednorodność dawek w symulacjach wynikała z uwzględnienia transportu dawki od kwantów rozproszonych, których niższa energia powodowała niejednorodny rozkład przekazywanej dawki pochłoniętej. Po wprowadzeniu do praktyki klinicznej algorytmu AAA, uwzględniającego lateralne rozproszenia od „gęstych” tkanek otaczających płuca, można było uzyskać rzetelne informacje o dawkach pochłoniętych w guzie i płucu. Krzywa DVH dla modelu PBC wskazywała na bardziej jednorodny rozkład w targacie, tym samym nie powodując znaczących przekroczeń dawki poza zalecenia IRCU. Natomiast w obliczeniach AAA, krzywa DVH wskazywała na znaczne niejednorodności, pojawiały się duże obszary pokryte niską dawką, oznaczało to, że chcąc

uzyskać dawki referencyjne należało przynormalizować krzywą DVH uzyskaną wg obliczeń AAA, w taki sposób, aby dawki minimalne i średnie spełniały warunki dawek terapeutycznych, a to determinowało pojawienie się relatywnych wysokich dawek w obszarze guza i odpowiednio wpływało na podniesienie dawki w płucu. Co wpłynęło na wartość przypisania dawki referencyjnej np. z 3×20 Gy na 3×18 Gy. Obecnie trwają prace nad wyznaczeniem wartości dawek przypisanych dla PTV, przy stosowaniu algorytmu Accuros, który jeszcze bardziej wpływa na niejednorodność DVH w obszarze PTV. Kolejnym etapem zapewnienia wysokiej jakości prowadzonej radioterapii 4D są kontrole aparatu terapeutycznego wraz z kalibracją systemu *respiratory gating*. W prezentowanym materiale zostaną pokazane metody kontroli systemów obrazowania służących weryfikacji napromienianego obszaru, przy użyciu systemu IBA, oraz metody badania stałości planów dynamicznych VMAT dla wiązek FFF o wysokiej mocy dawki.

Ewolucja metod weryfikacji dozymetrycznej na przykładzie aparatu tomoterapeutycznego

T. Piotrowski, A. Ryczkowski

Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Aparat tomoterapeutyczny oddany został do praktyki klinicznej w Wielkopolskim Centrum Onkologii w 2009 roku. W przypadku tego aparatu podanie dawki terapeutycznej odbywa się poprzez zastosowanie metod dynamicznych wykorzystujących modulację natężenia wiązki promieniowania jonizującego. Na aparacie zainstalowanym w Poznaniu nie ma możliwości realizacji radioterapii metodami statycznymi. W konsekwencji każdy plan tomoterapeutyczny przygotowany w systemie planowania leczenia powinien zostać poddany szczegółowej weryfikacji dozymetrycznej przed dopuszczeniem go do realizacji na aparacie.

W pracy przedstawiono specyfikę pracy aparatu tomoterapeutycznego oraz cztery metody weryfikacji dozymetrycznej, jakie wykorzystywane były/są w celu techniczno-fizycznej akceptacji planu leczenia. Metodami tymi są odpowiednio: 1) pomiary dawki punktowej przy użyciu komór jonizacyjnych wraz z jednoczesną oceną rozkładu dawki wykonaną w oparciu o dozymetrię filmową (EDR2), 2) ocena dawki oraz jej rozkładu przy użyciu dwuwymiarowych matryc cyfrowych (Octavius 2D, PTW) oraz 3) matryc cylindrycznych (ArcCheck, Sun Nuclear), 4) weryfikacja fluencji oraz rozkładu dawek w oparciu o nowe narzędzie firmy Accuray o nazwie Delivery Analysis™.

Biologia wysokich dawek promieniowania

K. Skłodowski

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

Prosta eskalacja dawki promieniowania konwencjonalnie frakcjonowanego leczenia chorych na nowotwory nie przyniosła w praktyce klinicznej zwiększenia odsetka wyleczeń spodziewanego z badań laboratoryjnych (*dose-response effect*). Podawanie dawek całkowitych wyższych niż 60–70 Gy nie przyniosło w konwencjonalnym frakcjonowaniu poprawy. Przeciwnie, zaobserwowano, że niektórzy chorzy żyli krócej niż ci napromieniani niższą dawką (wzrost toksyczności?). Przyjęto zatem, że poprawie wyleczeń przeciwdziałała w tej metodzie szereg biologicznych zjawisk znanych w radiobiologii jako 4 Rs: *repair, reassortment, repopulation and reoxygenation*. *Repair* — naprawa. Ma zasadnicze znaczenie dla ryzyka powikłań późnych popromiennych zdrowych tkanek. Efekt ten jest bezpośrednio związany z objętością wysokiej dawki. Może zachodzić częściowo podczas długiej ekspozycji SBRT. *Reassortment* — redystrybucja. Niskie dawki (frakcje) powodują przejściowe zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2 i śmierć mitotyczną komórek. Wysokie dawki (SBRT) powodują zatrzymanie komórek we wszystkich fazach i śmierć interfazową — wzrasta *tumor cell-kill*. *Repopulation* — repopulacja. Jej początek przypada na 3–4 tydzień RT frakcjonowanej przez 6–7 tygodni. SBRT trwa zwykle krócej, 2–3 tygodnie. Zjawisko to nie wpływa na *tumor cell-kill* w SBRT. Uszkodzenie naczyń, *reoxygenation* — reoksygenacja. Antyangiogenywny efekt wysokich dawek (> 10 Gy) powoduje ostrą anoksję i martwicę komórek zaopatrywanych przez zniszczone naczynia — *avalanche tumor cell-kill*. Niskie dawki (< 10 Gy) wykazują efekt proangiogenywny i reoksygenacja guza jest możliwa. Radiochirurgia i oligofrakcjonowana stereotaktyczna radioterapia są w istocie działania podobne do resekcji chirurgicznej. I tu i tu objętość tkanki poddanej ablacji ma kluczowe znaczenie. Dlatego wskazaniami do RS/OFSBRT są: małe (< 5 cm), pojedyncze / nieliczne przerzuty i wczesne guzy pierwotne (T1-T2, N0) oraz niezłośliwe (= promieniooporne) npl, odpowiednio zlokalizowane, tzn. bez naciekania struktur (narządów) krytycznych. Obecnie wskazania te stanowią do 15–20% wszystkich przypadków objętych RT.

Radioterapia guzów mózgu za pomocą mikrowiązek CyberKnife

S. Blamek

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

Radioterapia guzów mózgu w ciągu ostatnich lat uległa istotnej ewolucji technologicznej, która zaowocowała poja-

wieniem się nowych urządzeń, dedykowanych radiochirurgii stereotaktycznej. Zmianom ulegają również wskazania do zastosowania technik stereotaktycznych, co widać choćby na przykładzie chorych z mnogimi przerzutami do mózgu. O ile jeszcze dekadę temu podstawowym postępowaniem była radioterapia całego mózgowia (WBRT), to obecnie coraz częściej stosuje się techniki stereotaktyczne. Najczęściej też pozostaje się przy zlokalizowanej terapii samych guzów, odraczając zastosowanie WBRT do momentu progresji, w szczególności u chorych z pojedynczymi lub nielicznymi przerzutami. Bardziej agresywne leczenie przerzutów skutkuje coraz lepszą kontrolą miejscową, a to z kolei przekłada się na wydłużenie czasu przeżycia. Zastosowanie radiochirurgii stereotaktycznej u chorych po niepowodzeniu leczenia z powodu glejaków również wpływa na poprawę wyników terapii, w szczególności w połączeniu z leczeniem systemowym.

Wykorzystanie technik stereotaktycznych do leczenia łagodnych guzów mózgu coraz częściej staje się opcją rozważaną w pierwszej kolejności, szczególnie w sytuacjach, w których leczenie operacyjne nie było skuteczne, lub związane jest z wysokim ryzykiem powikłań, jak w przypadku oponiaków podstawy czaszki czy gruczolaków przysadki naciekających zatokę jamistą.

Większość danych dotyczących wyników leczenia za pomocą radiochirurgii stereotaktycznej pochodzi z ośrodków wykorzystujących system gamma knife. Coraz większą popularnością cieszy się jednak system CyberKnife, którego działanie opiera się na wykorzystaniu zminiaturyzowanego przyspieszacza liniowego zamontowanego na ramieniu robota. Przyspieszacz wyposażony jest w zestaw kolimatorów cylindrycznych o stałej średnicy oraz kolimator Iris o zmiennej aperturze. W najnowszej wersji urządzenia do kształtowania przekroju wiązki promieniowania wykorzystany jest kolimator wielolistkowy. Instytut Onkologii w Gliwicach dysponuje systemem CyberKnife już od ponad pięciu lat. Zastosowano go u blisko 3300 chorych, z czego ponad połowa napromieniana była z powodu guzów mózgu. Urządzenie wyposażone jest w system przestrzennej weryfikacji ułożenia chorego, a zastosowane oprogramowanie umożliwia śledzenie obszaru tarczowego w czasie napromieniania (*tracking*). Dodatkową zaletą jest nieinwazyjny system unieruchomienia chorego. Brak konieczności stosowania ramy stereotaktycznej jest argumentem, który często decyduje o zastosowaniu właśnie tej techniki napromieniania.

W pracy przedstawione zostaną aktualne wskazania do radioterapii CyberKnife oraz wyniki leczenia pierwotnych i przerzutowych guzów mózgu.

Dylematy etyczne u kresu życia

A. Orońska

Poradnia Medycyny Paliatywnej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

W opinii większości lekarzy postępowanie medyczne z pacjentem będącym u schyłku życia stwarza wiele problemów etycznych. Jak długo stosować, w przypadku chorób nowotworowych, leczenie onkologiczne? Jaka ma być agresywność tego leczenia? Kiedy intensywne leczenie staje się uporczywą lub daremną terapią? Czy stosowanie silnych leków opioidowych u umierającego chorego jest etyczne? Czy należy u każdego umierającego pacjenta stosować sztuczne odżywianie i nawadnianie? Czy wyłączenie świadomości umierającego przy zastosowaniu sedacji nie jest równoznaczne z eutanazją?

Decyzje muszą być u każdego chorego podejmowane indywidualnie, opierając się na wskazaniach medycznych i 4 głównych zasadach bioetycznych: autonomii pacjenta, czynienia dobra, nie czynienia zła, sprawiedliwości. Polecane jest objęcie tych chorych opieką paliatywną, ponieważ w kształceniu specjalistycznym z zakresu medycyny paliatywnej lekarzy i pielęgniarek problemy etyczne są szeroko uwzględniane. Bardzo istotna jest dobra komunikacja z pacjentem i jego rodziną, a też współpraca onkologa i specjalisty medycyny paliatywnej.

Sytuacja i kierunki rozwoju opieki paliatywnej w Polsce

A. Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Oddział Medycyny Paliatywnej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów w Łodzi, Oddział Medycyny Paliatywnej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Medycyna paliatywna to świadczenie specjalistyczne, finansowane ze środków publicznych w zakresie świadczeń udzielanych w warunkach: stacjonarnych — w hospicjum stacjonarnym lub oddziale medycyny paliatywnej, domowych — w hospicjum domowym dla dorosłych, domowych — w hospicjum domowym dla dzieci do ukończenia 18 roku życia, ambulatoryjnych — w poradni medycyny paliatywnej. W Polsce do tej pory ze środków publicznych nie są finansowane świadczenia w zakresie dziennych ośrodków opieki paliatywnej oraz szpitalnych zespołów wspierających. Najlicniejszą grupę pacjentów objętych opieką paliatywną, tj. 61,5%, stanowią pacjenci powyżej 65 roku życia, zaś grupa 0–18 lat to zaledwie 2,1%.

W roku 2014 świadczenia z zakresu opieki paliatywnej wykonywały 493 podmioty lecznicze. W zakresie poszczególnych form opieki paliatywnej w 2014 funkcjonowało:

- opieka stacjonarna (oddziały med. paliatywnej i hospicja stacjonarne) — 160 jednostek,
- hospicjum domowe dla dorosłych — 407 jednostek,
- hospicjum domowe dla dzieci — 58 jednostek,
- poradnia medycyny paliatywnej — 147 jednostek.

Według danych z Narodowego Funduszu Zdrowia w 2014 r. w Polsce było 2282 łóżek przeznaczonych dla pacjentów wymagających opieki paliatywnej, na których zrealizowano świadczenia w liczbie 832 960 osobodni opieki. Średnia liczba łóżek opieki paliatywnej w 2014 roku w Polsce wynosiła 6 na 100 tys. mieszkańców. Dostępność do poszczególnych form opieki paliatywnej w różnych regionach kraju jest nierówna, dysproporcje pomiędzy województwami dotyczą liczby jednostek, nakładów na jednego mieszkańca oraz dostępności do świadczeń. Liczba jednostek opieki domowej jest zadowalająca, choć w niektórych województwach nadal jest potrzebny rozwój tej formy opieki. Ograniczeniem w dostępności do opieki domowej jest zbyt mała liczba kontraktowanych świadczeń. Liczba jednostek stacjonarnych oraz liczba łóżek przypadająca na 1 mln mieszkańców jest niewystarczająca, tylko nieliczne województwa osiągają zadowalający stan w tym zakresie. Ambulatoryjna opieka paliatywna nie zabezpiecza zapotrzebowania (zbyt mała liczba jednostek oraz nierówne rozmieszczenie).

Nakłady na opiekę paliatywną pochodzące ze środków publicznych w 2014 roku wyniosły 382,7 mln PLN. W przeliczeniu na jednego mieszkańca stanowiło to 9,74 PLN. Najwyższe nakłady w przeliczeniu na jednego mieszkańca przeznaczono w województwie wielkopolskim (12,65 PLN) oraz kujawsko-pomorskim (11,98 PLN), najniższe w województwie zachodniopomorskim (6,34 PLN) oraz lubelskim (6,60 PLN).

Proponowane kierunki zmian. Zmiany w zakresie produktów rozliczeniowych i taryf:

- w zakresie opieki stacjonarnej: podwyższenie wartości osobodnia do kwot wyliczonych przez AOTMiT, zastąpienie osobodni z korektorem świadczeniami do sumowania oraz umożliwienie sumowania procedur;
- opieka domowa: podwyższenie wartości osobodnia do kwot wyliczonych przez AOTMiT, wprowadzenia zasad rozliczania transportu i badań dodatkowych jak w POZ, rozliczanie pierwszego i ostatniego dnia opieki oddzielnie, jeśli zakończą się zgonem;
- poradnia medycyny paliatywnej: przekształcenie w poradnię medycyny paliatywnej i leczenia wspomagającego w chorobach nowotworowych oraz rozszerzenie zakresu udzielanych świadczeń; poradnia ta będzie zajmowała się leczeniem objawów choroby nowotworowej oraz objawów niepożądanych związanych z terapią onkologiczną.

Wprowadzenie nowego świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej: dzienny ośrodek opieki paliatywnej. Ośrodki te częściowo wypełnią lukę w niedoborze jednostek opieki stacjonarnej, koszty związane z ich funkcjonowaniem będą niższe niż jednostek stacjonarnych.

Nowa strategia w zakresie profilaktyki i skryningu raka szyjki macicy

W.T. Olszewski

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

Wprowadzenie skryningu z zastosowaniem badania cytologicznego (*Pap test*) przyczyniło się do znacznego spadku zachorowalności i umieralności z powody raka szyjki macicy. Dotyczyło to głównie krajów z odpowiednio zorganizowanym programem badań i odpowiedzią kobiet na proponowane badania. Do krajów o bardzo efektywnym programie profilaktycznym raka szyjki macicy należą m.in. Stany Zjednoczone, Kanada, Australia i większość krajów zachodniej i północnej Europy. W ramach tych programów wykonywano badania cytologiczne u kobiet w określonych grupach wiekowych (najczęściej od 20 do 60 roku życia), zwykle co 3 lata. U kobiet, u których stwierdzono nieprawidłowości w obrazie mikroskopowym, stosowany jest odpowiedni algorytm tzw. pogłębionej diagnostyki (m.in. kolposkopia, badanie histopatologiczne).

Poznanie mechanizmów kancerogenezy raka szyjki macicy, a w szczególności znaczenia wirusa HPV, przyczyniło się do modyfikacji programów profilaktycznych tego nowotworu. Istotnym elementem skryningu stało się oznaczenie obecności onkogennych szczepów tego wirusa tzw. hr HPV, zwracając uwagę przede wszystkim na obecność typu HPV 16 i HPV 18. Wykazano między innymi, że do przejścia tzw. zmian przedrakowych konieczna jest w przypadku raka szyjki macicy obecność wirusa HPV o wysokiej onkogenności.

W wielu krajach Europy, jak też w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, wprowadzany jest system polegający na wykonywaniu badań cytologicznych co trzy lata u kobiet od 20 do 29 roku życia, natomiast w okresie od 30 do 60 roku stosowany jest co-test (badanie cytologiczne i ocena wirusa HPV) co 3 lub co 5 lat. W niektórych krajach proponuje się, aby wykonywać test HPV od 25 roku życia i tylko w przypadku dodatniego wyniku tego testu należy pobrać materiał do oceny mikroskopowej. W Australii taki schemat postępowania ma obowiązywać od 2017 roku.

Stosowanie techniki określanej mianem cytologia na podłożu płynnym (*liquid based cytology*) pozwala na jednorazowe pobranie materiału zarówno do oceny mikroskopowej, jak i oznaczenie wirusa HPV.

Prowadzone w Polsce w latach 2015 i 2016 pilotażowe badania populacyjne łącznej oceny mikroskopowej i wirusa HPV wykazały, że w grupie wiekowej 30 do 59 roku życia stwierdzono około 8% kobiet z dodatnim wynikiem hr HPV. Zaproponowano łączne stosowanie oceny HPV i badania cytologicznego co 5 lat.

Badania przesiewowe w kierunku raka prostaty — nowe markery, nowa jakość?

U. Rychlik, J. Kulpa

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

Rak stercza zaliczany jest do najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn, którego prawdopodobieństwo rozwoju wykazuje tendencję wzrostową wraz z wiekiem. Wzrost liczby rejestrowanych zachorowań na raka prostaty w okresie ostatnich 20 lat można łączyć z wdrożeniem badań PSA — glikoproteiny z rodziny kalikrein gruczołowych (hK3), wytwarzanej w znacznych ilościach w komórkach nabłonkowych gruczołu, niezależnie od ich stanu klinicznego. Relatywnie wysoka czułość diagnostyczna wyników oznaczeń stężenia antygenu była argumentem przemawiającym za wykorzystaniem jego oznaczeń w badaniach przesiewowych u mężczyzn z grupy wysokiego ryzyka zagrożenia rakiem stercza. Chociaż wyniki szeregu prowadzonych badań wskazują na przydatność PSA dla wykrywania nowotworu we wczesnych stadiach zaawansowania w wybranych grupach wiekowych, jak i na obniżenie wskaźników umieralności, to zwraca się uwagę na problemy jego „nadwykrywalności”, wzrostu liczby zbędnych biopsji, a także nieuzasadnionej rozbudowy terapii. Te zastrzeżenia wiązać można m.in. z niską swoistością diagnostyczną wyników oznaczeń PSA. Podwyższone — jakkolwiek zazwyczaj mierne — stężenia markera spotyka się u znacznego odsetka mężczyzn z chorobami prostaty o innej etiologii. Wyniki różnych metaanaliz wskazują, że ok. 20–25% raków prostaty jest rozpoznawane u mężczyzn ze stężeniem PSA niższym od 4 ng/ml, 20–30% raków u mężczyzn z PSA w granicach tzw. „szarej strefy” (4–10 ng/ml), a tylko połowa u badanych ze stężeniem markera przekraczającym 10 ng/ml. Te ograniczenia użyteczności wyników oznaczeń PSA były czynnikiem stymulującym próby poprawy efektywności wczesnej diagnostyki raka prostaty. Zaliczyć do nich można badania gęstości PSA (PSAD), gęstości PSA strefie przejściowej (PSATZ), wartości odcinających PSA dla dekad wieku badanych, czy szybkości wzrostu stężenia markera (PSAv). Na tej drodze nie uzyskano istotnej poprawy swoistości diagnostycznej. Pewien przełom stanowiło opracowanie metod oznaczania frakcji antygenu niezwiązanego z alfa-1 antychymotrypsyną i wyliczanie odsetkowej zawartości wolnego PSA (f/tPSA), któremu przypisuje się istotne znaczenie dla zmniejszenia

liczby niepotrzebnych biopsji gruczołu. Brak poprawy efektywności wczesnej diagnostyki raka prostaty jest czynnikiem stymulującym dalsze badania. Duże nadzieje związane są z badaniami subform wolnego PSA, a szczególnie postaci 2-aminokwasowej frakcji proPSA ([p-2]fPSA) i wyliczanego na jego podstawie wskaźnika PHI, który przy zbliżonej do PSA czułości cechuje się wyższą swoistością diagnostyczną. Prowadzone badanie dotyczy m.in. również oceny wartości diagnostycznej kalikreiny typu 2 i wyliczanego stosunku jej stężenia do wolnego PSA (hK2/fPSA), podkreślając przydatność tego wskaźnika w diagnostyce różnicowej raka i łagodnego rozrostu prostaty. Innym markerem jest EPCA (*early prostate cancer antigen*) białko strukturalne jądra komórkowego. Wyniki oznaczeń tego antygenu, a zwłaszcza postaci zawierającej epitopy 2.19 i 2.22 cechuje wysoka swoistość diagnostyczna. Niestety nie wykazuje korelacji ze stopniem Gleasona i agresywnością guza. Duże nadzieje związane są z diagnostyką genetyczną, jak np. badaniami produktów rearanzacji i fuzji genów, szczególnie *TMMPRS-S2:ERG*, dla którego oznaczeń w moczu po masażu gruczołu opracowano test oparty na amplifikacji genu i ilościowym PCR. Do biomarkerów oznaczanych w moczu uzyskanym po masażu gruczołu zalicza się również kodowany przez gen *DD3* antygen PCA3. Stosunek PCA3mRNA do PSAmRNA i skala punktowa na nim oparta (PCA3 score) cechuje się wyższą niż dla PSA swoistością diagnostyczną.

Jednak można przypuszczać, że jeszcze przez dłuższy czas markerem z wyboru dla raka prostaty pozostanie PSA i fPSA, a postęp w badaniach przesiewowych będzie dotyczył głównie wyboru grup wiekowych w których celem jest ich prowadzenie oraz opracowywania coraz bardziej precyzyjnych rekomendacji.

Diagnostyka onkologiczna w podstawowej opiece zdrowotnej — możliwości i ograniczenia

D. Kurpas, U. Grata-Borkowska

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Celem wykładu jest przedstawienie możliwości profilaktyki oraz wczesnego wykrywania chorób nowotworowych przez lekarzy rodzinnych/ podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Lekarz rodzinny/POZ ma szeroki zakres kompetencji i obejmuje swoją opieką całość problemów zdrowotnych pacjenta. Ma możliwość szybkiej identyfikacji czynników ryzyka rozwoju danego nowotworu w podległej mu populacji. Przez promowanie zdrowego stylu życia może w istotny sposób zmniejszyć ryzyko rozwoju m.in. choroby nowotworowej u pacjenta. Lekarz rodzinny/POZ powinien również informować o możliwości wykonania badań profilaktycznych. Z punktu widzenia lekarza rodzinnego/POZ, bardzo ważne jest zebranie wywiadu odnośnie pierwszych symptomów

choroby nowotworowej, co umożliwia wdrożenie szybkiej diagnostyki.

Ze względu na różnorodność i niską specyficzność pierwszych objawów choroby nowotworowej każdy lekarz rodziny/POZ powinien wiedzieć o tzw. symptomach czerwonej flagi, takich jak: niewyjaśniona utrata masy ciała, stała gorączka lub stany podgorączkowe, niewyjaśniona duszność, zmiana częstości i charakteru wypróżnień (stolec z krwią, smolisty stolec, biegunka lub zaparcia), zmiany zachowania, uczucie pełności po zjedzeniu posiłku. Do innych, niepokojących symptomów należą również: niewyjaśnione bóle kości i stawów, przewlekłe zmęczenie, nudności i wymioty, nawracające infekcje, utrata apetytu, przewlekłe bóle głowy. Objawy te powinny szczególnie zaniepokoić lekarza rodzinnego/POZ, jeżeli trwają ponad dwa tygodnie.

Medycyna rodzinna ze względu na ciągłość i wszechstronność opieki umożliwia identyfikację czynników ryzyka rozwoju choroby nowotworowej w danej rodzinie i społeczności objętej opieką lekarza rodzinnego/POZ, co sprzyja zapobieganiu i wczesnej diagnostyce nowotworów, zwiększając tym samym wyleczalność danej choroby i szanse na przeżycie.

Ból nowotworowy z komponentem neuropatycznym

A. Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Oddział Medycyny Paliatywnej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM, Centralny Szpital Weteranów w Łodzi, Oddział Medycyny Paliatywnej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Około 80% pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową doznaje bólu, z tego u 36–51% chorych ból przebiega z komponentem neuropatycznym. Etiologia bólu neuropatycznego u pacjentów z chorobą nowotworową jest zróżnicowana. Jego przyczyną może być bezpośrednio uszkodzenie tkanki nerwowej na skutek naciekania, ucisku przez guz z następowym uszkodzeniem pni, splotów i korzeni nerwowych. Ból neuropatyczny u pacjenta chorego na nowotwór może być skutkiem jatrogennego uszkodzenia układu nerwowego: powikłanie leczenia chirurgicznego, radioterapii (neuropatie, plexsopatie, mielopatie) lub chemioterapii (neuropatia obwodowa). Do innych przyczyn należą zespoły paraneoplastyczne (np. drobnokomórkowy rak płuca) oraz schorzenia towarzyszące chorobie nowotworowej, jak neuropatia popółpaścowa czy bolesna neuropatia cukrzycowa. Ból neuropatyczny to ból trudny do leczenia. Dodatkowo pacjenci dość często doświadczają

działań niepożądanych lub źle tolerują leki stosowane w bólu neuropatycznym. W przypadku ucisku nerwu przez guz, skuteczne są niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz sterydy. Leki te działają poprzez zmniejszenie obrzęku guza i w następstwie złagodzenie ucisku. Gdy uszkodzenie neuronu jest nieodwracalne zastosowanie znajdują poniższe leki stosowane w mono- lub politerapii, są to: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe, opioidy, leki działające miejscowo (lignokaina, kapsaicyna), antagoniści NMDA (ketamina).

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (amitryptylina) — w badaniach wykazano skuteczność u części pacjentów z bólem nienowotworowym. Brak dowodów dotyczących skuteczności amitryptyliny dodanej do opioidów w leczeniu bólu nowotworowego.

Leki przeciwdrgawkowe, a spośród nich ligandy $\alpha 2$ - δ kanałów wapniowych; gabapentyna i pregabalina są lekami pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego (IASP 2008). Leki te posiadają refundację w bólu nowotworowym z komponentem neuropatycznym. Działają przez hamowanie uwalniania neurotransmiterów, rzadko wchodzi w interakcje z innymi lekami. Leczenie gabapentyną należy zaczynać od dawki 100–300 mg/noc i zwiększać codziennie, do dawki skutecznej lub do wystąpienia działań niepożądanych, maksymalna dawka to 3600 mg na dobę. Lek stosuje się w trzech dawkach podzielonych. U pacjentów z niewydolnością nerek dawki leku powinny być zredukowane. Pregabalina posiada wyższą biodostępność (ok. 90%) i szybsze działanie od gabapentyny. Terapię tym lekiem rozpoczyna się od dawki 2×75 mg, przez 7 dni, jeśli efekt leczenia nie jest zadowalający dawkę leku można zwiększyć do 2×150 mg (maksymalnie 600 mg/d.); w niewydolności nerek stosuje się dawki niższe. Karbamazepina, choć ma refundację w leczeniu bólu nowotworowego, to jednak z powodu objawów niepożądanych oraz licznych interakcji jest rzadko stosowana.

Opioidowe leki przeciwbólowe są lekami z wyboru. Najczęściej stosowane są morfina i oksykodon. Metadon, choć nie jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu bólu nowotworowego, znalazł swoje miejsce w bólu opornym na leczenie. W niskich dawkach jest obecnie coraz częściej stosowany jako lek dodatkowy. Spośród form transdermalnych buprenorfina wydaje się być lekiem o skuteczności porównywalnej z lekami doustnymi, natomiast brak jest dowodów na temat skuteczności plastrów z fentanylem w bólu o patomechanizmie neuropatycznym.

Zgodnie z obecnymi wytycznymi (EAPC, Cochrane) w leczeniu bólu nowotworowego z komponentem neuropatycznym zaleca się leczenie skojarzone adiuwantów (najczęściej gabapentyna lub pregabaliny) z opioidem. Taki połączenie wymaga ostrożnego wymiarczkowania dawek obu leków.

Interakcje leków stosowanych w terapii bólu

A. Kotlińska-Lemieszek

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

Podstawą dobrego leczenia bólu u pacjentów z chorobą nowotworową jest wybór właściwych leków (przeciwbólowych i wspomagających) zastosowanych od najmniejszych dawek, z uważnym, stopniowym ich zwiększaniem pod kontrolą efektu (miareczkowanie dawki). Celem jest uśmierzenie bólu, przy zachowaniu dobrej tolerancji (bezpieczeństwa) leczenia. Wszystkie leki przeciwbólowe, nieopiodowe, opiodowe i koanalgetyki cechuje wysokie ryzyko działań niepożądanych i interakcji lekowych, zarówno pomiędzy analgetykami, jak i lekami stosowanymi w terapii przeciwnowotworowej i w leczeniu innych chorób współistniejących.

Do najważniejszych interakcji niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) należą: nasilony efekt antykoagulantów, zwiększone ryzyko owrzodzeń i krwawień z żołądka u chorych leczonych NLPZ łącznie z lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny, nasilone ryzyko działań niepożądanych terapii steroidowej, np. owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, obrzęków, nadciśnienia tętniczego, nasiloną nefrotoksyczność w przypadku stosowania łącznie z bisfosfonianami, cyklosporyną, antybiotykami aminoglikozydowymi i cytostatykami o działaniu nefrotoksycznym, zmniejszony efekt leków hipotensyjnych i diuretyków.

Najważniejsze interakcje leków opiodowych obejmują: nasilone działanie — ryzyko depresji oddechowej u chorych leczonych opiodem w skojarzeniu z innym lekiem o działaniu depresyjnym na OUN (np. midazolamem, dodatkowym opiodem podawanym na żądanie), zmniejszenie/zniesienie efektu przeciwbólowego opiodów — po jednoczesnym zastosowaniu opiodu o działaniu agonistyczno-antagonistycznym lub antagonistycznym na receptory opiodowe (np. nalbufiny — leku stosowanego w Polsce rzadko, wyłącznie w bólu ostrym), powikłania neurotoksyczne, takie jak np. delirium, zespół serotoninowy lub drgawki — w przypadku stosowania opiodów łącznie z lekami o działaniu

serotoninowym, dopaminergicznym i antycholinergicznym (np. amitryptyliną lub selektywnymi inhibitorami wychwyty serotoniny, zwłaszcza starszej generacji), nasilenie lub zmniejszenie efektu opiodów w następstwie zmiany Metabolizmu po zastosowaniu inhibitorów lub induktorów enzymów cytochromu P450.

Dotyczy to przede wszystkim leków metabolizowanych przy udziale CYP3A4, CYP2B6 i CYP2D6. Cytochrom 3A4 odgrywa ważną rolę w metabolizmie oksykodonu i fentanylu; CYP3A4 i CYP2B6- metadonu. Zastosowanie inhibitorów tych enzymów (np. klarytromycyny, ciprofloksacyny, flukonazolu) spowoduje zwolnienie metabolizmu tych leków i ich nasilone działanie. Odwrotny efekt (osłabienie analgezji) spowoduje dodanie induktora enzymów cytochromu P450 (np. karbamazepiny, okskarbazepiny, fenobarbitalu, rifampicyny, preparatów dziurawca). Efekt inhibitora enzymu metabolizującego następuje natychmiast (objawy występują w krótkim czasie po dodaniu inhibitora), efekt indukcji rozwija się powoli, w okresie 1–2 tygodni, po którym obserwuje się pogorszenie kontroli bólu. W odróżnieniu, do wyżej wymienionych opiodów 3. stopnia drabiny analgetycznej (które są aktywnymi lekami przekształcanymi do nieaktywnych metabolitów), kodeina i tramadol są przekształcane w procesie metabolizmu do aktywnych pochodnych przy udziale CYP2D6. Inhibicja tego enzymu (np. poprzez dodanie jednego z leków antypsychotycznych) spowoduje pogorszenie efektu przeciwbólowego tych leków. Opioidy, które są metabolizowane głównie na drodze glukuronidacji (morfina, buprenorfina) podlegają interakcjom farmakokinetycznym w małym stopniu.

W czasie prezentacji zostaną przedstawione najważniejsze interakcje leków przeciwbólowych (z podaniem przykładów pacjentów), które mogą wpływać na pogorszenie efektu leczenia przeciwbólowego lub ryzyko poważnych reakcji niepożądanych, z uwzględnieniem potencjalnych interakcji z lekami przeciwnowotworowymi. Zostaną wskazane leki stosowane w terapii bólu i leczeniu objawowym u pacjentów z chorobą nowotworową, z którymi wiąże się największe ryzyko interakcji lekowych i sposoby unikania tych niekorzystnych następstw w terapii bólu.