

# ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

[www.opk.viamedica.pl](http://www.opk.viamedica.pl)

## Redaktor Naczelny/Editor-in-Chief

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

## Zastępcy Redaktora Naczelnego/Deputy Editors

dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki  
prof. nadzw. dr hab. med. Piotr Potemski  
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

## Redaktor działu „Onkologia na świecie”/ /Section Editor of „Oncology around the world”

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki

## Przewodniczący Rady Naukowej/Scientific Board President

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki

## Rada Naukowa/Scientific Board

prof. dr hab. med. Witold Bartnik  
prof. Tomasz M. Beer (Portland, Stany Zjednoczone)  
dr hab. med. Renata Duchnowska  
dr med. Beata Jagielska  
dr med. Jerzy Jarosz  
prof. dr hab. med. Jacek Jassem  
prof. dr hab. med. Arkadiusz Jezierski

## Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

**Onkologia w Praktyce Klinicznej** (ISSN 1734–3542) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk  
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60  
e-mail: [redakcja@viamedica.pl](mailto:redakcja@viamedica.pl),  
<http://www.viamedica.pl>, [waw.viamedica.pl](http://waw.viamedica.pl)

### Adres Redakcji:

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
Tel.: (22) 546 21 69  
e-mail: [sekretariat4@coi.waw.pl](mailto:sekretariat4@coi.waw.pl)

**Prenumerata:** W roku 2015 cena prenumeraty (6 numerów) dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną, 125 zł za prenumeratę papierową oraz 155 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną, 250 zł za prenumeratę papierową oraz 310 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru ([sprzedaz@viamedica.pl](mailto:sprzedaz@viamedica.pl)) w cenie: dla odbiorców indywidualnych — 20 zł za wersję elektroniczną oraz 25 zł za wersję papierową, a dla instytucji — 40 zł za wersję elektroniczną oraz 50 zł za wersję papierową. Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA oddz. Gdańsk 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150  
Zamówienia drogą elektroniczną: [www.opk.viamedica.pl](http://www.opk.viamedica.pl)

**Reklamy:** należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (058) 326 78 20; [dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl)

### Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ściągane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

Czasopismo indeksowane w Index Copernicus (3,96),

Ulrich's Periodicals Directory i CAS.

Za prenumeratę czasopisma Onkologia w Praktyce Klinicznej przysługuje 5 pkt edukacyjnych\*  
Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego przyznawana za umieszczoną publikację naukową: 6 pkt

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk>

\*na podstawie rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów (Dz.U. 04.231.2326 z dnia 22 października 2004 r.)

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki  
prof. dr hab. med. Jan Kornafel  
prof. dr hab. med. Jan Kulpa  
prof. dr hab. med. Radzisław Kordek  
dr hab. med. Maria Litwiniuk  
dr med. Aleksandra Łacko  
prof. Ruggero De Maria (Rzym, Włochy)  
dr hab. med. Radosław Mądry  
dr med. Janusz Meder  
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki  
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski  
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak  
prof. dr hab. med. Tadeusz Robak  
prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski  
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski  
dr hab. med. Ewa Sierko  
dr Ryszard Szydło (Londyn, Wielka Brytania)  
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki  
prof. dr hab. med. Jan Walewski  
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha  
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz  
prof. Christoph Zielinski (Wiedeń, Austria)

## Redaktor Prowadzący/Managing Editor

Olga Hollek-Roszak

## Opinions presented in the articles do not necessarily represent the opinions of the Editors

**Onkologia w Praktyce Klinicznej** (ISSN 1734–3542) is published six times a year by VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland  
Tel.: (+48 58) 320 94 94, fax: (+48 58) 320 94 60  
e-mail: [redakcja@viamedica.pl](mailto:redakcja@viamedica.pl),  
<http://www.viamedica.pl>, [waw.viamedica.pl](http://waw.viamedica.pl)

### Editorial Address:

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
Tel.: (+48 22) 546 21 69  
e-mail: [sekretariat4@coi.waw.pl](mailto:sekretariat4@coi.waw.pl)

**Subscription Rates:** In 2015 the subscription price (for 6 issues) for individuals from Poland is 75 PLN for the electronic subscription, 125 PLN for the paper subscription and 155 PLN for both paper and electronic subscription. For institutions from Poland the price is 150 PLN for the electronic subscription, 250 PLN for the paper subscription and 310 PLN for both paper and electronic subscription. There is a possibility to order a single issue in the following prices: for individuals from Poland — 20 PLN for the electronic version and 25 PLN for the paper version, for institutions from Poland — 40 PLN for the electronic version and 50 PLN for the paper version. The above prices are inclusive of regular postage costs. Payment should be made to: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Fortis Bank Polska SA, Gdańsk, Poland, Acc.: 15 1600 1303 0004 1007 1035 9021; SWIFT: PPABPLPK  
Single issues, subscriptions orders and requests for sample copies should be sent to e-mail: [prenumerata@viamedica.pl](mailto:prenumerata@viamedica.pl)  
Electronic orders option available at: [www.opk.viamedica.pl](http://www.opk.viamedica.pl)

**Advertising:** For details on media opportunities within this journal please contact the advertising sales department, ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland, tel.: (+48 58) 326 78 20; e-mail: [dsk@viamedica.pl](mailto:dsk@viamedica.pl)

### The Editors accept no responsibility for the advertisement contents.

All rights reserved, including translation into foreign languages. No part of this periodical, either text or illustration, may be used in any form whatsoever. It is particularly forbidden for any part of this material to be copied or translated into a mechanical or electronic language and also to be recorded in whatever form, stored in any kind of retrieval system or transmitted, whether in an electronic or mechanical form or with the aid of photocopying, microfilm, recording, scanning or in any other form, without the prior written permission of the publisher. The rights of the publisher are protected by national copyright laws and by international conventions, and their violation will be punishable by penal sanctions.

Legal note: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

Indexed in Index Copernicus (3.96), Ulrich's Periodicals Directory and CAS.



# **XVIII Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej**

**Gdańsk  
27–29 sierpnia 2015 roku**

**Streszczenia**



# ONKOLOGIA

## W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

---

[www.opk.viamedica.pl](http://www.opk.viamedica.pl)

2015, tom 11, suplement D

### Spis treści

Doniesienia naukowe ustne.....	D1
Doniesienia naukowe plakatowe.....	D6
Opisy przypadków ustne .....	D15
Opisy przypadków plakatowe.....	D30
Indeks Autorów .....	D58



## 01

## Wieloośrodkowe wyniki leczenia wemurafenibem chorych na zaawansowane czerniaki z obecnością mutacji BRAF V600 w ramach programu lekowego

Joanna Stępnia<sup>1</sup>, Katarzyna Kozak<sup>1</sup>, Tomasz Świtaj<sup>1</sup>, Marek Ziobro<sup>1</sup>, Ewa Kalinka-Warzocha<sup>2</sup>, Marek Wojtukiewicz<sup>3</sup>, Małgorzata Mroczek<sup>2</sup>, Piotr Skali<sup>3</sup>, Beata Jagielska<sup>1</sup>, Elżbieta Nowara<sup>1</sup>, Sławomir Falkowski<sup>1</sup>, Hanna Kosęła-Paterczyk<sup>1</sup>, Anna Klimczak<sup>1</sup>, Milena Szacht<sup>1</sup>, Iwona Ługowska<sup>1</sup>, Piotr Rutkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie

<sup>2</sup>Regionalny Ośrodek Onkologiczny w Łodzi

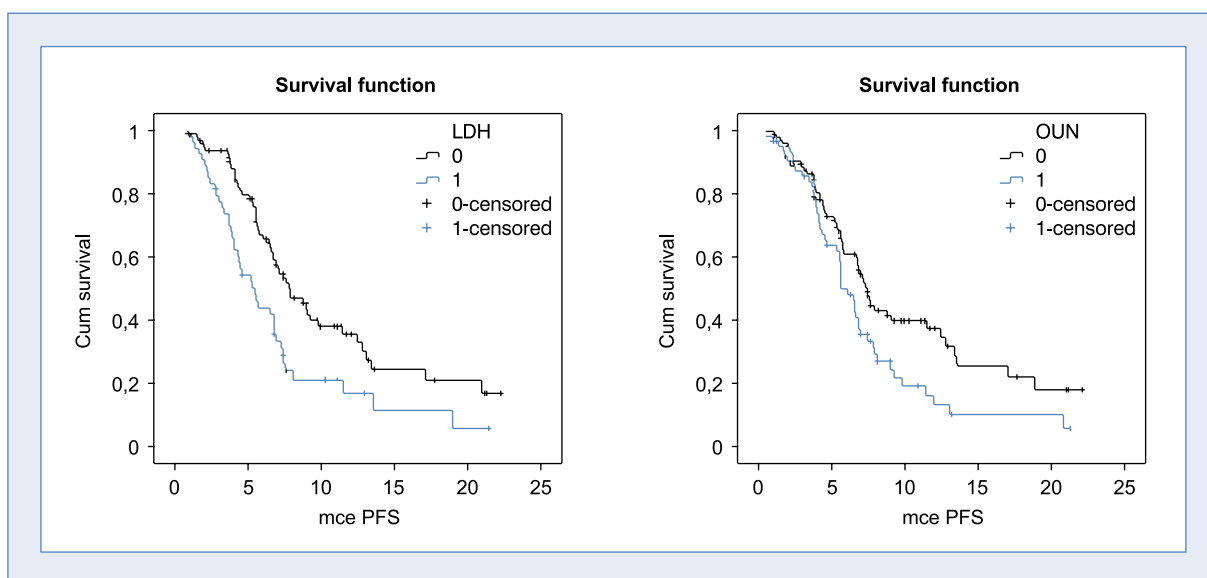
<sup>3</sup>Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Curie-Skłodowskiej, Białystok

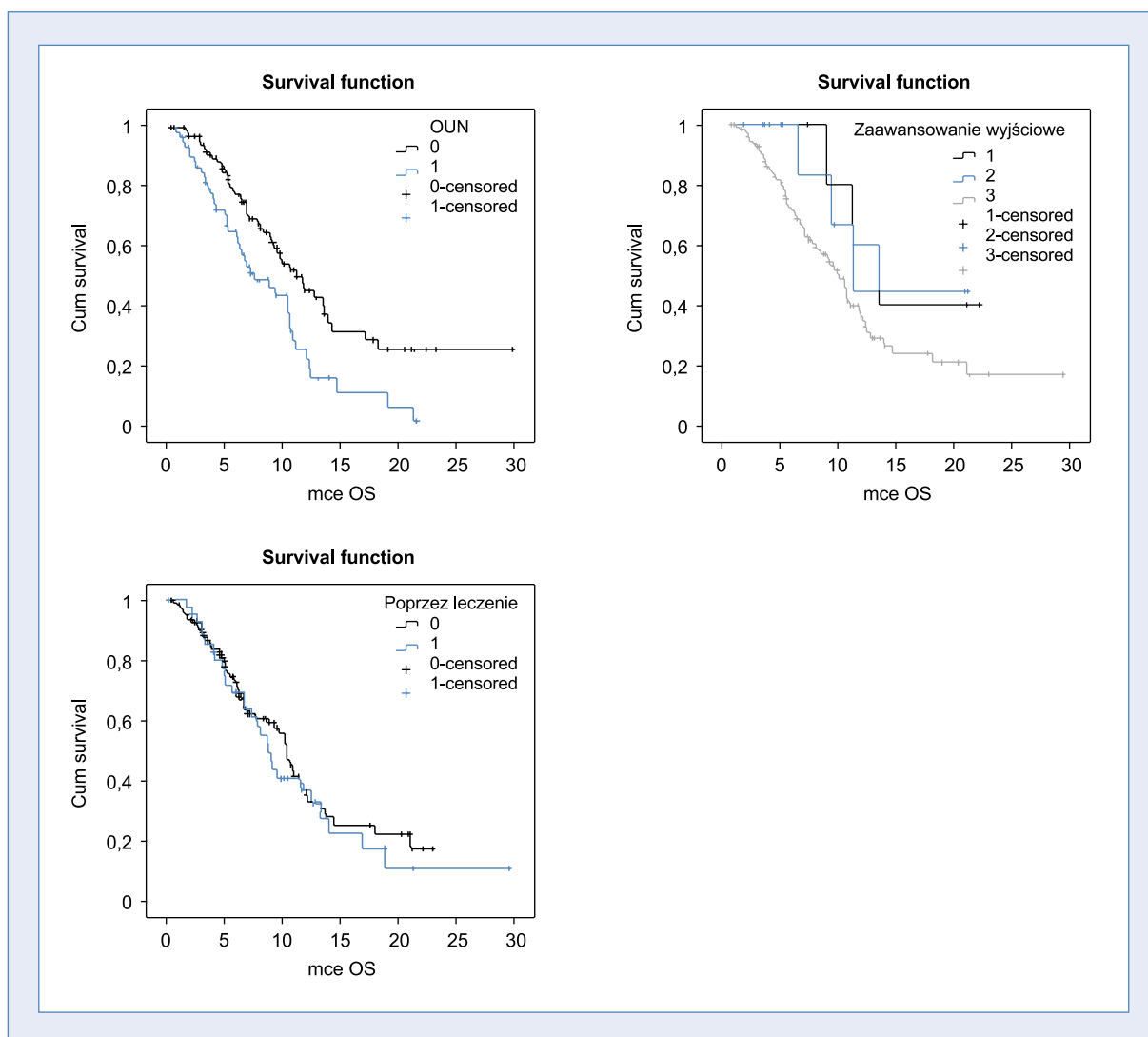
**Wstęp.** W prowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów BRAF stanowi istotny postęp w terapii zaawansowanych czerniaków, w Polsce od 2013 roku w ramach programu lekowego z tej grupy leków dostępny jest wemurafenib.

**Materiał i metody.** Analizie poddano grupę 171 chorych na nieresekcyjne/przerzutowe czerniaki z potwierdzoną obecnością mutacji *BRAF* V600 leczonych wemurafenibem w ramach programu lekowego w 4 ośrodkach onkologicznych w Polsce w latach 2013–2015. Wemurafenib zastosowano w I linii terapii u 74% chorych ( $n = 128$ ), przeważał wyjściowy stopień zaawansowania M1c ( $> 70\%$ ), 66 (39%) chorych było wyjściowo w stopniu sprawności 0 wg ECOG, a 105 (61%) — ECOG 1, 65 (38%) chorych włączono do leczenia wemurafenibem ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu. 88 chorych zmarło w czasie obserwacji, a 63 chorych jest nadal leczonych wemurafenibem.

**Wyniki.** Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 6,7 miesiąca, a odsetek 12-miesięcznych PFS 27%. Z poprawą PFS związany był lepszy wyjściowy stan sprawności ( $p = 0,001$ ); roczne PFS dla ECOG 0 vs. 1 — odpowiednio 37% vs. 19%, prawidłowo wyjściowo aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH;  $p = 0,002$ ), brak przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN,  $p = 0,01$ ), i stopień zaawansowania M1a ( $p = 0,04$ ). Dłuższe PFS obserwowano w ośrodku leczącym większą liczbę chorych. Mediana przeżyć całkowitych (OS) wyniosła 11 miesięcy, odsetek 18-miesięcznych przeżyć 23%. Na dłuższe OS miały wpływ lepszy stan wyjściowy stan sprawności (18-miesięczne OS dla ECOG 0 vs. 1, odpowiednio, 37% vs. 15%,  $p = 0,003$ ), prawidłowa aktywność LDH ( $p = 0,002$ ), brak przerzutów do OUN ( $p = 0,001$ , 18-miesięczne przeżycia 30% vs. 0%); stopień zaawansowania M1a ( $p = 0,05$ ). Nie stwierdzono różnic w OS w zależności od faktu wcześniejszego leczenia systemowego. U 32 chorych (19%) obserwowano objawy uboczne w 3–4 stopniu toksyczności, najczęstsze zdarzenia niepożądane dotyczyły objawów skórnych terapii, u większości chorych uzyskano ustąpienie objawów ubocznych po czasowym odstawieniu terapii lub zmniejszeniu dawki wemurafenibu. Jedynie 2 chorych zakończyło terapię z powodu nietolerancji wemurafenibu.

**Wnioski.** Analiza potwierdziła skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wemurafenibem w ramach rutynowej praktyki klinicznej w heterogenicznej grupie zaawansowanych czerniaków z obecnością mutacji *BRAF*. Obecne przeżycia chorych w grupie przerzutowych czerniaków z mutacją *BRAF* przekraczają istotnie OS obserwowane w grupach historycznych w tej populacji chorych.





## 02

## Wpływ polimorfizmu -2166 C > T genu *STMN1* na skuteczność leczenia taksoidami w II linii chemioterapii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Tomasz Powrózek<sup>1</sup>, Radosław Mlak<sup>2</sup>, Paweł Krawczyk<sup>1</sup>, Sylwia Bartoń<sup>1</sup>, Marcin Nicosi<sup>1</sup>, Beata Biernacka<sup>1</sup>, Teresa Małecka-Massalska<sup>2</sup>, Janusz Milanowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Wstęp.** Chemioterapia II-linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z udziałem takoidów lub pemetreksedu pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź na leczenie tylko u około 5–8% chorych. Odpowiedź jest zwykle krótkotrwała (najwyżej kilka miesięcy). Ostatnie badania dowiodły, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) w genach kodujących białka regulujące dynamikę mikrotubul mogą być przydatne w przewidywaniu efektów leczenia taksoidami u chorych na nowotwory. *STMN1* koduje białko statminę 1, która odgrywa rolę w podziale i proliferacji komórek, poprzez regulację procesu depolaryzacji mikrotubul, co może być związane z odpowiedzią na leczenie taksoidami.

**Materiały i metody.** W celu udowodnienia powyższych hipotez oceniono polimorfizm -2166T > C genu *STMN1* za pomocą analizy krzywych topnienia wysokiej rozdzielczości (HRM-PCR) w DNA wyizolowanym z leukocytów krwi obwodowej od 54 chorych na zaawansowanego NDRP leczonych w II-linii monoterapią za pomocą docetakselu lub paklitakselu.



**Wyniki.** Chorzy z genotypem TT *STMN1* wykazywali istotnie dłuższy czas wolny od progresji choroby, a ryzyko wystąpienia wczesnej progresji po II-linii chemioterapii było istotnie mniejsze w porównaniu do nosicieli innych genotypów *STMN1* (mediana PFS: 7 i 2 miesiące;  $p = 0,0154$ ; HR = 0,371; 95% CI: 0,184–0,743). Wczesna progresja choroby w trakcie II-linii leczenia taksoidami była istotnie częstsza u chorych z genotypem CC *STMN1* w porównaniu do nosicieli allele T (mediana PFS: 2 i 4 miesiące;  $p = 0,0385$ ; HR = 1,776; 95% CI: 0,905–3,445). Chorzy leczeni za pomocą paklitakselu odnieśli większą korzyść z chemioterapii II-linii, a mediana ich czasu wolnego od progresji była istotnie dłuższa w porównaniu do chorych leczonych docetaksem (mediana PFS: 3 i 2 miesiące;  $p = 0,0140$ ; HR = 2,167; 95% CI: 1,155–4,068). Różnica w odpowiedzi na leczenie nie była związana z rozkładem genotypów *STMN1* ani czynnikami kliniczno-demograficznymi chorych w obu porównywanych grupach ( $p > 0,05$ ).

**Wnioski.** Ostatnie badania dowodzą, że wskaźniki przeżycia chorych otrzymujących chemioterapię II linii są lepsze niż u chorych leczonych jedynie objawowo. Dlatego uzasadnionym jest poszukiwanie molekularnych czynników pozwalających na kwalifikację chorych do terapii II-linii opartej na taksoidach, a badany polimorfizm *STMN1* może mieć znaczenie w kwalifikacji chorych na NDRP do takiego leczenia.

## 03

### Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w trakcie lub po leczeniu pierwszej linii R-CHOP u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

**Joanna Romejko-Jarosińska, Michał Osowiecki, Beata Ostrowska, Martyna Kotarska, Marcin Szymański, Łukasz Targoński, Anna Borawska, Katarzyna Domańska-Czyż, Agnieszka Druzd-Sitek, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Lidia Popławska, Jan Walewski**

Centrum Onkologii — Instytut im Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

Wtórne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu nowotworów układu chłonnego jest niekorzystnym czynnikiem dla całkowitego przeżycia. Przeprowadziliśmy retrospektywną analizę częstości wtórnego zajęcia OUN w trakcie terapii 1 linii lub po jej zakończeniu u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Do badania włączyliśmy 361 chorych na DLBCL w wieku 17–91 lat (mediana 66 lat), którzy w latach 2006–2011 otrzymali jako pierwsze leczenie R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicynę, winkrystynę i prednizon) podawane, co 21 dni. Profilaktykę zajęcia OUN jako podanie metotreksatu 15 mg dokanałowo zastosowano u chorych z pierwotną lokalizacją w jądrze, nosogardle, oczodole i OUN. Wtórne zajęcie OUN potwierdzono u 18 (4,9%) z 361 chorych, stanowiło to 24,6% (18/73) chorych, u których stwierdzono nawrót chłoniaka. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia R-CHOP do nawrotu w OUN wyniosła 10 miesięcy (zakres: 3–33). Częstość zajęcia OUN w pierwszym roku leczenia wyniosła 3,9% [95% CI (1,8%, 5,8%)]. Mediana całkowitego przeżycia od rozpoznania zajęcia OUN wyniosła 3 miesiące (zakres: 3–79). Stopień zaawansowania III/IV, IPI 4, lokalizacja chłoniaka w piersi, zajęcie co najmniej dwóch narządów pozawzrostkowych, oraz obecność niekorzystnej lokalizacji wyodrębnionej NCCN-IPI związana była ze zwiększoną częstością zajęcia OUN. U 3 pacjentów, u których stosowano profilaktycznie metotreksat dokanałowo, stwierdzono nawrót w OUN, ale nie dotyczyło to lokalizacji w jądrze. Wtórne zajęcie OUN w przebiegu lub po leczeniu 1 linii RCHOP dotyczy mniej niż 5 % chorych, ale stanowi częstą lokalizację przy nawrocie choroby. Znaczne zaawansowanie, obecność wielu niekorzystnych czynników IPI, zajęcie dwóch narządów pozawzrostkowych zwiększa ryzyko zajęcia OUN po pierwszym leczeniu DLBCL. Profilaktyka OUN wydaje się być skuteczna u chorych z pierwotną lokalizacją w jądrze.

## 04

### Czy zwiększone stężenie w osoczu tripletu aminokwasów — homocysteina–cysteinyloglicyna–cysteina — może wyprzedzać wystąpienie zakrzepicy u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych chemioterapii?

**Magdalena Kędzierska<sup>1</sup>, Urszula Czernek<sup>1</sup>, Ewa Forma<sup>2</sup>, Magdalena Bryś<sup>2</sup>, Monika Wyszczelska-Rokiel<sup>3</sup>, Rafał Głowacki<sup>3</sup>, Katarzyna Wójcik-Krowiranda<sup>4</sup>, Andrzej Bieńkiewicz<sup>4</sup>, Darek Nejc<sup>5</sup>, Janusz Piekarski<sup>5</sup>, Piotr Potemski<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Szpital im. M. Kopernika w Łodzi

<sup>2</sup>Katedra Cytobiochemii Uniwersytetu Łódzkiego

<sup>3</sup>Katedra Chemii Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego

<sup>4</sup>Oddział Ginekologii Onkologicznej — Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>5</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**Wstęp.** Homocysteina (HCYS), cysteina (CYS) i Cysteinyloglicyna (CYS-GLY) to najważniejsze niskocząsteczkowe związki tiolowe, które pełnią kluczową rolę w procesie hemostazy. Zwiększone stężenia HCYS ( $> 15 \mu\text{mol/l}$ ) i CYS ( $> 40 \mu\text{mol/l}$ ) w osoczu sprzyjają powstawaniu bardzo reaktywnych disulfidów [HCYS-S-S-HCYS, HCYS-S-S-CYS, CYS-S-S-CYS], których nadmiar nasila stres oksydacyjny sprzyjający wystąpieniu hiperaktywacji płytek krwi w obecności fizjologicznych agonistów agregacji płytek krwi takich jak: ADP, kolagen, tromboksan. W guzie nowotworowego stężenia zwłaszcza ADP i kolagenu są zwielokrotnione i zależą od wielkości i dynamiki wzrostu guza. W kilku badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że istnieje związek między podwyższonym stężeniem HCY, CYS i CYS-GLY w osoczu krwi a występowaniem zjawiska hiperagregacji płytek krwi i zwiększonej polimeryzacji fibrynogeny charakterystycznych dla stanów zakrzepowo-zatorowych.

**Cel pracy.** Celem pracy było zbadanie stężeń CYS, HCY i CYS-GLY u chorych na raka jajnika, piersi, jelita grubego i trzonu macicy podczas stosowania chemioterapii. W kolejnym etapie badania wyselekcjonowano i scharakteryzowano szczegółowo grupę chorych, u których stężenia badanych markerów były najwyższe lub wystąpiły epizody zakrzepicy.

**Materiał i metody.** Materiał badawczy stanowiły łącznie 81 próbek osocza krwi wyizolowane przed każdym cyklem chemioterapii ze świeżo pobranej krwi obwodowej od chorych z rozpoznaniem raka jajnika ( $n = 28$ ), raka piersi ( $n = 18$ ), raka jelita grubego ( $n = 19$ ), raka trzonu macicy ( $n = 16$ ). Badania przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetyki (RNN/112/13/KE). Pomiar stężeń osoczowych tioli wykonany został w Zakładzie Chemii Środowiska Wydziału Fizyki i Chemii UŁ z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej. Do drugiego etapu badania włączono chorych, u których stężenie HCY było wyższe lub równe  $15 \mu\text{mol/l}$ , a CYS wyższe lub równe  $40 \mu\text{mol/l}$ . Grupę tę stanowiło 15 chorych na raka jajnika, 8 chorych na raka jelita grubego, 12 chorych na raka trzonu macicy i 6 chorych na raka piersi. Do porównań między grupami użyto testu U Manna-Whitneya.

**Wyniki.** W badanych grupach zaobserwowano istotnie większe stężenie HCY-CYS u chorych na raka jajnika, trzonu macicy i rakiem jelita grubego w porównaniu do chorych na raka piersi ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ) po 9 tygodniach stosowania leczenia systemowego. W grupie chorych na raka jajnika stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia wszystkich trzech tioli ( $p < 0,05$ ) po 3 cyklach chemioterapii w porównaniu do stężenia tych parametrów przed leczeniem. Ponadto stwierdzono wystąpienie 2 epizodów zakrzepicy kończyn dolnych których wynikiem było czasowe przerwanie stosowania chemioterapii (chory na raka jelita i chora na raka jajnika).

**Omówienie.** Zaburzenia procesu hemostazy u chorych na nowotwory otrzymujących chemioterapię mają charakter wieloczynnikowy. Na podstawie przeprowadzonych pilotażowych badań można przypuszczać, że zwiększenie stężenia HCY-CYS może wyprzedzać wystąpienie stanów zakrzepowo-zatorowych szczególnie u chorych na raka jajnika i raka trzonu macicy. U chorych na raka jajnika obserwowany jest wzrost stężenia wszystkich trzech niskocząsteczkowych tioli. Dobra powtarzalność metody, niskie koszty i mała ilość osocza do wykonania oznaczeń sprawiają, że wskazane jest zbadanie związku pomiędzy zmianami stężenia HCY-CYS a standardowymi parametrami układu krzepnięcia

## 05

### Wpływ polimorfizmów promotora genu *RRM1* na skuteczność chemioterapii I linii opartej na gemcytabinie u chorych na zaawansowanego NDRP

Radosław Mlak<sup>1, 2</sup>, Paweł Krawczyk<sup>2</sup>, Marzanna Ciesielka<sup>3</sup>, Piotr Koziół<sup>3</sup>, Iwona Homa<sup>2</sup>, Tomasz Powrózek<sup>2</sup>, Janusz Milanowski<sup>2</sup>, Teresa Małecka-Massalska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka — Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii — Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Medycyny Sądowej — Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Wstęp.** Chorzy na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), którzy w I linii nie kwalifikują się do leczenia za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych (EGFR lub ALK) mogą otrzymać standardową chemioterapię (połączenie związków platyny i leku 3 generacji, np. gemcytabiny). Jednak korzyść z tego typu leczenia odnosi mniej niż połowa chorych. Gemcytabina jest analogiem pirymidyny (deoksycytyny), antymetabolitem o działaniu przeciwnowotworowym.

Gemcytabina jest wbudowywana w strukturę DNA zamiast deoksycytyny, co skutkuje zaburzeniami jego syntezy i replikacji, a w konsekwencji prowadzi do apoptozy komórki.

Wysoka aktywność enzymu *RRM1* (*ribonucleotide reductase M1*, reduktaza rybonukleotydomowa M1) może prowadzić do intensywnego syntetyzowania prawidłowej deoksycytyny, co z kolei powoduje konkurencyjne wypieranie gemcytabiny i tym samym zmniejszenie skuteczności tego cytostatyku. Celem pracy było określenie związku pomiędzy polimorfizmami pojedynczych nukleotydów (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) zlokalizowanymi w promotorze genu *RRM1* ( $-37C > A$ ,  $-524C > T$ ), a skutecznością chemioterapii I linii opartej na związkach platyny i gemcytabinie u chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP.

**Materiał i metody.** Grupa badana obejmowała 91 chorych leczonych w I linii schematem cisplatyna/gemcytabina. Do izolacji DNA z leukocytów krwi obwodowej użyto zestawu DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Kanada). Analiza SNPs genu *RRM1* była prowadzona za pomocą techniki minisekwencjonowania (ABI PRISM SNaPshot® Multiplex — Life Technologies, USA).

**Wyniki.** Mediana wieku w grupie badanej wynosiła 63 lata. 67% chorych stanowili mężczyźni. Chorzy w stopniu sprawności PS  $< 1$  stanowili 69,2%. Wśród badanych było: 71,4% obecnych palaczy, 22% byłych palaczy oraz 5,5% osób niepalących. Chorzy w stadium zaawansowania IIIB i IV stanowili odpowiednio 30,8% oraz 69,2%. Dominowało rozpoznanie histopatologiczne raka gruczołowego (49,5%), a następnie kolejno: wielkomórkowego (18,7%), niesklasyfikowanego (16,5%) oraz płaskonabłonkowego (15,4%). Mediana liczby cykli chemioterapii wynosiła 4 i wahała się w zakresie od 2 do 6. Mediany czasu wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia cał-

kowitego (OS) w badanej grupie wynosiły odpowiednio 4 oraz 12 miesięcy. Odnotowano 54,9% kontroli choroby (częściowych remisji i stabilizacji choroby) oraz 45,1% chorych z progresją choroby.

Rozkłady wariantów SNPs w genie *RRM1* ( $-37C > A$ ,  $-524C > T$ ) nie zależały od czynników takich jak: płeć, wiek, typ histologiczny, stopień zaawansowania, stopień sprawności czy status palenia tytoniu. Genotypy AA, AC oraz CC genu *RRM1* ( $-37C > A$ ) występowały odpowiednio u 5,7%, 54,5% oraz 39,8% badanych chorych. Natomiast genotypy CC, CT i TT tego genu ( $-524C > T$ ) występowały odpowiednio u 7,7%, 52,7% oraz 39,6% badanych chorych.

Zarówno SNP  $-37C > A$ , jak i  $-524C > T$  genu *RRM1* nie wpływały w istotny sposób na odpowiedź na leczenie. Mediana PFS była istotnie dłuższa u nosicieli genotypu AA ( $-37C > A$ ) oraz CC ( $-524C > T$ ) genu *RRM1* w porównaniu do chorych z innymi wariantami polimorficznymi tego genu (dla SNPs  $-37C > A$  i  $-524C > T$  odpowiednio 10,5 vs. 3,5 miesięcy,  $p = 0,0437$ , HR = 2,17, 95% CI: 1,02–4,62 oraz 10,5 vs. 3,5 miesięcy,  $p = 0,0343$ , HR = 2,12, 95% CI: 1,06–4,27). Natomiast u nosicieli genotypu CC ( $-37C > A$ ) odnotowano znaczący wzrost ryzyka skrócenia OS w porównaniu do chorych z genotypami AA lub AC (9,5 vs. 18 miesięcy,  $p = 0,0193$ , HR = 2,13, 95% CI: 1,13–4,03).

**Omówienie.** Obecność rzadkich genotypów AA ( $-37C > A$ ) i CC ( $-524C > T$ ) genu *RRM1* jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym dla chemioterapii opartej na związkach platyny i gemcytabinie u chorych na NDRP.

## P1

## Predykcyjne znaczenie współwystępowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sunitynib w pierwszej linii leczenia rozlanego raka jasnokomórkowego nerki

Jakub Kucharz<sup>1</sup>, Paulina Dumnicka<sup>2</sup>, Marek Kuźniewski<sup>3</sup>, Beata Kuśnierz-Cabala<sup>2</sup>, Roman Herman<sup>4</sup>, Krzysztof Krzemieniecki<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Medycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

<sup>3</sup>Oddział Kliniczny Nefrologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

<sup>4</sup>Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

<sup>5</sup>Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

**Wstęp.** W praktyce klinicznej obserwuje się istotne różnice w toksyczności oraz skuteczności leczenia sunitynibem pacjentów z uogólnionym rakiem jasnokomórkowym nerki. Celem niniejszej pracy była ocena wczesnych klinicznych i laboratoryjnych markerów predykcyjnych dla czasu wolnego od progresji (PFS) u pacjentów otrzymujących sunitynib w pierwszej linii leczenia rozlanego raka jasnokomórkowego nerki (mRCC). Za markery aktywności leku, na podstawie wcześniejszych doniesień, uznano występowanie najczęstszych działań niepożądanych leku.

**Materiał i metody.** Do analizy włączono 28 chorych z mRCC w IV stopniu zaawansowania, z dobrym lub pośrednim rokowaniem według kryteriów MSKCC, leczonych w okresie 2008–2013 na Oddziale Klinicznym Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Rejestrowano dane demograficzne, informacje o wystąpieniu działań niepożądanych w trakcie pierwszego cyklu leczenia, dane dotyczące opóźnień w kolejnych cyklach oraz czasu do progresji. Działania niepożądane: nadciśnienie tętnicze, zespół ręka–stopa (HFS), mielosupresja oraz niedoczynność tarczycy oceniano w 43. dniu terapii w oparciu o wywiad, badanie fizykalne i badania laboratoryjne. PFS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia sunitynibem do stwierdzenia progresji w badaniach radiologicznych lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Sunitynib wyjściowo stosowany był u wszystkich chorych w standardowym schemacie dawkowania (50 mg/d. przez 28 dni, następnie 14 dni przerwy). Krzywe przeżycia wolnego od progresji wyznaczano metodą Kaplana-Meiera i porównywano testem log-rank. Predyktory PFS oceniano w regresji proporcjonalnego hazardu Coxa.

**Wyniki.** Do momentu zakończenia badania progresja wystąpiła u 21 chorych (75%). Mediana PFS wyniosła 11,2 miesiąca (25.–75. percentyl 5,6–29,4 miesiąca). PFS był istotnie dłuższy u pacjentów, u których w trakcie pierwszego cyklu leczenia stwierdzono wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego leku (mediana 17,6 vs. 5,6 miesiąca;  $p = 0,006$ ). Nadciśnienie tętnicze oraz HFS były istotnie związane z dłuższym PFS (odpowiednio: 29,3 vs. 6,0 miesiąca;  $p = 0,002$ ; nieosiągnięty vs. 9,8 miesiąca;  $p = 0,002$ ). Podobny trend obserwowano dla neutropenii (17,5 vs. 8,4 miesiąca;  $p = 0,055$ ). W regresji wielokrotnej Coxa nadciśnienie tętnicze było czynnikiem predykcyjnym dla PFS niezależnym od pozostałych ocenianych działań niepożądanych oraz od rokowania wg kryteriów MSKCC. Współwystępowanie dowolnych 2 lub 3 działań niepożądanych również okazało się istotnym predyktorem PFS, niezależnym od rokowania wg MSKCC.

**Omówienie.** Mimo niewielkiej liczebności badanej grupy chorych, przedstawione wyniki wskazują na znaczenie działań niepożądanych sunitynibu, takich jak nadciśnienie tętnicze oraz HFS, jako czynników predykcyjnych czasu wolnego od progresji u pacjentów leczonych z powodu mRCC. Ponadto warto zwrócić uwagę, iż współwystępowanie dwóch lub więcej działań niepożądanych jest związane z dłuższym PFS. Wnioski te przemawiają za utrzymywaniem adekwatnego dawkowania w przypadku możliwej do zaakceptowania toksyczności oraz prowadzenia intensywnego, wielopłaszczyznowego leczenia wspomagającego ukierunkowanego na działania niepożądane będące wynikiem stosowania sunitynibu. Konieczne są dalsze badania na większej grupie chorych, które potwierdzą powyższe zależności.

## P2

## Niestabilność mikrosatelitarna (MSI) jako czynnik prognostyczny i predykcyjny u chorych na raka jelita grubego

Joanna Huszno<sup>1</sup>, Ewa Zembala-Nożyńska<sup>2</sup>, Barbara Nikiel<sup>2</sup>, Dariusz Lange<sup>2</sup>, Zofia Kołosa<sup>3</sup>, Elżbieta Nowara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

<sup>2</sup>Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

<sup>3</sup>Zakład Epidemiologii i Śląski Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

**Wstęp.** MSI (niestabilność mikrosatelitarna) jest formą uszkodzenia systemu naprawy DNA w procesie kancerogenezy (polega na zmianie długości alleli na skutek zwiększenia lub zmniejszenia liczby powtórzeń nukleotydów). Około 15% przypadków raka jelita grubego charakteryzuje się niestabilnością mikrosatelitarną. Opisywana jest zależność pomiędzy występowaniem MSI i lepszym rokowaniem.

Ponadto uszkodzenie związane jest z odmienną wrażliwością na stosowane leczenie (toksyczne działanie fluorouracylu i pozytywna odpowiedź kliniczna na irynotekan.) Celem badania było poszukiwanie przypadków raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną i analiza kliniczno-morfologiczna z uwzględnieniem odpowiedzi na stosowane leczenie i czasu przeżycia.

**Materiał i metody.** Wybrano 45 chorych na raka jelita grubego operowanych w Centrum Onkologii w Gliwicach opierając się na opracowanych klinicznych kryteriach (system Amsterdam i Bethesda), poszukując osób poniżej 50. roku życia, przypadków raka umiejscowionych w proksymalnym odcinku jelita grubego oraz charakteryzujących się cechami histologicznymi zwiększającymi szansę na występowanie MSI (rak śluzowy, rak rdzeniasty, rak z towarzyszącym naciekem zapalnym typu Crohna). Przeprowadzono badanie immunohistochemiczne z użyciem białek niestabilności mikrosatelitarnych (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6).

**Wyniki.** Reakcja negatywna wiązała się z obecnością MSI (18 przypadków, 40%), w tym utrata MLH1 i PMS2 (prawdopodobne uszkodzenie genu MLH1) w 13 przypadkach, utrata MSH2 i MSH6 (prawdopodobne uszkodzenie genu MSH2) w 3 przypadkach, izolowana utrata MSH6 w 2 przypadkach i PMS2 w 2 przypadkach. Przeprowadzono analizę kliniczną. Wiek chorych mieścił się w przedziale od 39 do 88 (mediana 66 lat). Mediana wieku była wyższa u chorych z MSI (69,5 lat) w porównaniu z grupą bez niestabilności (63 lat),  $p = 0,179$ . Stopień zróżnicowania raka G3 obserwowano łącznie u 11 (24%) chorych. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stopniem G3 a obecnością MSI (28% vs. 22%,  $p = 0,466$ ). Obserwowano tendencję do wyższego stopnia zaawansowania miejscowego (T3/T4) u chorych z MSI w porównaniu do chorych bez niestabilności (67% vs. 48%,  $p = 0,179$ ). 11 (24%) chorych miało zajęte węzły chłonne, w tym niezamiennie częściej u chorych bez niestabilności (30% vs. 17%,  $p = 0,265$ ). Chemioterapię otrzymało 26 (58%) chorych: 61% chorych z MSI i 56% chorych bez niestabilności. Najczęstszym schematem był LF1 (levofoolik) (35%) chorych, z podobną częstością w obu grupach chorych (61% vs. 56%). Schematy z oksaliplatyną otrzymywało 7 (16%) chorych. CR+PR uzyskano u 48% chorych, a progresja (PD) u 6 (13%). PD obserwowana była niezamiennie częściej u chorych bez MSI (19% vs. 6%),  $p = 0,214$ . PR+CR zniżej częściej obserwowano u chorych otrzymujących chemioterapię zawierającą 5 fluorouracyl ( $p = 0,0001$ ). Samodzielna chemioterapia z zastosowaniem 5Fu stosowana była niezamiennie częściej u chorych z niestabilnością satelitarną (50% vs. 25%,  $p = 0,09$ ). W analizowanej grupie zaobserwowano tendencję do poprawy przeżycia całkowitego (OS) u chorych z obecnością MSI ( $p = 0,246$ ). Nie stwierdzono zależności pomiędzy OS a obecnością MSI u chorych otrzymujących chemioterapię z 5 fluorouracylem ( $p = 0,822$ ).

**Omówienie.** Czynniki związane z MSI były: starszy wiek oraz miejscowe zaawansowanie bez cech rozsiewu. Obserwowano tendencję do wydłużenia okresu przeżycia całkowitego (OS) u chorych z niestabilnością. Wyższego stopnia zaawansowania choroby (rozsiew do węzłów chłonnych) oraz progresja choroby dotyczyła niezamiennie częściej grupy bez niestabilności mikrosatelitarnych. Nie stwierdzono zależności pomiędzy obecnością MSI a odpowiedzią na chemioterapię zawierającą fluorouracyl. Uzasadnione jest badanie dużej grupy chorych.

## P3

# Skuteczność hypofrakcjonowanej przedoperacyjnej radioterapii u pacjentów z rozpoznaniem pierwotnych miejscowo zaawansowanych tłuszczakomięsaków myksoidnych

Hanna Koseła-Paterczyk<sup>1</sup>, Anna Szumera-Ciećkiewicz<sup>2</sup>, Iwona Ługowska<sup>1</sup>, Milena Szacht<sup>1</sup>, Tadeusz Morysiński<sup>1</sup>, Piotr Rutkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>2</sup>Zakład Patologii Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

**Wstęp.** Tłuszczakomięsak jest jednym z najczęściej występujących mięsaków tkanek miękkich (MTM), a tłuszczakomięsak myksoidny — MLPS (*myxoid liposarcoma*; w tym ich wysokozłośliwy wariant okrągłokomórkowy — *round cell*) odpowiada za około 35% rozpoznanych tłuszczakomięsaków. MLPS najczęściej lokalizują się podpowięziowo na kończynach dolnych, zwykle w obrębie uda. Ten podtyp histologiczny charakteryzuje się odmienną od pozostałych MTM częstszą lokalizacją zmian przerzutowych poza mięszs płucny, np. do jam surowiczych, kości czy odległych tkanek miękkich. W piśmiennictwie są doniesienia o większej promieniowrażliwości MLPS w porównaniu z innymi MTM. Jedną z reakcji obserwowanych w MLPS pod wpływem leczenia jest indukcja dojrzwienia lipoblastów, a także nasilone zmiany w drobnych naczyniach guza. Zastosowanie przedoperacyjnej hypofrakcjonowanej radioterapii 5 × 5 Gy, z następnym szybkim zabiegiem daje dobrą miejscową kontrolę choroby w leczeniu MTM. Głównym celem naszej pracy była ocena skuteczności hypofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej u chorych na miejscowo zaawansowane MLPS oraz ocena zmian w badaniu histologicznym zachodzących pod wpływem leczenia.

**Materiały i metody.** Od lutego 1999 do marca 2014 roku 36 pacjentów (22 mężczyzn, 14 kobiet) z rozpoznaniem pierwotnych MLPS poddano hypofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej 5 × 5Gy (we wcześniejszym okresie 5 × 4Gy) przez 5 kolejnych dni, z następną operacją w ciągu 3–5 dni. Mediana wieku w momencie leczenia wynosiła 49 lat. Średnia wielkość mięsaka 10 cm (zakres 3–27). Większość pacjentów (34) miało guz zlokalizowany na kończynach dolnych. Żaden z chorych nie otrzymał przedoperacyjnej chemioterapii. Mediana czasu obserwacji wynosi 60 miesięcy.

**Wyniki.** U 94% chorych uzyskano marginesy chirurgiczne wolne od utkania nowotworu (R0). 11 pacjentów zmarło w momencie analizy. U 13 (36%) chorych stwierdzono zmiany przerzutowe do płuc, kości, przestrzeni zaotrzewnowej; wznówę miejscową choroby stwierdzono u 4 (11%) pacjentów. Toksyczność leczenia nie była wysoka, dwóch pacjentów wymagało ponownej reoperacji w celu leczenia powikłań w gojeniu rany. Najczęstszym powikłaniem leczenia było przedłużone gojenie się rany. W badaniu histopatologicznym co najmniej 40% przypadków wykazało cechy odpowiedzi na terapię, takich jak nasilone szklwienie, zmniejszenie unaczynienia w obrębie guza, duży

procent martwicy nowotworu. Odsetek utkania *round-cell* oraz immunohistochemicznie ekspresję Bcl-2 i p53 oceniano przed leczeniem w biopsji i w materiale pooperacyjnym. 5-letnie przeżycie wolne od miejscowego nawrotu choroby wyniosło 88%, a wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 70%.

**Omówienie.** Skojarzenie hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej z bezpośrednio następującym wycięciem guza jest skuteczną opcją w leczeniu MLPS. Leczenie takie daje dobrą miejscową kontrolę choroby oraz znaczącą odpowiedź histopatologiczną, przy tolerowanej toksyczności leczenia. Wyniki te są podstawą do rozpoczęcia prospektywnego badania klinicznego dla chorych z rozpoznaniem pierwotnych MLPS leczonych przedoperacyjną hipofrakcjonowaną radioterapią.

## P4

### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pazopanibu w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich

Hanna Koseła-Paterczyk, Katarzyna Kozak, Iwona Ługowska, Anna Klimczak, Ewelina Jagiełło-Wieczorek, Paweł Rogala, Joanna Stępnia, Paulina Jagodzińska-Mucha, Sławomir Falkowski, Tomasz Świtaj, Piotr Rutkowski

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

**Wstęp.** Pazopanib jest nowym lekiem antyangiogennym zarejestrowanym do leczenia pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich (MTM) z wyłączeniem między innymi chorych na tłuszczakomięsaki. Podstawą rejestracji leku było randomizowane badanie PALETTE w którym wykazano wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z placebo po nieskuteczności wcześniejszego leczenia, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w czasie całkowitego przeżycia. Obecnie lek dostępny jest w Polsce w ramach programu lekowego NFZ. Celem badania była analiza wyników leczenia pazopanibem pacjentów leczonych w jednym ośrodku.

**Materiały i metody.** Od kwietnia 2012 roku do sierpnia 2014 roku leczono pazopanibem w dawce 800mg/dobę 37 pacjentów (17 kobiet, 20 mężczyzn) z rozpoznaniem MTM w stadium rozsiewu (podtypy histologiczne: 13 — *synovial sarcoma*, 12 — mięsak pleomorficzny, 6 — leiomyosarcoma, 6 — inne). Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia 46 lat (zakres 20–72). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej chemioterapię opartą o dokсорubicynę. U większości chorych (55%) stwierdzono izolowane zmiany przerzutowe do płuc, u pozostałych pacjentów stwierdzono rozsiew wielonarządowy. 6 (16%) chorych otrzymywało lek w 3. linii leczenia, 13 (35%) w 4., 11 (30%) w 5., 7 (19%) ≥ 6 linii. Odpowiedzi według kryteriów RECIST oceniano co 3 miesiące za pomocą badania tomografii komputerowej.

**Wyniki.** U 3 pacjentów (8%) stwierdzono częściową odpowiedź, 19 (51%) stabilizację choroby, u 15 (41%) progresję choroby. Mediana PFS wyniosła 4 miesiące, 8 chorych otrzymało leczenie przez ponad 6 miesięcy (maksymalnie 22 miesiące). PFS różniło się w zależności od podtypu histologicznego — najlepsze dla *synovial sarcoma* — 5 miesięcy, najgorsze — 2 miesiące dla mięsaków pleomorficznych (bez istotności statystycznej,  $p = 0,06$ ). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 9,3 miesiąca. Leczenie tolerowane jest dość dobrze. U 22 (60%) pacjentów stwierdzono jakąkolwiek toksyczność leczenia, głównie zdarzenia niepożądane w stopniu 1. lub 2. według CTC. 10 pacjentów wymagało z powodu toksyczności redukcji dawki leku, żaden z pacjentów nie wymagał trwałego zakończenia leczenia z powodu toksyczności. Stwierdzono też rzadziej opisywane potencjalnie groźne powikłania: 1 pacjentka przeżyła epizod TIA, 1 pacjentka miała nawracającą odmę płucnową, 1 pacjent miał spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca < 50%.

**Omówienie.** Nasza analiza potwierdza skuteczność stosowania pazopanibu wśród chorych na zaawansowane MTM po niepowodzeniu wcześniejszych linii chemioterapii, zastosowanie tego leku daje szansę na uzyskanie długotrwałej kontroli choroby w tej wcześniej lezonej grupie chorych. Tolerancja leczenia jest dobra.

## P5

### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trabectedyny w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanych liposarcoma i leiomyosarcoma (L-mięsaki)

Hanna Koseła-Paterczyk, Katarzyna Kozak, Anna Klimczak, Iwona Ługowska, Paweł Rogala, Ewelina Jagiełło-Wieczorek, Paulina Jagodzińska-Mucha, Joanna Stępnia, Sławomir Falkowski, Tomasz Świtaj, Piotr Rutkowski

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

**Wstęp.** Trabectedyna jest lekiem zarejestrowanym do leczenia chorych z rozpoznaniem zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Badania wykazały jej skuteczność w leczeniu paliatywnym, zwłaszcza w tłuszczakomięsakach (LPS, *liposarcoma*) i mięsaku gładkokomórkowym (LMS, *leiomyosarcoma*), i w tych też podtypach lek stosowany jest w Polsce po niepowodzeniu chemioterapii opartej o dokсорubicynę, lub przy przeciwwskazaniach do takiego leczenia. Celem badania była analiza wyników leczenia trabectedyną pacjentów leczonych w jednym ośrodku.

**Materiały i metody.** Od kwietnia 2008 roku do października 2014 roku leczono trabectedyną 50 pacjentów (23 kobiety, 27 mężczyzn) z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych przerzutowych mięsaków tkanek miękkich (20 — LMS, 30 — LPS, w tym 13 myxoid LPS). Mediana wieku w momencie leczenia 51 lat. Prawie wszyscy chorzy (49/50) otrzymali wcześniejsze leczenie oparte o dokсорubicynę, 18 chorych (36%) leczonych wcześniej było chemioterapią opartą o ifosfamid. 14 (28%) pacjentów otrzymywało trabectedynę w 2. linii leczenia, 23 (46%) w 3. linii, 13 (26%) w > 3 linii. 18 pacjentów (36%) w momencie rozpoczęcia leczenia miało stężenie hemoglobiny < 12g/dl, zaś 25 chorych (50%) miało podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Odpowiedzi według kryteriów RECIST oceniano co 3 miesiące za pomocą badania tomografii komputerowej.

**Wyniki.** Mediana liczby cykli leczenia wynosi 5 (zakres 2–40); 18 chorych (36%) otrzymało  $\geq 10$  cykli. U 4 pacjentów (8%) stwierdzono częściową odpowiedź, 23 (46%) stabilizację choroby, u 23 (46%) progresję choroby. Po pół roku leczenia 47% pacjentów było wolnych od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), więcej w grupie chorych z rozpoznaniem LPS — 66% w porównaniu z 27% w grupie LMS ( $p = 0,023$ ). PFS był istotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących trabectedynę w 2. lub 3. linii (mediana 7 miesięcy) niż > 3 linii leczenia (mediana 2 miesiące);  $p = 0,038$ . Mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosi 13 miesięcy. Stężenie hemoglobiny oraz aktywność LDH przy rozpoczęciu leczenia nie miał wpływu na wyniki terapii. 34 pacjentów otrzymało kolejne linie leczenia po niepowodzeniu leczenia trabectedyną. W momencie analizy 37 chorych zmarło. Podtyp histologiczny miał wpływ na OS ( $p = 0,008$ ), 70% pacjentów z rozpoznaniem myxoid LPS żyło dłużej niż rok. Toksyczność terapii była umiarkowana. Nie obserwowano zgonów spowodowanych leczeniem. 30 (60%) pacjentów miało jakkolwiek toksyczność leczenia, w większości w stopniu 1. i 2. Trzech pacjentów wymagało redukcji dawki leku. U 6 pacjentów stwierdzono neutropenię w stopniu 3/4, u 8 stopnia 2/3 małopłytkowość, u 7 wzrost GGTP (gamma-glutamylotranspeptydazy) w stopniu 2/3, u 4 wzrost fosfatazy alkalicznej (ALP) w stopniu 2/3.

**Omówienie.** Przeprowadzona analiza potwierdza skuteczność stosowania trabectedyny w paliatywnym leczeniu u chorych na L-mięsaki, zastosowanie leku pozwala na uzyskanie długotrwałej kontroli choroby przy dobrej tolerancji leczenia. Najdłuższy czas całkowitego przeżycia stwierdzono w grupie chorych z rozpoznaniem myxoid LPS.

## P6

### Ocena obecności mutacji w genie *NRAS* u chorych z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca do centralnego układu nerwowego

Marcin Nicos<sup>1, 2</sup>, Paweł Krawczyk<sup>1</sup>, Bożena Jarosz<sup>3</sup>, Marek Sawicki<sup>4</sup>, Tomasz Powrózek<sup>1</sup>, Justyna Szumiło<sup>5</sup>, Tomasz Trojanowski<sup>3</sup>, Janusz Milanowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Studium Medycyny Molekularnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Wstęp.** Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest najczęstszą przyczyną śmierci u chorych na nowotwory złośliwe. Terapie ukierunkowane molekularnie mogą zaoferować nowe możliwości leczenia chorych z predyspozycjami genetycznymi. Badania amerykańskiego *Lung Cancer Mutation Consortium* (LCMC) pozwoliły na wykrycie różnych mutacji kierujących (ang. *driver mutations*) w 54% (280/516) przebadanych guzów NDRP. Mutacje w genie *NRAS* występowały najczęściej u chorych na czerniaka (13–25%) oraz raka jelita grubego (1–6%) i stymulują konstytutywną aktywację ścieżek sygnałowych RAS-RAF-MEK-ERK. W NDRP mutacje te są opisywane jako rzadkie (~1%) i występują głównie u palących chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego. W badaniach przedklinicznych, inhibitory MEK wykazują aktywność u chorych na NDRP z mutacjami w genie *NRAS*.

**Materiały i metody.** Grupa badana obejmowała 145 chorych (45 kobiet i 100 mężczyzn, mediana wieku 60 lat) z przerzutami NDRP do centralnego układu nerwowego (CUN). Grupa badana była heterogenna pod względem rozpoznania histopatologicznego (80 — gruczołakorak, 29 — rak płaskonabłonkowy, 22 — rak wielkokomórkowy, 14 — rak niskozróżnicowany). Ponadto u 30 chorych dostępny był jednocześnie materiał z pierwotnego i przerzutowego guza NDRP. Materiał genetyczny (DNA) wyizolowano z materiału tkankowego przechowywanego w postaci bloczków parafinowych za pomocą metody kolumnkowej (Qiagen, Germany). Częstość występowania i rodzaj mutacji w genie *NRAS* oceniono przy użyciu techniki *real-time* PCR w urządzeniu Cobas Light Cycler z480. W tym celu wykorzystano zestaw hybrydujących sond molekularnych (*NRAS Mutation Analysis Kit* EntroGen, USA) specyficznych dla 12 najczęstszych mutacji w genie *NRAS* (G12D, G12S, G12C, G13R, G13V, Q61K, Q61L, Q61R, Q61H, A126T, K117R, A59X). Kontrolę negatywną stanowiło DNA wyizolowane z krwi obwodowej zdrowego dawcy, natomiast kontrola pozytywna została dostarczona w zestawie EntroGen.

**Wyniki.** Mutacje w genie *NRAS* wykryto w materiale przerzutowym NDRP do CUN u dwóch (2/145; 1,4%) palących mężczyzn. U jednego 71-letniego chorego z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka płuca (20-paczkolat) zidentyfikowano rzadką substytucję w kodonie 126 (A126T), natomiast u drugiego 47-letniego chorego na niskozróżnicowanego gruczołowego raka płuca (35-paczkolat) stwierdzono obecność częstszej mutacji w kodonie 61 (Q61L). Chorzy z mutacjami w genie *NRAS* żyli odpowiednio 12.1 i 10.1 miesiąca od zabiegu

neurochirurgicznego, co nie odbiegało od mediany przeżycia dla całej grupy chorych (13.5 miesiąca). Wcześniejsze analizy nie wykazały współistnienia mutacji w genie *NRAS* z mutacjami w genach *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *DDR2*, *PTEN*, *AKT1*, *PIK3CA* i *HER2*.

**Omówienie.** Częstość mutacji (1,4%) w genie *NRAS* w przerzutach NDRP do CUN okazała się podobna do opisywanej w literaturze częstości występowania mutacji w tym genie w guzach pierwotnych NDRP (~1%). W niniejszym badaniu obecność mutacji w genie *NRAS* stwierdzono u palących mężczyzn chorych na najczęstsze typy histologiczne NDRP (rak płaskonabłonkowy i gruczolowy). Mutacje w genie *NRAS* mogą być zaangażowane zarówno w proces kancerogenezy jak i przerzutowania NDRP. Analiza profilu molekularnego guzów pierwotnych i przerzutowych może zwiększyć możliwość zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie u chorych na NDRP.

## P7

### Ocena ekspresji genu *ATM* w nowotworach gardła i krtani

Anastazja Stój<sup>1</sup>, Janusz Pawłęga<sup>2</sup>, Jan Bahyrycz<sup>2</sup>, Marian Kurzyński<sup>3</sup>, Klaudia Sowuła<sup>3</sup>,  
Agnieszka Klimkowska<sup>1</sup>, Anna Sińczak-Kuta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Patomorfologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

<sup>2</sup>Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Otolaryngologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

**Wstęp.** Gen *ATM* (*ataxia telangiectasia mutated*) koduje kinazę serynowo-treoninową, która jest zaangażowana w proces naprawy DNA, szczególnie w sytuacjach uszkodzeń promieniowaniem jonizującym. Ważnymi białkami docelowymi, fosforylowanymi przez kinazę *ATM* są między innymi TP53, CHK2, BRCA1, NBS1, które biorą udział w zatrzymaniu cyklu komórkowego, odpowiednio w punkcie kontrolnym G1/S lub w fazie syntezy, umożliwiając naprawę uszkodzonego DNA, zwłaszcza w przypadku pęknięcia obu nici DNA (*DNA double-strand breaks*, DSBs).

Obniżona ekspresja genu *ATM* jest przedmiotem badań w wielu nowotworach i może być związana z gorszym rokowaniem m. in. w raku krtani, piersi, żołądka, jelita.

Celem eksperymentu była ocena ekspresji genu *ATM* w odniesieniu do cech klinicznych i przeżywalności pacjentów z nowotworami głowy i szyi.

Materiał i metody. Badaniem objęto grupę 78 chorych na nowotwory głowy i szyi, z potwierdzoną diagnozą raka płaskonabłonkowego, leczonych w Klinice Otolaryngologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie w latach 2012–2015. Średnia wieku pacjentów była równa 64 lata, rozkład płci — 72 mężczyzn i 6 kobiet. Spośród badanych chorych pacjenci z rakiem krtani stanowili 74,4%, z rakiem gardła 34,6%, z rakiem języka 9%, natomiast pacjenci z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanego ogniska pierwotnego — 6,4%.

Do badań wykorzystano świeżo pobrane wycinki z guza oraz tkanki prawidłowej spoza guza, stanowiącej materiał referencyjny. Poziom ekspresji genu *ATM* na poziomie mRNA oznaczono za pomocą metody ilościowej reakcji PCR w czasie rzeczywistym (RT-qPCR), na aparacie 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems), z użyciem sond TaqMan. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu *STATISTICA PL 10*.

**Wyniki.** Obniżony poziom ekspresji genu *ATM* stwierdzono ogółem u 32,1% (25/78) pacjentów, wśród których pacjenci z rakiem krtani stanowili 76% (19/25), z rakiem gardła 28% (7/25) oraz z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanego ogniska pierwotnego 26,67% (4/25).

Wykazano, że obniżona ekspresja genu *ATM* częściej występowała u pacjentów z krótszym czasem przeżycia ( $p = 0,04$ , log-rank). Jednocześnie zaobserwowano, że obniżona ekspresja genu *ATM* była znacząco częściej stwierdzana w tkankach pochodzących z przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanego ogniska pierwotnego ( $p = 0,015$ ,  $\chi^2$ ).

Analiza statystyczna nie wykazała istotnych zależności obniżonej ekspresji genu *ATM* od cech klinicznych takich jak wiek, płeć, danych histopatologicznych (grading) oraz od wykazywanych w wywiadzie uzależnień (papierosy, alkohol).

**Omówienie.** Otrzymane wyniki wskazują, że obniżona ekspresja genu *ATM* może być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z rakiem krtani i gardła. W dalszej perspektywie oznaczanie ekspresji genu *ATM* może mieć także znaczenie predykcyjne dla leczenia ukierunkowanego molekularnie. Aktualnie prowadzone są badania dotyczące zależności występowania utraty lub obniżenia funkcji genu *ATM* lub ewentualnej supresji omawianego genu z wrażliwością na leczenie chemioterapią. Uważa się, że pacjenci z uszkodzonym białkiem *ATM*, przy jednoczesnej prawidłowej ekspresji białka TP53, są oporni na leczenie genotoksyczną chemioterapią. Odzyskanie chemowrażliwego fenotypu u wspomnianych pacjentów z uszkodzonym białkiem *ATM* możliwe byłoby w takim przypadku poprzez zablokowanie jednego ze szlaków naprawy pęknięć obu nici DNA — szlaku naprawy poprzez scalanie niehomologicznych końców DNA (NHEJ, *non-homologous end joining*). Powyższe wyniki dotyczyły następujących nowotworów: rak płuca, rak jelita, rak piersi oraz rak pęcherza moczowego. Zagadnienia te wymagają dalszych badań.



P8

## Określenie częstości i charakterystyka kliniczno-patologiczna raków piersi rozpoznanych w ciąży w latach 2005–2014 w grupie pacjentek poniżej 50. roku życia w Opolskim Centrum Onkologii

Marek Szwiec, Joanna Tomiczek-Szwiec, Marek Gelej, Barbara Radecka, Kazimierz Drosik

Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego, Opole

**Wstęp.** Rak piersi w ciąży (w trakcie jej trwania i do roku po porodzie) stanowi od 0,2% do 7,1% wszystkich zachorowań. W ostatnich latach obserwowany jest wzrost liczby raków piersi diagnozowanych w ciąży co wiąże się z późniejszym wiekiem urodzenia pierwszego dziecka. W Polsce mediana wieku urodzenia pierwszego dziecka wzrosła między rokiem 2000 a 2012 z 26,1 do 29,0 lat. Raki piersi rozpoznane w ciąży wykazują wyższy (III i IV) stopień zaawansowania klinicznego, niski stopień zróżnicowania histopatologicznego, ujemny status receptorów steroidowych oraz nadekspresję receptora HER2. Pełna ocena immunohistochemiczna raków piersi w ciąży z oceną podtypu molekularnego jest przedstawiona w pojedynczych pracach.

**Materiał i metody.** Analizę przeprowadzono w grupie kolejnych pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi do 50 roku życia konsultowanych w Opolskim Centrum Onkologii w latach 2005–2014. Dane uzyskano poprzez retrospektywną analizę historii chorób. Określono częstość występowania raka piersi w ciąży, dane kliniczne i histopatologiczne rozpoznanych raków, tydzień ciąży w chwili rozpoznania, czas i sposób zakończenia ciąży, wagę urodzeniową i obecność wad rozwojowych urodzonych dzieci.

**Wyniki.** Rak piersi związany z ciążą stanowił 2,4% (14/571) całej grupy i 10,6% (14/132) grupy z rozpoznaniem do 40 roku życia. Rozpoznanie w trakcie ciąży postawiono u 9 (1,5%), a po zakończeniu ciąży u 5 pacjentek (0,9%). Średni wiek zachorowania wyniósł 34,8 lat (28-39). Miejscowe zaawansowanie w stopniu III stwierdzono u 7 pacjentek (50,0%), nadekspresję HER2 u 7 pacjentek (50,0%), niskie zróżnicowanie guza G3 u 7 pacjentek (50,0%), ujemny status receptorowy u 6 pacjentek (42,8%) Średnia wartość Ki-67 wyniosła 57% (zakres 20–100%). Posługując się surogatami immunohistochemicznymi podtyp HER2 dodatni raka piersi stwierdzono u 7 pacjentek, bazalny u 3 pacjentek, luminałny B u 3 pacjentek i luminałny A u 1 pacjentki. Czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia diagnostyki, który oceniono u 12 pacjentek wyniósł średnio 11,4 tygodni (zakres od 1 do 24 tygodni). Opóźnienie w diagnostyce wynikało z trudności w badaniu klinicznym piersi, a powodem rozpoczęcia diagnostyki był wybadany przez pacjentkę guz. W jednym przypadku opóźnienie wynikało z przyczyn lekarskich, a pacjentka była leczona z powodu zapalenia piersi. Chemioterapię wielolekową w oparciu o antracykliny podczas ciąży otrzymało 5 pacjentek, które urodziły pomiędzy 35 a 41 tygodniem ciąży dzieci o prawidłowej masie, bez wad wrodzonych. Zaobserwowano wzrost liczby rozpoznań w pięcioletnich przedziałach czasowych. W okresie od 2005 do 2009 zdiagnozowano cztery pacjentki a od 2010 do 2014 dziesięć pacjentek.

**Omówienie.** Praca potwierdza wzrost częstości raków piersi w ciąży w województwie opolskim w latach 2005–2014 i pokazuje, że w przypadku pacjentek do 40. roku życia nie jest to rzadka sytuacja kliniczna (10,6%). Stwierdzono 11,4 tygodniowe opóźnienie od pojawienia się objawów do rozpoczęcia diagnostyki co jest zbieżne z danymi literaturowymi. U połowy pacjentek rozpoznano miejscowo zaawansowanego raka piersi co może wynikać z opóźnienia rozpoznania i agresywnego fenotypu rozpoznanych raków. Ocena podtypu oparta na badaniach immunohistochemicznych wykazała wysoki odsetek raków HER2 dodatnich i luminałnych B. Cechą charakterystyczną była wysoka wartość Ki-67. Wszystkie pacjentki leczone chemioterapią otrzymały schematy wielolekowe oparte o antracykliny. Zastosowanie chemioterapii w trakcie ciąży było bezpieczne i nie powodowało wad wrodzonych u dzieci co pokrywa się z innymi danymi literaturowymi.

P9

## Drugie pierwotne nowotwory złośliwe po przebytych leczeniu onkologicznym — materiał własny Lubuskiego Ośrodka Onkologii i Centrum Monitorowania Chorób Nowotworowych w Zielonej Górze w latach 2007–2015

Beata Iwanowska-Chomiak<sup>1, 2</sup>, Krzysztof Rogoziewicz<sup>1</sup>, Paulina Myśliwiec<sup>1</sup>, Róża Pożniak-Balicka<sup>1</sup>, Małgorzata Wachowiak<sup>1</sup>, Justyna Żurawska-Kaczorowska<sup>1</sup>, Krzysztof Krasowski<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Lubuski Ośrodek Onkologii, Szpital Wojewódzki SPZOZ im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

<sup>2</sup>Centrum Monitorowania Chorób Nowotworowych, Szpital Wojewódzki SPZOZ im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

<sup>3</sup>Wydział Elektrotechniki, Informatyki i Telekomunikacji, Uniwersytet Zielonogórski

Chorzy na nowotwory złośliwe w trakcie procesu terapeutycznego poddawani są różnym metodom leczenia: operacji, chemioterapii, hormonoterapii, terapiom biologicznym. Niektóre spośród metod leczenia poza efektem terapeutycznym umożliwiającym długoletnie przeżycia chorych, powodują inicjowanie wtórnych pierwotnych nowotworów złośliwych (SPM, *second primary malignancies*).

Wiedza na temat wpływu promieniowania jonizującego na powstawanie nowotworów została ugruntowana na podstawie obserwacji ponad 100000 osób napromienionych w 1945r. po wybuchu bomby atomowej w Hiroszimie i Nagasaki. Zaabsorbowana jednorazowa dawka promieniowania wynosiła od 20 cGy do 250 cGy. Stwierdzono istotny wzrost zachorowań napromienionej populacji na białaczkę i niektóre guzy lite w porównaniu do 27 000 osób grupy kontrolnej. W licznych badaniach prowadzonych w kolejnych latach potwierdzono częstsze zachorowania na nowotwory złośliwe pacjentów leczonych napromienianiem, w obszarze wysokiej dawki zaobserwowano występowanie guzów litych (mięsaków i raków).

Wpływ chemioterapii na powstanie SPM przedstawiony został w 1969r. w doniesieniu dotyczącym chorych leczonych z powodu czerwonicy prawdziwej z wyindukowanym rakiem pęcherza moczowego. W następnych latach zauważono wpływ kolejnych cytostatyków na indukcję SPM.

W latach 2007–2015 w Lubuskim Ośrodku Onkologii leczono ponad 120 pacjentów z mnogimi nowotworami, spośród których wyłoniono 26 pacjentów po przebytych wcześniej leczeniu onkologicznym mogących zainicjować powstanie SPM. Do badania włączono pacjentów leczonych pierwotnie radioterapią, chemioterapią, terapią biologiczną, hormonoterapią oraz z czasem pojawienia się SPM od pierwotnego leczenia wynoszącym co najmniej 2 lata.

W grupie nowotworów pierwotnych znalazły się ziarnica złośliwa, przewlekła białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna oraz raki piersi, szyjki macicy, płuca, krtani, prostaty i odbytnicy. Wtórnie do powyższych rozpoznano: ostrą białaczkę szpikową, chłoniaka nieziarnicznego, mięsaka tkanek miękkich oraz raki pęcherza moczowego, moczowodu, płuca, piersi, żołądka i jelita grubego.

W materiale stwierdzono 2 zachorowania na mięsaki wtórne w obszarze wysokiej dawki po radioterapii (angiosarcoma gruczołu piersiowego po radioterapii tegoż gruczołu; osteosarcoma kości miednicy po leczeniu raka szyjki macicy). Stwierdzono 4 przypadki wtórnych nowotworów dróg moczowych (pęcherza moczowego i moczowodu) prawdopodobnie wyindukowanych radioterapią: 2 po leczeniu raka szyjki macicy oraz 2 po leczeniu raka odbytnicy. U 34-letniego chorego na białaczkę wystąpił rak pęcherza moczowego niepoprzedzony napromienianiem, lecz chemioterapią lekami alkilującymi (po 31 latach po chemioterapii). U 3 chorych wstąpił rak piersi po uprzednim napromienianiu klatki piersiowej. Wtórne choroby rozrostowe układu krwiotwórczego wystąpiły u 4 pacjentek: 3 pacjentki przebyły chemio- i radioterapię raka piersi, 1 pacjentka radioterapię raka trzonu macicy. SPM w obrębie klatki piersiowej (płuco, przełyk) wystąpił u 7 pacjentów z czego z radioterapią związane były 4 zachorowania; po przebytych leczeniu raka krtani, piersi, odbytnicy. U kolejnych 3 leczonych pierwotnie chemioterapią z powodu CML oraz raka piersi. Spośród 10 pacjentów napromienianych na obszar miednicy u 6 wystąpił SPM również w obrębie miednicy, u 2 chorych w obrębie żołądka.

**Wnioski.** Udowodnienie wpływu czynników indukujących powstanie SPM napotyka na wiele przeszkód. W obrębie wysokiej dawki wystąpiły głównie guzy lite miednicy mniejszej, w polu niższych dawek — raki żołądka, płuca, piersi, chłoniaki. W związku z poprawą wyleczalności, wydłużeniem przeżyć chorych na nowotwory złośliwe rośnie ryzyko ujawnienia SPM, a zatem potrzebne jest opracowanie zaleceń opartych na dowodach naukowych (EBM, *evidence based medicine*) dla prowadzenia obserwacji pacjentów po zakończonym leczeniu onkologicznym.

## P10

# Fentanyl w tabletkach podpoliczkowych podawany podpoliczkowo lub podjęzykowo w leczeniu bólu przebijającego — wyniki wielośrodkowego badania obserwacyjnego 321 chorych na nowotwory złośliwe objętych opieką paliatywną

Janusz Wojtacki<sup>1</sup>, Krzysztof Jacek Kaczyński<sup>2</sup>, Radosław Lepka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Medycyny Paliatywnej, Katedra Medycyny Rodzinnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i Hospicjum ks. Dutkiewicza, Gdańsk

<sup>2</sup>Dział Medyczny Teva, Warszawa

<sup>3</sup>Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

**Wstęp.** Ból przebijający — definiowany jako przejściowe zaostrzenie dolegliwości bólowych u chorych z dobrze kontrolowanym opiatami bólem podstawowym — rozpoznawany jest u 80–95% chorych na nowotwory złośliwe w zaawansowanych stadiach choroby. Niedostateczna kontrola bólu przebijającego niekorzystnie wpływa na codzienną aktywność chorych i ich nastrój, obniżając wszystkie aspekty jakości życia. W świetle dostępnych badań uważa się, że fentanyle przezśluzówkowe — w tym tabletki fentanylu podawane podpoliczkowo (FBT) — w najbardziej skuteczny i bezpieczny sposób pozwalają na dostosowanie leczenia przeciwbólowego do charakterystyki klinicznej bólu przebijającego — szybkiego narastania i znacznego stopnia nasilenia bólu oraz krótkiego czasu trwania epizodów bólowych. Oceniono różne aspekty praktycznego wykorzystania FBT, w tym zakresy dawek skutecznych i potencjalne wykorzystanie FBT podawanej podjęzykowo.

**Materiały i metody.** Trwające 16 tygodni prospektywne, wielośrodkowe, otwarte badanie obserwacyjne przeprowadzono od 01.10.2013. do 07.08.2014. w 58 polskich ośrodkach leczenia bólu. Analizie statystycznej poddano dane kliniczne 321 dorosłych chorych na nowotwory złośliwe objętych opieką paliatywną (mediana wieku: 64 lata, zakres: 31–88; płeć żeńska: 51,7%) uzyskane podczas wizyty kwalifikacyjnej (V1) i trzech kolejnych wizyt kontrolnych (V2–V4). Dokumentowano częstość występowania bólu przebijającego, średnie wartości dzienne jego natężenia, wysokość skutecznej przeciwbólowo dawki oraz drogę podawania FBT.

**Wyniki.** 1) skuteczną kontrolę bólu przebijającego uzyskano u 252 z 321 (92,6%) chorych z wykorzystaniem FBT w dawce 100–800 µg; 2) u większości badanych dla właściwej kontroli bólu wystarczające były dawki FBT ≤ 200 µg; 82,5% — V2, 74,4% — V3; 3) odsetki chorych,

którzy doświadczali co najmniej 4 epizodów bólu przebijającego dziennie (V1: 34,5% wobec V4: 11,3%;  $p < 0,001$ ), jak również średnie wartości nasilenia bólu przebijającego (V1:  $7,2 \pm 1,6$  wobec V4:  $5,7 \pm 2,0$ ;  $p < 0,001$ ) spadały stopniowo wraz z korzystaniem z FBT; 4) 73,6% chorych utrzymało dawkę FBT  $\leq 200 \mu\text{g}$  jako skuteczną podczas wizyty V4 (100  $\mu\text{g}$ : 28,9%, 200  $\mu\text{g}$ : 44,7%); 4) podjęzykowa FBT zastosowana była przez 36 chorych (11,8%), głównie (91,9%) jako wyraz ich indywidualnego wyboru, a także w wyniku ograniczeń w podawaniu FBT podpoliczkowo (zapalenia śluzówki jamy ustnej, w tym grzybicze oraz braki w uzębieniu); 5) droga podawania FBT (podjęzykowa wobec podpoliczkowej) nie wpływała na skuteczność i bezpieczeństwo FBT.

**Omówienie.** Badanie potwierdza wysoką skuteczność FBT w leczeniu chorych doświadczających epizodów bólu przebijającego. Droga podpoliczkowa i podjęzykowa podawania FBT wydają się równoważne pod względem skuteczności, a wybór drogi podjęzykowej wynika głównie z indywidualnego wyboru chorych i stanowi wartościową alternatywę w wybranych sytuacjach klinicznych.

## P11

### Wstępne wyniki leczenia ipilimumabem chorych na zaawansowanego czerniaka w II linii terapii w ramach programu lekowego

**Maja Wasylecka-Morawiec, Tomasz Świtaj, Joanna Stępiak, Ewelina Jagiełło-Wieczorek, Anna Klimczak, Paweł Rogala, Hanna Koseła-Paterczyk, Iwona Ługowska, Sławomir Falkowski, Piotr Rutkowski**

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

Zachorowalność na czerniaka skóry w Polsce w ciągu ostatnich 30 lat zwiększyła się ponad 3-krotnie. Obecnie notuje się około 2600 przypadków na rok, choć całkowita liczba chorych na czerniaka pozostaje niedoszacowana ze względu na brak dokładnych danych zapadalności na czerniaki błon śluzowych oraz struktur oka. Wskaźniki 5-letnich przeżyć dla wczesnych postaci czerniaka wynoszą od 60–90% natomiast w stadium uogólnienia jest to jedynie 5–10%. Leczenie czerniaka w stadium uogólnienia oraz wybór terapii nadal pozostają trudne i stanowią pole intensywnych poszukiwań mechanizmów molekularnych związanych z progresją czerniaka oraz zależności immunologicznych między nowotworem a organizmem gospodarza. Badania te w ostatnich latach doprowadziły do rozwoju nowych leków ukierunkowanych modulujących te procesy. Wprowadzenie do praktyki klinicznej immunoterapii za pomocą przeciwciał anti-CTLA-4 (ipilimumabu) wydłużyło u części chorych przeżycia na zaawansowanego czerniaka, a wyniki badań III fazy z randomizacją potwierdzające poprawę w zakresie przeżycia były podstawą rejestracji leku. W Polsce od 2014 roku ipilimumab jest dostępny w ramach programu lekowego jedynie w II linii terapii.

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki analizy danych chorych leczonych ipilimumabem w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i Czerniaków Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie w ramach programu lekowego. Analizie poddano grupę 47 chorych na nieresekcyjnie/przerzutowe czerniaki po progresji na pierwszej linii leczenia systemowego leczonych ipilimumabem w ramach programu lekowego w latach 2014–2015 z medianą okresu obserwacji 7 miesięcy. Wyjściowo 14 chorych (29%) było w stopniu sprawności 0 wg ECOG, rozkład stopni zaawansowania w chwili rozpoczęcia terapii ipilimumabem wynosił: M1a — 6 chorych (13%), M1b — 10 chorych (21%), M1c — 31 chorych (66%). U 20 chorych (43%) stwierdzono mutację *BRAF* w komórkach czerniaka.

Mediana przeżyć wolnych od progresji (PFS) wyniosła 4,2 miesiąca, odsetek 6- miesięcznych przeżyć całkowitych (OS) 70%, nie osiągnięto mediany OS, odsetek 2-letnich OS od chwili rozpoczęcia leczenia systemowego pierwszej linii wyniósł 51%. W trakcie obserwacji u 10 chorych (21%) nie stwierdzono progresji choroby, 14 chorych zmarło (30%), 21 chorych (45%) otrzymało leczenie systemowe III linii (z czego 16 przeciwciała anti-PD-1). Dłuższe czasy przeżycia stwierdzono w grupie chorych w stopniu zaawansowania M1a. 35 chorych (73%) przyjęło zaplanowane 4 dawki. Jedynie 2 chorych nie ukończyły terapii z powodu toksyczności. Zdarzenie niepożądane w stopniu toksyczności 3/4 według CTC dotyczyły 8 chorych (17%, z czego 4 to autoimmunologiczne zapalenie jelita).

Przeprowadzone analizy potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ipilimumabem w ramach rutynowej praktyki klinicznej u ograniczonej grupy chorych na zaawansowane czerniaki po progresji na pierwszej linii terapii. Celowe wydaje się zastosowanie leku u pacjentów w lepszym stanie ogólnym, mniejszą liczbą przerzutów, niskimi wartościami LDH oraz bez przerzutów do mózgu. Pojedyncze odpowiedzi na leczenie uzyskiwano również u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi takimi jak zaawansowanie M1c, podwyższone wartości LDH, przerzuty do mózgu, wiele linii wcześniejszej terapii w wywiadzie. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem jest niewielki (około 10% chorych), długotrwałe korzyści odnosi ograniczona liczba chorych (20–25%), jednak w tej grupie chorych wydłużenie przeżyć jest znaczące. Nadal nie ustalono czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Zintensyfikowanie badań w tym zakresie może pozwolić na zobiektywizowanie wskazań do leczenia ipilimumabem i wyselekcjonowanie grupy chorych, u których korzyści ze stosowania tego leku będą największe.

## P12

## Nowy model *in vitro* nowotworów jelita grubego oparty o trójwymiarowe hydrożele białkowe

Paweł Schweiger<sup>1</sup>, Andreas Rosen<sup>2</sup>, Thea Degett<sup>2</sup>, Julia Johansen<sup>3</sup>, Susanne Eiholm<sup>4</sup>, Ismail Gögenur<sup>2</sup>, Kim Jensen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Biotechnology Research and Innovation Centre, University of Copenhagen, Kopenhaga, Dania

<sup>2</sup>Department of Surgery, Roskilde Hospital, Roskilde, Dania

<sup>3</sup>Department of Oncology, Herlev Hospital, Kopenhaga, Dania

<sup>4</sup>Department of Pathology, Roskilde Hospital (Roskilde, Dania)

**Wstęp.** Personalizacja leczenia nowotworów jelita grubego i odbytnicy w oparciu o indywidualny genotyp i fenotyp komórek nowotworowych stanowi istotny cel współczesnej onkologii. W oparciu o innowacje w zakresie chemii hydrożeli opracowaliśmy nowy model *in vitro* wykorzystujący trójwymiarowe żele zbudowane z białek macierzy zewnątrzkomórkowej.

**Materiały i metody.** Fragmenty tkanki nowotworowej zostały wyizolowane z nieutrwalonego materiału resekcyjnego — guzów o średnicy  $\geq 1$  cm pobranych od 30 pacjentów w wieku 28–72 lat z potwierdzonymi histologicznie gruczolakorakami jelita grubego w I–III stopniu zaawansowania, którzy nie otrzymywali chemioterapii przedoperacyjnej. Jednocześnie pobierano makroskopowo niezmienny nabłonek jelita pochodzący z marginesów resekcji ( $\geq 10$  cm od guza). Po rozdrobnieniu tkanki i zmieszaniu przefiltrowanych komórek z żelem, próbki były poddawane procesowi polimeryzacji termicznej, a następnie kultywowane w pożywce pełnej bez udziału surowicy.

**Wyniki.** Linie komórek nowotworowych wyprowadzone zostały w przypadku 73% prawidłowo pobranych fragmentów tkanki guza oraz 100% fragmentów niezmiennego makroskopowo nabłonka. Zaobserwowano istotne różnice pod względem dynamiki proliferacji, migracji oraz inwazyjności poszczególnych linii nowotworowych. Parametry te ściśle odzwierciedlały wyniki pooperacyjnej analizy histopatologicznej. Pasażowanie i kultywowanie *in vitro* przez okres co najmniej 6 miesięcy nie wpływało na parametry fenotypowe wyizolowanych linii nowotworowych. Analiza chemowrażliwości z zastosowaniem 5-fluorouracylu, irinotekanu oraz oksaliplatyny wykazała istnienie istotnych różnic w oporności na działanie tych leków.

**Wnioski.** Hydrożele złożone z białek macierzy zewnątrzkomórkowej pozwalają na długotrwałe kultywowanie komórek pochodzących z gruczolakoraków o różnym stopniu zaawansowania. Charakterystyka uzyskanych w ten sposób linii komórkowych o dużym stopniu heterogenności dobrze odzwierciedla parametry histologiczne guza pierwotnego. Dzięki możliwości standaryzacji oraz szybkiej ekspansji kultur 3D, otwierają one szereg nowych możliwości w zakresie badań podstawowych, a w przyszłości również możliwość rutynowego zastosowania klinicznego w celu personalizacji leczenia onkologicznego.

## O1

# Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) w przebiegu raka stercza o mieszanej histologii — raka gruczołowego i drobnokomórkowego

Wojciech Michalski<sup>1</sup>, Grażyna Poniatońska<sup>1</sup>, Paweł Stelmasiak<sup>1</sup>, Małgorzata Sadowska<sup>1</sup>, Marcin Ligaj<sup>2</sup>, Alicja Chrzan<sup>2</sup>, Paweł Wiechno<sup>1</sup>, Tomasz Demkow<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Patologii, Pracownia Histopatologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Wstęp

Najczęstszym typem histologicznym raka stercza jest rak gruczołowy. Rak drobnokomórkowy charakteryzuje się odmienną biologią, szybkim rozsiewem do narządów miękkich i częstym współistnieniem zespołów paranowotworowych.

### Opis przypadku

77-letni chory z powodu stwierdzonego w biopsji raka stercza cT2 cN0 (PSA 6 ng/ml) został poddany prostatektomii radykalnej. Rozpoznano raka stercza pT3b pN1, z utkaniem raka gruczołowego Gleason 5 (3 + 2) i raka drobnokomórkowego. Ten ostatni przekraczał torebkę stercza oraz rozległe zajmował marginesy. We wszystkich przerzutach węzłowych znaleziono wyłącznie utkanie drobnokomórkowe. W czasie pierwszej kontrolnej tomografii komputerowej (TK) stwierdzono progresję: liczne przerzuty w węzłach chłonnych jamy brzusznej i miednicy (do 50x28 mm). W klatce piersiowej, mózgu i kościach nie stwierdzono przerzutów. Zakwalifikowano chorego do hormonoterapii analogiem LHRH i chemioterapii cis-platyną z etopozydem.

Przy przyjęciu na 1. kurs stwierdzono bezobjawową hiponatremię (128 mmol/l). Założono, że głównym (jeśli nie jedynym) komponentem odpowiedzialnym za progresję jest rak drobnokomórkowy. To z kolei nasunęło podejrzenie zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Nie było możliwe oznaczenie stężenia hormonu adrenokortykotropowego i aldosteronu jednak stężenie sodu w moczu 118 mmol/l, osmolalność moczu 501 mOsm/kg, osmolalność surowicy 269 mOsm/kg, prawidłowa funkcja nerek i tarczycy oraz normowolemia potwierdzały to rozpoznanie. Rozpoczęto chemioterapię PE z suplementacją NaCl; restrykcja płynów nie była wskazana z powodu podawania cis-platyny.

Hiponatremia uległa wyrównaniu po 2 cyklach, co potwierdziło rozpoznanie SIADH. Chory otrzymał 6 kursów z częściową remisją zmian w TK. Po 4 miesiącach nastąpiła progresja, pogorszenie stanu sprawności i zgon chorego.

### Dyskusja

Utkanie drobnokomórkowe występuje u 0,05–2,0% chorych z rakiem stercza [1–3]. Charakteryzuje się inną biologią niż rak gruczołowy. Stężenie PSA bywa prawidłowe lub nieznacznie podwyższone (mediana: 4,1 ng/ml), nawet w chorobie rozsianej [2] i nie jest czynnikiem rokowniczym [1]. Może także wystąpić różnicowanie neuroendokrynne.

Leczenie jest analogiczne do stosowanego w drobnokomórkowym raku płuca i obejmuje chemioterapię według schematu PE (cis-platyna/karboplatyna z etopozydem) [2]. Zastosowanie chemioterapii i/lub radioterapii poprawia czas przeżycia, w przeciwieństwie do kastracji, którą zwykle stosuje się w postaciach mieszanych [1]. W rakach neuroendokrynnych aktywne są analogi somatostatyny [4]. Zespół SIADH obejmuje: hiponatremię < 130 mmol/l, osmolalność osocza < 280 mOsm/kg, natriurezę > 40 mmol/l, przy normalnym spożyciu sodu, prawidłowej czynności nerek, tarczycy i nadnerczy [2,5]. Oprócz nowotworów (płuca, przewodu pokarmowego, stercza, grasiczaki, rakowiaki) wywołują go urazy i zapalenia mózgu lub płuc [2], niewydolność serca, leki (przeciwbólowe, psychotropowe, diuretyki, cytostatyki, np. cyklofosfamid, winkrystyna) [5]. Hormon antydiuretyczny może być wydzielany ektopowo (nowotwory) lub nadmiernie przez przysadkę w warunkach hipoksji (urazy, zapalenia) [5].

W obrazie klinicznym dominują bóle głowy, apatia, wymioty, zaburzenia świadomości, drgawki, zatrzymanie oddechu. Nie stwierdza się obrzęków ani hipotonii [5]. Należy wykluczyć przedawkowanie diuretyków tiazydowych, biegunkę, wymioty z innych przyczyn, niewydolność nerek, niedoczynność przysadki, nadnerczy i tarczycy oraz hiponatremię rzekomą (w ciężkiej hiperlipidemii lub hipoproteinemii) [5]. Należy wdrożyć leczenie przyczynowe dla choroby wywołującej SIADH, ograniczyć podaż płynów do 500–1000 ml/24 h, a zwiększyć podaż sodu. Maksymalna szybkość zwiększania stężenia sodu w surowicy to 1–2 mmol/l/h i 8–12 mmol/l/dobę; gwałtowne wyrównanie stężenia sodu grozi zespołem osmotycznej demielinizacji mózgowej [5]. Można zastosować tolwaptan (antagonistę receptora ADH typu 2) lub demeklocyklinę (pochodną tetracykliny hamującą zwrotne wchłanianie wody w kanalikach nerkowych).

### Piśmiennictwo

1. Cohen A, Richards KA, Patel S i wsp. Metastatic small cell carcinoma of the prostate: population-based analysis of patient characteristics and treatment paradigms. *Urologic Oncology Seminars and Original Investigations* 2014; 1–7.
2. Lee W-Y, Butt M, Campbell A i wsp. Small cell carcinoma of the prostate and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a rare entity and presentation. *IMAJ* 2014; 16: 458–460.

3. Terada T. Small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate: incidence and a report of four cases with an examination of KIT and PDGFRA. *The Prostate* 2012; 72: 1150–1156.
4. Conteduca V., Aieta M., Amadori D. i wsp. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: current and emerging therapy strategies. *Critical Reviews in Oncology and Hematology* 2014; 92: 11–24.
5. Kunert-Radek J., Placzkiewicz-Jankowska E. Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny. W: Jarzab B. (red.). *Choroby przysadki*. W: Szczekliki A., Gajewski P. *Choroby wewnętrzne. Kompendium Medycyny Praktycznej* 2011: 584–585.

## Komentarz eksperta

### Wojciech Rogowski

Zespół SIADH obejmuje: hiponatremię  $< 130$  mmol/l, osmolalność osocza  $< 280$  mOsm/kg, natriurezę  $> 40$  mmol/l, przy normalnym spożyciu sodu, prawidłowej czynności nerek, tarczycy i nadnerczy. Poza schorzeniami sercowo-naczyniowymi, neurologicznymi, działaniem ubocznych niektórych leków opioidowych, przeciwdepresyjnych czy niesteroidowych leków przeciwzapalnych stanowi dość częsty zespół paranowotworowy. Najczęściej stwierdza się go u chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca, towarzyszyć również może innym nowotworom złośliwym — opisywano go w chłoniakach, grasiczakach, międzybłoniakach. Przedstawiany przypadek dotyczy drobnokomórkowego raka gruczołu krokowego, bardzo rzadkiego podtypu histopatologicznego dla tego narządu, o biologii przypominającej drobnokomórkowego raka płuca. Stąd też najprawdopodobniej ta komponenta histopatologiczna odpowiedzialna była za rozwój zespołu SIADH. Ponieważ brak jest standardów dla leczenia objawowego, zgodnie z zaleceniami zastosowano leczenie przyczynowe — chemioterapię według schematu PE, leczenie z wyboru w tej postaci histopatologicznej nowotworu. Uzyskanie remisji skojarzone z wyrównaniem hiponatremii potwierdza słuszność postępowania. Szybka progresja i związany z tym zgon chorego charakterystyczne są dla tej postaci histopatologicznej nowotworów.

## 02

# Transformacja potworniaka jądra w niezróżnicowanego drobnokomórkowego mięsaka przestrzeni zaotrzewnowej — rola konsylium wielodyscyplinarnego i leczenia skojarzonego

Wojciech Michalski<sup>1</sup>, Paweł Wiechno<sup>1</sup>, Karol Nietupski<sup>1</sup>, Tomasz Kalinowski<sup>1</sup>, Tomasz Demkow<sup>1</sup>, Tomasz Świtaj<sup>2</sup>, Wirginusz Dziewirski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Wstęp

Nowotwory zarodkowe, szczególnie potworniaki, mogą ulegać transformacji do mięsaków lub raków, zarówno w guzie pierwotnym, jak i w przerzutach [1]. WHO wprowadziła termin „potworniaka z transformacją złośliwą” (TMT, *teratoma with malignant transformation*). Przedstawiamy przypadek drobnokomórkowego mięsaka, wywodzącego się z potworniaka jądra.

### Opis przypadku

U 30-letniego mężczyzny stwierdzono guz przestrzeni zaotrzewnowej (85 × 100 × 140 mm). Wykonano biopsję chirurgiczną, rozpoznając niedojrzałego potworniaka. Na tym etapie chory został skierowany do ośrodka referencyjnego, gdzie w USG stwierdzono guz jądra prągowego, przy prawidłowych stężeniach AFP, hCG i LDH. Wykonano orchidektomię, rozpoznając *teratoma immaturum*, pT1. Tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy nie ujawniła innych nieprawidłowości poza guzem zaotrzewnowym. Ustalono stopień zaawansowania II C (pT1 cN3 M0 S0). Ze względu na rozpoznanie wyłącznie potworniaka, zdecydowano nie podawać chemioterapii BEP i wykonać RPLND (*retroperitoneal lymph node dissection*). Histopatologicznie rozpoznano potworniaka niedojrzałego (70%), dojrzałego (20%) i martwicę (10%), resekcja R0. W potworniaku niedojrzałym dominowało utkanie z komórek drobnych i małych komórek wrzecionowatych. Immunohistochemicznie: miogenina(–), PLAP(–), Fli1(–/+) reakcja ogniskowa w około 10% komórek, CK AE1/3(+). Zaplanowano ambulatoryjną obserwację.

Dwa miesiące później stwierdzono wznowę w miednicy mniejszej (około 60 mm). Z powodu dynamiki choroby pobrano materiał do badania histopatologicznego pod kontrolą TRUS (*transrectal ultrasound*), stwierdzając potworniaka dojrzałego z transformacją w niezróżnicowanego drobnokomórkowego mięsaka. Nie stwierdzono rearanzacji w obrębie genu EWSR1 (sonda: Abbott Vysis Break Apart). W kolejnej TK stwierdzono wzrost guza (159 × 131 × 155 mm), nowe zmiany w przestrzeni zaotrzewnowej (46 × 44 × 41 mm, 45 × 46 × 56 mm, 20 mm) oraz przerzuty w tkance podskórnej brzucha (18 mm); obraz klatki piersiowej był prawidłowy. Z powodu nasilonych bólów podbrzusza i kroczu (NRS 8/10) włączono oksykodon i metoklopramid, uzyskując dobrą kontrolę dolegliwości.

Chorego omówiono na konsylium z udziałem onkologów i chirurgów specjalizujących się w leczeniu mięsaków. Zdecydowano o podaniu chemioterapii według schematu VIP (etopozyd, ifosfamid, cis-platyna — dawki jak dla guzów zarodkowych jądra), z pierwotną profilaktyką G-CSF. Z powodu poszerzenia układu kielichowo-miedniczkowego przed chemioterapią wprowadzono cewnik JJ do nerki prawej. Po 4 kursach w TK stwierdzono znaczną regresję zmian; zdecydowano o kontynuacji chemioterapii do 6 kursów. Po zakończeniu leczenia pozostała 1 zmiana resztkowa (80 mm), położona pomiędzy odbytnicą a pęcherzem moczowym. Po konsylium onkologiczno-chirurgicznym

chorego zakwalifikowano do operacji. Rozpoznano potworniaka dojrzalego (struktury tkanki chrzęstnej, nabłonkowe — 5%, tkanka włóknista, przewlekły naciek zapalny — 95%, resekcja R0). Usunięto cewnik JJ i zakwalifikowano chorego do obserwacji. Jedenaście miesięcy później TK ujawniła 3 zmiany w miednicy, ocenione jako nieresekcyjne. Pobrano materiał do badania histopatologicznego, rozpoznając ponownie drobnokomórkowego mięsaka. Rozpoczęto chemioterapię według schematu EVAIA (etopozyd, winkrystyna, ifosfamid, doksorubicyna).

## Dyskusja

Wśród TMT najczęściej spotyka się *rhabdomyosarcoma* i *adenocarcinoma* [2]. Najlepsze wyniki leczenia daje radykalna resekcja zmiany [1]. Optymalny schemat chemioterapii jest przedmiotem dyskusji. Niektórzy autorzy zalecają schematy oparte na cis-platynie [1], inni podkreślają, że TMT są na nie mniej wrażliwe i zalecają schematy dostosowane do nowego utkania histopatologicznego, np. VAC/IE w prymitywnych guzach neuroektodermalnych [3].

Guz przestrzeni zaotrzewnowej u młodego mężczyzny powinien przede wszystkim nasuwać podejrzenie nowotworu zarodkowego. W pierwszej kolejności należy zbadać jądra i oznaczyć stężenia markerów (hCG, AFP, LDH), a w razie prawidłowych wyników pobrać materiał z guza do badania histopatologicznego.

## Piśmiennictwo

1. Necchi A., Colecchia M., Nicolai N. i wsp. Towards the definition of the best management and prognostic factors of teratoma with malignant transformation: a single-institution case series and new proposal. *BJU International* 2010; 107: 1088–1094.
2. El Mesbahi O., Terrir-Lacombe M.-J., Rebeschung C. i wsp. Chemotherapy in patients with teratoma with malignant transformation. *Eur. Urol.* 2007; 51: 1306–1312.
3. Dunne R.F., Sahasrabudhe D.M., Messing E.M. i wsp. A case series of transformation of teratoma to primitive neuroectodermal tumor: evolving management of a rare malignancy. *Rare tumors* 2014; 6: 5268.

## Komentarz eksperta

### Violetta Sulżyc-Bielicka

Raki jądra reprezentują 1–1,5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i są nowotworami o wysokim odsetku wyleczalności. Zajęcie zaotrzewnowych węzłów chłonnych jest typowe dla tego nowotworu.

Złośliwa transformacja potworniaka (MTT) jest zdefiniowana jako transformacja komponenty somatycznej potworniaka guza zarodkowego do fenotypu nie-germinalnego. Najczęściej histologicznie są to: rhabdomyosarcoma, adenocarcinoma, *primitive neuroectodermal tumors*. Do MTT dochodzi względnie rzadko i częstość jej występowania ocenia się na 3–6% przerzutowych guzów zarodkowych. W przeciwieństwie do guzów zarodkowych, które bardzo dobrze odpowiadają na chemioterapię w oparciu o pochodne platyny, guzy powstałe w wyniku MTT często są odporne na leczenie systemowe i należą do agresywnych nowotworów, o dużym potencjale rozsiewu i wysokim ryzyku zgonu. Panuje pogląd, że w przypadku stwierdzenia w guzie jądra MTT, pierwotnie wykonany zabieg RPLND jest zarówno od strony diagnostycznej jak i terapeutycznej postępowaniem z wyboru. Pacjenci z rozpoznąną MTT w tkankach usuniętych podczas RPLND często są leczeni operacyjnie i systemowo. W przedstawionym przypadku pacjenta po radykalnym leczeniu niedojrzalego potworniaka w II stadium zaawansowania (orchidectomia + RPLND) doszło do szybkiego nawrotu nowotworu z histologicznym utkaniem dojrzalego potworniaka z transformacją do niezróżnicowanego drobnokomórkowego mięsaka. Na spotkaniu zespołu wielodyscyplinarnego zaplanowano wstępną chemioterapię (VIP), a następnie operacyjne leczenie zmiany resztkowej. Po 11 miesiącach rozpoznano kolejną wznowę mięsaka drobnokomórkowego i rozpoczęto chemioterapię schematem EVAIA.

Przedstawienie pacjenta na konsylium wielodyscyplinarnym pozwoliło na zaplanowanie i przeprowadzenie zindywidualizowanego, sekwencyjnego leczenia w sytuacji rzadkiego przebiegu klinicznego nowotworu zarodkowego. Ogromne doświadczenie zespołów, które na co dzień zajmują się leczeniem mięsaków oraz nowotworów urologicznych pozwala na optymalną strategię leczenia, w tym wybór rodzaju leczenia systemowego.

## 03

## Metachroniczne występowanie 5 nowotworów

### Joanna Tajer<sup>1</sup>, Elżbieta Wojciechowska-Lampka<sup>1</sup>, Jan Walewski<sup>1</sup>, Dariusz Wąsowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa

## Wstęp

Pojęcie mnogich nowotworów wprowadził jako pierwszy w 1889 roku Billroth a zmodyfikowali je Warren i Gates w 1932 roku. Rozróżnia się dwa rodzaje pierwotnych, mnogich nowotworów: synchroniczne, jeśli okres pomiędzy rozpoznaniem pierwszego i drugiego nowotworu jest krótszy niż 6 miesięcy, oraz metachroniczne, jeśli przekracza 6 miesięcy. W artykule przedstawiono przypadek pacjenta, u którego w ciągu 20 lat obserwacji rozpoznano i leczono 5 nowotworów występujących meta chronicznie.

## Opis przypadku

59-letni mężczyzna, długoletni palacz tytoniu, został skierowany w listopadzie 1995 roku do Centrum Onkologii w Warszawie, z rozpoznaniem szpiczaka podniebienia miękkiego, stan po operacji. W COI uzupełniono badania diagnostyczne i potwierdzono w konsultacji

histopatologicznej dostarczonych preparatów rozpoznanie izolowanego szpiczaka podniebienia miękkiego, postać wysoko zróżnicowaną, usuniętego w całości, w granicach zdrowych tkanek. Chory był w dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości, bez odchyłań w badaniu przedmiotowym i nie wymagał włączenia leczenia uzupełniającego. Pacjent pozostawał w obserwacji, zgłaszając się regularnie na badania kontrolne. W październiku 2001 roku w rtg klatki piersiowej opisano guz w płacie dolnym płuca lewego. W tomografii komputerowej klatki piersiowej rozpoznano guz o średnicy 22 mm w płacie dolnym płuca lewego, powiększone do 16 mm węzły chłonne w lewej wnęce płucnej, oraz tchawiczno-oskrzelowe obustronnie. W listopadzie 2001 roku wykonano mediastinoskopię z pobraniem do badania histopatologicznego węzłów chłonnych grupy 3, 4, 7 po stronie lewej. W badaniu mikroskopowym we wszystkich grupach węzłowych rozpoznano *lymphadenitis chronica*. W grudniu 2001 roku przeprowadzono torakotomię lewostronną z lewostronną lobektomią dolną. Histopatologicznie rozpoznano raka gruczołowego płuca, bez zajęcia węzłów chłonnych, z marginesem chirurgicznym wolnym od komórek nowotworowych (pT2N0M0). Pacjenta pozostawiono w obserwacji onkologicznej. W lutym 2008 roku w wykonanym badaniu USG jamy brzusznej opisano w górnej części grzbietu lewej nerki w obrębie warstwy korowej i częściowo poza zarysem nerki ogniskową zmianę litą 18 × 19 × 20 mm, prawdopodobnie rozrostową. W kwietniu 2008 w Klinice Urologii CSK MSW wykonano operację nerkooszczędzającą NSS (Nephron Sparing Surgery). W badaniu histopatologicznym rozpoznano onkocytoza nerki lewej. Przebieg pooperacyjny powikłany był infekcją przewodu pokarmowego, której objawy nasiliły się po wypisaniu ze szpitala. Z powodu gwałtownego pogorszenia się stanu ogólnego, odwodnienia, uporczywej biegunki chory był dwukrotnie hospitalizowany w Szpitalu Zakaźnym, gdzie rozpoznano rzekomo błoniaste zapalenie jelit w przebiegu zakażenia *Clostridium difficile* u pacjenta po przebytej posocznicy gronkowcem koagulazoujemnym, opornym na metycylinę, będącym powikłaniem operacji usunięcia bieguna górnego nerki lewej z powodu onkocytoza. W sierpniu 2010 roku chory był diagnozowany z powodu krwiomoczu, w Klinice Urologii CMKP w Warszawie. Wykonano tam elektrosekcję 3 guzów pęcherza moczowego. W badaniu histopatologicznym wszystkich usuniętych zmian rozpoznano carcinoma urotheliale G2 z powierzchniowym naciekiem podścieliska, bez inwazji mięśniówki, pT1N0M0. Z powodu wieloogniskowości zmian, przeprowadzono leczenie dopęcherzowe szczepionką BCG. Po zakończeniu leczenia, pacjenta pozostawiono w obserwacji urologicznej i onkologicznej. W tomografii komputerowej kłp wykonanej w marcu 2012, opisano obecność grubościennej jamy o wymiarach 29 × 29 mm w szczycie płuca prawego, W wykonanej następnie bronchofiberoskopii, pobrano wycinki, BAL. W otrzymanym materiale wykluczono obecność komórek nowotworowych, prątków gruźlicy, grzybów. TK kłp powtórzono w lipcu 2012 — opisano stabilizację obrazu, w ponownej bronchofiberoskopii nie uzyskano materiału potwierdzającego nowotwór. W kolejnej tomografii komputerowej ze stycznia 2013 rozpoznano guz spikularny w płucu prawym, który nie zmienił swoich wymiarów, lecz zmniejszyła się jama powietrzna na korzyść części litej. W lutym 2013 roku wykonano PCI zmiany w szczycie prawego płuca, nie uzyskano materiału zawierającego komórki nowotworowe. W kwietniu 2013 roku BF potwierdziła obecność komórek raka. W badaniu PET-CT opisano w szczycie prawego płuca pojedynczy guz aktywny metabolicznie SUV MAX 5,7. W czerwcu 2013 roku przeprowadzono leczenie operacyjne-torakotomię przednioboczną prawą z lobektomią górną prawą. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka płaskonabłonkowego płata górnego płuca prawego. Pacjent nie wymagał leczenia uzupełniającego. Aktualnie nadal pozostaje w ścisłej obserwacji onkologicznej, wolny od wcześniej rozpoznanych nowotworów.

## Omówienie

Częstość występowania mnogich nowotworów szacuje się na 0,7–8%. Optymalnym sposobem postępowania w przypadku nowotworów metachronicznych jest ustalenie stopnia zaawansowania choroby i zastosowanie leczenia adekwatnego do stanu klinicznego chorego i zaawansowania nowotworu.

## Komentarz eksperta

### Barbara Radecka

Rozwój technik obrazowania, wprowadzenie badań przesiewowych oraz postęp w zakresie leczenia nowotworów powoduje, że coraz częściej rozpoznajemy chorobę we wczesnym stadium, a chorzy uzyskują długoletnie przeżycia. Zwiększa się zatem systematycznie populacja ozdrowieńców, którzy podlegają stałej kontroli onkologicznej. Jednym z celów kontroli po leczeniu onkologicznym jest wczesne wykrywanie kolejnych pierwotnych nowotworów.

Przyczyny występowania kolejnych zachorowań w populacji ozdrowieńców to wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe (np. rak piersi, czy rak płuca po przebytej radioterapii na obszar klatki piersiowej, rak endometrium podczas leczenia tamoksyfenem), odziedziczone uszkodzenia materiału genetycznego (np. rak piersi i rak jajnika), coraz szersze stosowanie immunosupresji (także w schorzeniach pozaonkologicznych), a także styl życia (np. nowotwory tytoniozależne, nowotwory związane z otyłością). Czynnikiem ryzyka jest także wiek. U około 1/3 ozdrowieńców w wieku > 60 lat rozpoznajemy kolejne pierwotne nowotwory.

W populacji chorych na mnogie nowotwory pierwsze zachorowanie to najczęściej rak skóry, piersi, pęcherza moczowego, płuca, gruczołu krokowego, jelita grubego i tarczycy. Wtórne nowotwory rzadko występują u chorych na raka wątroby, trzustki, dróg żółciowych czy na białaczkę, co prawdopodobnie wynika z krótkiego czasu życia takich chorych. Rozpoznanie kolejnych nowotworów ma miejsce zwykle we wczesnych stadiach, co wynika z większej świadomości ozdrowieńców i prowadzenia badań kontrolnych. Nowotwory związane z przebytą wcześniej radioterapią lub chemioterapią bywają odporne na leczenie i miewają dynamiczny przebieg. Często jednak mnogie nowotwory charakteryzują się powolnym i mało agresywnym przebiegiem, szczególnie takie, które są rozpoznawane ponad 5 lat po leczeniu pierwszego nowotworu. Niejednokrotnie nie wymagają agresywnego leczenia. Chorzy, u których rozpoznano 3 i więcej pierwotnych nowotworów uzyskują przeżycie zbliżone do ogólnej populacji. Ryzyko wtórnego nowotworu powinno zawsze być brane pod uwagę podczas kontroli onkologicznej, szczególnie u chorych z obciążającym wywiadem rodzinnym.



## 04

## Czy to zawsze musi być nowotwór?

Konrad Tałasiewicz, Beata Jagielska, Anna Skrzypczyk-Ostaszewicz

Klinika Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Wstęp

W czasach powszechnego dostępu do nowoczesnej diagnostyki obrazowej, uogólniona choroba nowotworowa jest rozpoznaniem wymagającym jak najszybszej weryfikacji. Wiąże się to jednocześnie z wieloma błędami diagnostycznymi i opóźnieniem w leczeniu innych zespołów chorobowych. Zjawisko to niesie za sobą ryzyko utraty zdrowia i sprawności naszych pacjentów.

## Materiał i metody

Praca jest opisem przypadku 38-letniej pacjentki, wcześniej nie leczącej się, która trafiła na oddział neurologiczny z powodu rwy kulszowej lewostronnej z towarzyszącym osłabieniem siły mięśniowej lewej kończyny dolnej w postaci niedowładu wiotkiego. Niedowład wystąpił kilka godzin przed przyjęciem chorej na tamtejszy oddział.

W wykonanym MR kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono centralną przepuklinę krążka międzykręgowego na poziomie L4–L5, zwężającą w znacznym stopniu zachyłek boczny i otwór międzykręgowy po stronie lewej, modelującą nici ogona końskiego. W sąsiadujących kręgach opisano zmiany o charakterze meta. W badaniu stwierdzono również liczne, drobne hiperintensywne ogniska w obrębie wątroby o charakterze meta. Z tego powodu wykonano badanie TK jamy brzusznej, w którym opisano hepatomegalię oraz liczne, drobne hipodensyjne zmiany o wielkości do 10mm podejrzane o meta.

Chorą skierowano celem dalszej diagnostyki do Kliniki Onkologicznej celem pilnej diagnostyki uogólnionej choroby nowotworowej o nieznanym punkcie wyjścia.

## Wyniki

Przy przyjęciu do Kliniki chora prezentowała niedowład kończyny dolnej lewej, nasilony szczególnie w dystalnych częściach kończyny. Podawała utratę masy ciała 7 kg w ciągu 3 miesięcy (o ok. 15%), pomimo prawidłowego żywienia. Ponadto zgłaszała obecność guzka w sutku lewym, który pojawił się około 12 miesięcy temu.

Wykonano badania laboratoryjne, w których uwagę zwracało niewielkie podwyższenie enzymów wątrobowych ALT (55 U/l), fibrynogenu (3.6 G/l), poza tym bez odchyleń. Wykonane markery nowotworowe (AFP, CEA, Ca 19.9, Ca 15.3) były ujemne.

W badaniu mammograficznym stwierdzono zmianę o śr. 20 mm w okolicy zabrodawkowej, BIRADS 0. Z tego powodu wykonano badanie USG piersi — zmiana opisywana w mammografii odpowiadała asymetrycznej tkance gruczołowej. Innych zmian podejrzanych nie stwierdzono.

W toku diagnostyki zmian w wątrobie wykonano u chorej USG jamy brzusznej, uwidaczniając jedynie mnogie, bardzo drobne hipoechogeniczne zmiany, wyglądem przypominające torbiele. Celem weryfikacji diagnozy wykonano MR wątroby z podaniem kontrastu hepatotropowego na podstawie którego postawiono rozpoznanie choroby von Meyenbura (biliary hamartomas), wykluczając tym samym proces nowotworowy. Pacjentkę przekazano celem pilnego leczenia neurochirurgicznego do właściwej Kliniki.

## Omówienie

Choroba kompleksów von Meyenbura (*multiple biliary hamartomas, von Meyenburg complex*) to rzadka przyczyna mnogich, łagodnych zmian w wątrobie. Mimo iż choroba zazwyczaj ma przebieg bezobjawowy i wykrywana jest przypadkowo, niezwykle ważne jest różnicowanie jej z innymi przyczynami występowania mnogich zmian w wątrobie. W wyżej opisywanym przypadku nie tyle istotne było postawienie właściwej diagnozy, co wykluczenie procesu złośliwego celem pilnego wykonania zabiegu neurochirurgicznego przyczyniającego się do uratowania sprawności fizycznej pacjentki. Jak pokazuje ten przypadek czasem zbyt wcześnie postawiona diagnoza uogólnionego procesu nowotworowego może przyczynić się do utraty zdrowia pacjentów, a także mieć wpływ na całe ich późniejsze życie.

## Komentarz eksperta

## Kazimierz Drosik

Dwie podstawowe zasady onkologa powinny być zawsze przestrzegane:

1. Jedynym potwierdzeniem choroby nowotworowej (poza nielicznymi wypadkami) jest wiarygodne badanie histologiczne.
2. Musi być zgodność obrazu klinicznego z badaniem histologicznym czyli wprowadzone przez polskiego patologa prof. J.J. Laskowskiego pojęcie histokliniki.

Oczywiście dużym ułatwieniem w procesie diagnostyki nowotworów i diagnostyki różnicowej jest ogromny postęp jaki dokonał się w badaniach obrazowych, immunohistochemicznych i molekularnych, ale nie zmienia to faktu, że każda choroba może imitować (lub maskować) chorobę nowotworową i coś co wygląda na chorobę nowotworową w rzeczywistości może nią nie być. Dlatego przestrzeganie powyższych zasad jest tak ważne.

Pozostaje tylko podstawowy, nie do końca rozstrzygnięty problem, czy do ośrodków onkologicznych powinni być kierowani chorzy z wcześniej rozpoznaną chorobą nowotworową tak aby te ośrodki mogły skupić się na leczeniu, czy też powinny zajmować się szeroką diagnostyką zmian podejrzanych.

## 05

## Stopniowo narastające objawy polidypsji i poliurii jako pierwsze i jedyne objawy rozwijającego się rozrodczaka (germinoma) okolicy śród- i nadsiodłowej przysadki mózgowej

Magdalena Kędzierska<sup>1</sup>, Łukasz Graczyk<sup>2</sup>, Justyna Chałubińska-Fendler<sup>2</sup>, Sylwia Pogoda-Złotkowska<sup>1</sup>, Dominika Kulejewska<sup>1</sup>, Jacek Fijuth<sup>2</sup>, Piotr Potemski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Zakład Teleradioterapii, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Chory lat 22 od października 2012 skarżył się na narastającą polidypsję i poliurię, bez zaburzeń widzenia. Chory jako student AWF był pod stałą opieką lekarską, w podstawowych badaniach laboratoryjnych bez rzadnych odchyłeń od stanu prawidłowego. Objawy polidypsji i poliurii zostały zbagatelizowane i wytłumaczone intensywnym wysiłkiem fizycznym wpisanym w program studiów. W sierpniu 2013 chory z powodu stłuczenia głowy i wstrząśnienia mózgu, którego doznał w wypadku motocyklowym, został hospitalizowany w Oddziale Chirurgicznym WSZ w Koninie. W wykonanym w trakcie hospitalizacji badaniu CT głowy zobrazowano w okolicy nadsiodłowej widoczną kulistą izodensyjną zmianę ogniskową o średnicy około 11 mm o cechach guza przysadki najprawdopodobniej makrogruczolaka. W badaniach laboratoryjnych wykryto hiperprolaktynemię (38,3 ng/ml), w pozostałych badaniach nie znaleziono odchyłeń. W październiku 2013 w celu pogłębienia diagnostyki wykonano badanie MR głowy, który zobrazowało w obrębie siodła tureckiego masę patologiczną o wymiarach 19 × 12 × 14 mm, uwypuklającą się w okolicy nadsiodłowej, obejmującą lejek przysadki, przylegającą do prawej tętnicy szyjnej wewnętrznej na około 1/4 obwodu i dotykającą lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej. Zmiana modelowała skrzyżowanie nerwów wzrokowych. W listopadzie 2013 chory był hospitalizowany w Klinice Endokrynologii Katedry Endokrynologii UM w Łodzi. Na podstawie przeprowadzonych badań rozpoznano niedoczynność przedniego płata przysadki przy prawidłowym stężeniu testosteronu mimo niedoboru gonadotropin, ze współistniejącą hiperprolaktynemią wynikającą z lokalizacji guza oraz moczówką prostą. Rozpoczęto leczenie substytucyjne preparatami hormonów kory nadnerczy (Hydrocortisonum 10 mg–10 mg–5 mg), tarczycy (Euthyrox N 88 µg) i analogiem wazopresyny (Minirin Melt 120 µg–0–60 µg). W badaniu okulistycznym bez odchyłeń od stanu prawidłowego. Następnie chory został zakwalifikowany do zabiegu operacyjnego, który przeprowadzono w dniu 02.12.2013 z dostępu przez zatokę klinową, usunięto część wewnątrzsiodłową, bez możliwości dostępu do części guza położonego ponadprzeponowo. Przebieg okołoperacyjny bez powikłań. W kontrolnym badaniu MR głowy uwidocznił stan po pomniejszeniu części wewnątrzsiodłowej bez istotnych zmian w zakresie części nadprzeponowej. W badaniu histopatologicznym rozpoznano rozrodczaka (germinoma). Chory został skierowany do Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi, gdzie zakwalifikowano go do chemioradioterapii sekwencyjnej. W trakcie pobytu wykonano punkcję płynu mózgowo-rdzeniowego, wynik badania cytologicznego pobranego materiału bez komórek atypowych. W badaniach obrazowych: CT jamy brzusznej i miednicy, RTG klatki piersiowej, USG jąder bez cech rozsiewu choroby. W styczniu 2014 rozpoczął chemioterapię (otrzymał 3 cykle wg schematu BEP). W badaniach laboratoryjnych przed podaniem I cyklu chemioterapii zaobserwowano podwyższone stężenie markera βHCG — 42,88 mIU/ml, które uległo normalizacji po zakończonym leczeniu systemowym. W 12 dobie I cyklu i terminie 3 podania bleomycyny w ramach II cyklu leczenia u chory był hospitalizowany w Klinice Chemioterapii z powodu gorączki neutropenicznej. Po normalizacji parametrów chemioterapię kontynuowano z zastosowaniem wtórnej profilaktyki zapobiegania gorączki neutropenicznej. Leczenie systemowe chory zakończył 31.03.2014. Następnie chory został poddany radioterapii na obszar układu komorowego 27 Gy/g oraz na obszar łoża guza 36 Gy/g oraz na obszar zmiany resztkowej 45 Gy/g między 06.05–06.06.2014, uzyskując całkowitą remisję choroby zobrazowaną w badaniu MR głowy, która utrzymuje się do chwili obecnej (ostatnie badanie z dnia 23.04.2015). Chory jest pod opieką poradni endokrynologicznej i poradni radioterapii. Pytania: 1) Czy polidypsja i poliuria to klasyczne objawy rozrodczaka (germinoma) zlokalizowanego w przysadce mózgowej? 2) W jakim procencie polidypsja i poliuria to pierwsze i jedyne objawy rozrodczaka (germinoma) zlokalizowanego w przysadce mózgowej? 3) Jaki jest patomechanizm wystąpienia polidypsji i poliurii w przebiegu guzów przysadki mózgowej?

### Komentarz eksperta

#### Wojciech Rogowski

Guzy zarodkowe o lokalizacji pozagonadalnej są rzadkimi nowotworami, rozpoznawanymi zwykle w ciągu pierwszych dwóch dekad życia. Wiek prezentowanego chorego potwierdza dane z piśmiennictwa. W obrębie czaszki wykazują one tendencję do umiejscawiania się w środkowej linii ciała, w okolicy szczyzki bądź też okolicy podwzgórza i siodła. Manifestacja kliniczna guzów zarodkowych ośrodkowego układu nerwowego zależy od wieku pacjenta, jak również lokalizacji i wielkości guza. Z uwagi na bliskość miejsca usytuowania tych nowotworów względem podwzgórza i przysadki mózgowej u chorych cierpiących na guzy zarodkowe może dochodzić do wielu różnych zaburzeń endokrynologicznych. Do najbardziej charakterystycznych zaburzeń funkcji gruczolów wydzielania wewnętrznego u tych chorych należą: moczówka prosta, niedobór hormonu wzrostu oraz przedwczesne dojrzewanie płciowe. Objawy kliniczne wynikające z obecności guzów zarodkowych w istotny sposób zależą od lokalizacji ogniska pierwotnego. W przypadku nowotworów zlokalizowanych w okolicy szczyzki dominują objawy neurologiczne, podczas gdy w przypadku guzów nadsiodłowych zwraca uwagę przewaga objawów endokrynologicznych jak w opisanym przypadku. Zdarza się, iż mija okres kilku miesięcy od wystąpienia zespołu endokrynologicznego i postawienia rozpoznania, co miało miejsce w przypadku opisanego chorego. Wysoka chemo- i promieniowrażliwość guzów germinalnych były podstawą zastosowania leczenia skojarzonego.

## 06

## Mnogie nowotwory — niezależne zachorowania czy powikłania terapii?

Renata Sienkiewicz-Kozłowska, Katarzyna Pogoda, Ewa Szombara, Jerzy Giermek, Zbigniew Nowecki

Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa

### Wstęp

Występowanie kilku pierwotnych nowotworów u jednego pacjenta może mieć podłoże genetyczne. Z drugiej strony jednym z późnych powikłań leczenia onkologicznego są kolejne nowotwory. Przebyte leczenie czasami ogranicza wybór terapii w przypadku zachorowania na kolejny nowotwór, co z kolei może powodować zastosowanie suboptymalnej terapii, a w konsekwencji gorsze odległe wyniki leczenia chorych.

### Opis przypadku

W 1998 r. u 24-letniej kobiety rozpoznano chłoniaka Hodgkina w stopniu zaawansowania CS II (lokalizacja nadprzeponowa), podtyp NS. Chorą poddano chemioterapii według schematu MOPP/ABV (6 kursów). Następnie przeprowadzono uzupełniającą radioterapię na pole płaszczowe górne.

We wrześniu 2010 r. chora zgłosiła się do onkologa z wynikiem mammografii (w piersi lewej 20 mm guzek — BIRADS 5) oraz biopsji gruboigłowej: rak G3, receptory: ER — 0%, PgR — 30%, HER2 — ujemny. W badaniu przedmiotowym stwierdzono guz piersi 3 × 4 cm oraz niepowiększone obwodowe węzły chłonne (cT2N0). W październiku 2010 r. u chorej przeprowadzono lewostronną mastektomię; wynik badania histologicznego: rak przewodowy G3, guz 3,2 cm, w 4/10 węzłów chłonnych przerzuty (pT2N2), receptory: ER — ujemny, PgR — ujemny, HER2 — ujemny. Z uwagi na wcześniejsze leczenie zastosowano chemioterapię bez antracyklin — 6 kursów TC (docetaksel + cyklofosfamid; do kwietnia 2011 r.). Chorą zdyskwalifikowano z uzupełniającej radioterapii z powodu wcześniejszego napromieniania obejmującego również obszar klatki piersiowej.

W lipcu 2012 r. w badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono 3 cm guz płuca, który potwierdzono w TK klatki piersiowej. Chora nigdy nie paliła papierosów. Wykonano biopsję cienkoigłową potwierdzając nowotworowy charakter zmiany. Następnie przeprowadzono lobektomię górną; wynik badania histologicznego: rak wielkokomorowy płuca, guz 4 cm, bez przerzutów w węzłach chłonnych, operacja R0; pT2aN0. Z uwagi na zaawansowanie choroby nie stosowano uzupełniającej chemioterapii ani radioterapii.

W grudniu 2014 r. chora zgłosiła się do onkologa z powodu bólu kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego. Stan chorej był dość dobry (WHO-1), LVEF 64%. W RTG i MR stwierdzono przerzuty w kościach miednicy i kręgosłupa lędźwiowego, płyn w lewej jamie opłucnej i guzki opłucnej o charakterze przerzutowym. Chora nie wyraziła zgody na przeprowadzenie diagnostyki różnicowej określającej punkt wyjścia przerzutów. Podjęto decyzję o paliatywnej radioterapii miednicy i wdrożeniu chemioterapii według schematu PN (cisplatyna + winorelbina). Dotychczas podano III kursy chemioterapii, pacjentka ma zaplanowaną ocenę skuteczności terapii. W ciągu ostatnich dwóch tygodni obserwuje się pogorszenie stanu ogólnego, zmniejszenie masy ciała, utratę apetytu, osłabienie.

### Omówienie

U chorej wystąpiły zachorowania na trzy nowotwory: chłoniaka Hodgkina (24 rż.), raka piersi (36 rż.) i raka płuca (38 rż.). Chorą konsultowano w poradni genetycznej, gdzie wykluczono obecność mutacji *BRC1/2*. W rodzinie występowały zachorowania na nowotwory piersi (w tym siostra pacjentki w 37 rż.), narządu rodowego i płuca, co sugeruje możliwość występowania innej mutacji genetycznej. Obecnie stosuje się inne metody leczenia chłoniaka Hodgkina, niż te, jakie zastosowano u omawianej pacjentki. Nie można ustalić, czy wcześniej zastosowana radioterapia na pole płaszczowe górne miała wpływ na powstanie raka piersi i raka płuca. Niemniej przebyte leczenie na pewno miało wpływ na wybór uzupełniającej terapii raka piersi — konieczne było zastosowanie schematu chemioterapii bez antracyklin. Poza tym chorą zdyskwalifikowano z uzupełniającej radioterapii, mimo wskazań do takiego postępowania. To mogło mieć wpływ na wyniki leczenia.

### Komentarz eksperta

#### Barbara Radecka

Ozdrowieńcy mają o 14% wyższe ryzyko rozwoju drugiego pierwotnego nowotworu niż pozostała populacja. Wcześniejsze leczenie onkologiczne to tylko jeden z wielu czynników ryzyka rozwoju kolejnych nowotworów. Wtórne nowotwory spowodowane leczeniem chemioterapią rozwijają się zwykle po kilku miesiącach do 10 lat po leczeniu, podczas, gdy związane z hormonoterapią lub radioterapią mają zwykle znacznie dłuższy czas uśpiania — 5–15 lat. Zwykle trudno ustalić jednoznacznie przyczynę kolejnego zachorowania, bowiem poza przebytem leczeniem pod uwagę należy brać styl życia czy wywiad rodzinny. Niezwykle istotne jest dążenie do weryfikacji histopatologicznej ognisk pojawiających się w okresie obserwacji po radykalnym leczeniu onkologicznym. Zmiany te bowiem mogą być nie tylko przerzutami pierwotnego nowotworu, ale także kolejnymi niezależnymi nowotworami.

Występowanie kolejnych, metachronicznych nowotworów jest szczególnie istotne w populacji ozdowieńców leczonych uprzednio z powodu nowotworów wieku rozwojowego. Biorąc pod uwagę bardzo dobre wyniki leczenia tych chorób (przeżycia > 15 lat są udziałem ponad 80% leczonych), spodziewany dalszy czas życia ozdowieńców przekracza 50 lat. Jednocześnie chorzy są ekspozowani na leczenie przeciwnowotworowe w okresie nieukończonego rozwoju organizmu. Z tego powodu ryzyko wystąpienia (wtórnych) nowotworów w tej grupie jest ok. 7-krotnie wyższe niż w ogólnej populacji. Co więcej, prawdopodobieństwo zachorowanie powoli, ale systematycznie wzrasta w miarę upływu czasu i nie osiąga *plateau* nawet po 30 latach od przebytego pierwotnego leczenia. Dane amerykańskie (*The*

*Childhood Cancer Survivor Study*) wskazują jednak, że na przestrzeni 30 lat zmniejsza się odsetek chorych eksponowanych na radioterapię, poprawiają się techniki napromieniania, zmniejsza się dawka ekspozycyjna leków alkilujących, co prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów indukowanych leczeniem. Jednocześnie obserwuje się stałą poprawę w zakresie odległych wyników leczenia i zmniejszenie ryzyka zgonu zależnego od nawrotu choroby nowotworowej.

## 07

# Ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa spowodowana zmianami niedokrwienymi mięśnia sercowego jako wczesne powikłanie leczenia systemowego według schematu R-CHOP u chorego na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Ewa Mróz, Joanna Romejko-Jarosińska, Katarzyna Domańska-Czyż, Jan Walewski

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

### Wstęp

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) należy do najczęstszych nowotworów układu chłonnego u ludzi dorosłych. Metodą referencyjną w leczeniu pierwszej linii jest program R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę i prednizon). Do groźnych powikłań tego leczenia należą: powikłania związane z wlewem (zespół uwalniania cytokin, zespół lizy guza), powikłania hematologiczne, oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Przedstawiamy przypadek 64-letniego chorego na chłoniaka DLBCL, u którego bezpośrednio po zakończeniu pierwszego wlewu R-CHOP obserwowano wczesne powikłania, pod postacią ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej spowodowanej wczesnymi zmianami niedokrwienymi mięśnia sercowego.

### Opis przypadku

W czerwcu 2014 roku 64-letni pacjent zgłosił się z powodu powiększających się węzłów chłonnych szyjno-nadobojczykowych lewych i obwodu brzucha oraz objawów systemowych. Na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego nadobojczykowego postawiono rozpoznanie chłoniaka DLBCL, *not other specified NOS*. Pozytonowa tomografia emisyjna uwidoczniła aktywne zmiany w węzłach chłonnych szyi, śródpiersia, jamy brzusznej oraz wątrobie, śledzionie, otrzewnej i szpiku kostnym. Określono stopień zaawansowania na IVB i wartość IPI 4 — grupa dużego ryzyka. Pacjent leczyl się z powodu nadciśnienia tętniczego, astmy oskrzelowej oraz cukrzycy typu II. W EKG stwierdzono niezupełny blok prawej odnogi pęczka Hisa, jako wariant fizjologii. W ECHO serca zachowaną całkowitą czynność skurczową lewej komory, z frakcją wyrzutową — 61%. Pacjent został zakwalifikowany do leczenia R-CHOP. Ze względu na stan ogólny, obciążenia internistyczne, zaawansowanie choroby oraz ryzyko zespołu lizy guza zdecydowano o podaniu pierwszego kursu w dawkach frakcjonowanych — cyklofosfamid i prednizon jako prefazę przez 5 dni, doksorubicynę, winkrystynę i rytuksymab w dniu szóstym. Po zastosowaniu prefazy uzyskano zmniejszenie obwodu brzucha oraz ustąpienie limfadenopatii. Nie obserwowano cech zespołu lizy guza. W trakcie wlewu rytuksymabu obserwowano powikłania związane z uwalnianiem cytokin — dreszcze, bez skurczu oskrzeli i duszności, przy prawidłowych parametrach ciśnienia tętniczego, tętna, saturacji. Uzyskano poprawę po podaniu hydrocortisonu, paracetamolu i clemastinu. Dwie godziny po zakończeniu wlewu rytuksymabu pacjent zgłosił nagłą duszność. Przedmiotowo stwierdzono błądliwość powłok skórnych, cechy zastojów nad polami płucnymi, tachykardię, hipotensję, stopniowy spadek saturacji do 70%, a następnie zatrzymanie krążenia. Mimo godzinnej resuscytacji krążeniowo-oddechowej nie uzyskano powrotu hemodynamicznie wydolnej czynności serca. Stwierdzono zgon chorego w mechanizmie asystolii. Badanie sekcyjne potwierdziło ostrą niewydolność krążeniowo-oddechową spowodowaną wczesnymi zmianami niedokrwienymi w mięśniu sercowym jako bezpośrednią przyczynę zgonu.

### Omówienie przypadku

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią około 30–40% nowych rozpoznań chłoniaków. Ponad połowa pacjentów jest w chwili rozpoznania w wieku ponad 60 lat. W badaniach randomizowanych wykazano, że program R-CHOP jest optymalnym leczeniem dla chorych starszych. Chociaż częstość powikłań śmiertelnych tego leczenia u starszych jest znamienne większa, niż u młodszych, to zmniejszenie ryzyka powikłań przez złagodzenie chemioterapii wiąże się z istotnym zmniejszeniem skuteczności. Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego obserwowano u 18,8% pacjentów w badaniu rejestracyjnym rytuksymabu. Najczęstszymi były spadek ciśnienia i nadciśnienie tętnicze. Poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe (migotanie przedsionków, zawał serca, niewydolność lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3% pacjentów oraz < 1% w grupie kontrolnej. Przy kwalifikowaniu pacjenta do chemioterapii należy pamiętać o możliwości wystąpienia groźnych dla życia powikłań, szczególnie chorych w złym stanie ogólnym, z zaawansowaną chorobą, i chorobami współistniejącymi.

## Komentarz eksperta

### Ewa Kalinka-Warzocha

Opisany przebieg leczenia chorego immunochemioterapią według schematu R-CHOP stanowi przykład rzadkiego, ale opisywanego już powikłania. Zespół leczący z należytą starannością ocenił ryzyko sercowo naczyniowe poprzez zebranie wywiadu odnośnie czynników ryzyka kardiotoksyczności, ocenę elektrokardiogramu (EKG) i frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). U chorego stwierdzono nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę, które stanowią czynnik ryzyka kardiotoksyczności, i w takich przypadkach zaleca się obowiązkowe wykonanie badania echokardiograficznego (ECHO) przed leczeniem antracyklinami. W badaniu ECHO nie stwierdzono nieprawidłowości, z prawidłową LVEF. Niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa nie jest istotnym klinicznie odchyleniem w EKG i nie stanowi przeciwwskazania do immunochemioterapii.

W opisanym przypadku mamy do czynienia z nagłym zgonem sercowym wynikającym prawdopodobnie z ostrego epizodu niedokrwienia miokardium, co potwierdziło badanie sekcyjne. Dlatego należy rozważyć wszystkie składowe leczenia w aspekcie ryzyka ostrego niedokrwienia miokardium. Z podanych choremu leków najwyższe ryzyko kardiotoksyczności przypisuje się dokсорubicynie. Najczęstszym powikłaniem kardiologicznym antracyklin jest niewydolność serca, głównie pod postacią kardiomiopatii poantracyklinowej zależnej częściowo od dawki kumulacyjnej, jednak leczenie antracyklinami stanowi czynnik (niezależnego od dawki kumulacyjnej) ryzyka niedokrwienia mięśnia sercowego.

- Limat i wsp. wykazali, że podczas leczenia chłoniaków, przy stosunkowo niskich dawkach kumulacyjnych dokсорubicyny, odnotowuje się wysoką częstość powikłań kardiologicznych: w całej badanej grupie 20% doświadczyło kardiotoksyczności, w tym 27% chorych, którzy otrzymali dawkę dokсорubicyny > 200 mg/m<sup>2</sup>. Dane pochodzące z polskiego wieloośrodkowego rejestru *Polish Lymphoma Research Group* (PLRG) pokazują, że aż 5% chorych leczonych antracyklinami doświadcza zgonów sercowo-naczyniowych w obserwacji krótkoterminowej i pacjentów tych nie udaje się zidentyfikować w badaniu echokardiograficznym poprzez ocenę spadku LVEF. Kalam i wsp. Przeprowadzili metaanalizę dotyczącą pierwotnej lub wczesnej wtórnej kardioprotekcji farmakologicznej u chorych leczonych antracyklinami, dokumentując skuteczność beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, statyn lub dekstrazoksanu w zakresie redukcji ryzyka spadku LVEF lub/i objawów niewydolności serca. Natomiast wymieniona analiza nie dotyczy ryzyka ostrych epizodów niedokrwiennych, ani nagłych zgonów.
- Badania dotyczące winkrystyny nie udokumentowały jej kardiotoksyczności, a nawet istnieją dane wskazujące na redukcję uszkodzenia komórek mięśnia sercowego przez dokсорubicynę przy jednoczesnym podawaniu winkrystyny.
- Cyklofosfamid stanowi czynnik ryzyka niewydolności serca, zwłaszcza w dużych dawkach, ale nie zwiększa jednoznacznie ryzyka ostrych epizodów niedokrwiennych.
- Rytuksymab nie wiąże się z kardiotoksycznością w monoterapii, ani nie zwiększa kardiotoksyczności antracyklin w skojarzeniu ze schematem R-CHOP.
- Wiele grup badawczych dąży do stworzenia nowoczesnego algorytmu diagnostycznego dla ryzyka kardiotoksyczności wczesnej i późnej, którego wartość prognostyczna i predykcyjna, jest obecnie walidowana. Może się do tego przyczynić m.in. polskie wieloośrodkowe badanie z randomizacją — *Polish Prevention in Cardiology (Pol PinCO)*, którego wyniki mają udowodnić rolę strategii kardioprotekcji pierwotnej i wtórnej opartej na nowoczesnej diagnostyce obrazowej i biomarkerowej.
- Odrębne zagadnienie stanowi całościowa ocena powikłań u chorych na nowotwory układu chłonnego, obejmująca także ocenę chorób towarzyszących, do czego autorzy przypadku także się odnieśli z należytą starannością.
- Reasumując, opisany przebieg leczenia pierwszym cyklem R-CHOP u chorego na DLBCL stanowi dowód na to, że pomimo właściwej oceny ryzyka kardiotoksyczności, nagły zgon sercowy należy brać pod uwagę jako potencjalne, choć kazuistyczne powikłanie każdej dawki antracyklin

### Piśmiennictwo

1. Yeh E.T.H., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 2231–2247.
2. Limat S., Demesmay K., Voillat L. i wsp. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 277–281.
3. Chatterjee K., Zhang J., Tao R. i wsp. Vincristine attenuates doxorubicin cardiotoxicity *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 373 (4): 555–560.
4. Rabinovitz A. Rituximab and cardiotoxicity. *JACC* March 12, 2013; 61 (10).
5. Kalam K., Marwick T.H. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 2013; 49 (13): 2900–2909.
6. Szmít S. Kardiotoksyczność antracyklin — nie tylko dysfunkcja skurczowa lewej komory. *Kardiologia Polska* 2013; 71 (7): 691–694.
7. Czyż A. Postępy w leczeniu wspomagającym u chorych na nowotwory układów chłonnego i krwiotwórczego. *Hematologia* 2015; 6 (1): 77–84.

## 08

## Nietypowy przebieg niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentki leczonej uzupełniająco z powodu raka piersi — kontrowersyjne decyzje terapeutyczne

Magdalena Krakowska, Jarosław Dyczka, Rafał Czyżykowski, Anna Janiak, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

### Wstęp

Przerzuty do mózgu występują u 20–50% chorych na nowotwory złośliwe i są najczęstszymi guzami złośliwymi ośrodkowego układu nerwowego. Częstość ich rozpoznawania zwiększa się w związku z uzyskiwaniem długoletnich przeżyć dzięki skuteczniejszemu leczeniu oraz poprawą diagnostyki neuroobrazowej. Rozsiew do mózgu stwierdzany jest u 20% chorych na raka płuca oraz 5% chorych na raka piersi.

### Opis przypadku

We wrześniu 2004 roku 51-letnia chora zgłosiła się do poradni onkologicznej z powodu guza prawej piersi o śr. 1 cm. W materiale cytologicznym uzyskanym z biopsji cienkoigłowej nie stwierdzono komórek nowotworowych. Ponadto nie zobrazowano nieprawidłowości w RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej ani scyntygrafii kośćca. Jednak ze względu na radiologiczne objawy raka opisane w mammografii oraz szybką kliniczną progresję guza, w październiku 2004 roku chorą poddano amputacji piersi prawej metodą Pateya z limfadenektomią pachową. W trakcie zabiegu wykonano badanie doraźne (carcinoma), następnie w badaniu materiału pooperacyjnego potwierdzono rozpoznanie raka (carcinoma ductale G3, pT2N0, ER 3+, PR 3+, HER2 negatywny). Chora otrzymała sześć cykli uzupełniającej chemioterapii według schematu AC oraz rozpoczęła hormonoterapię tamoksyfenem.

W październiku 2006 roku w kontrolnym RTG klatki piersiowej uwidoczono dwa okrągłe cienie w dolnym biegunie lewej wnęki. W tomografii komputerowej zobrazowano guz dolnego płata lewego płuca o śr. 5 cm, zmianę w prawym płucu o śr. 5 mm oraz dwa powiększone węzły chłonne przy ostrodze tchawicy. Podczas bronchoskopii stwierdzono zwężenie i zaczerwienienie oskrzela, jednak w pobranym materiale histopatologicznym nie było komórek nowotworowych. W badaniach obrazowych wykluczono rozsiew do innych narządów. Rozpoznano wznowę raka piersi i podano jeden cykl chemioterapii doksorubicyną z winorelbina przerywając leczenie tamoksyfenem. Ze względu na niejednoznaczny obraz kliniczny ponownie wykonano bronchoskopię. Tym razem w wymazie szczoteczkowym obecne były komórki raka niedrobnokomórkowego. Chorą zakwalifikowano do chemioterapii karboplatyną z winorelbina oraz wznowiono hormonoterapię. Po 3 cyklach chemioterapii stwierdzono stabilizację choroby. Pacjentka zaniechała dalszego leczenia w ośrodku onkologicznym.

W styczniu 2014 roku chora została przyjęta do oddziału neurologicznego z powodu utrzymującego się przez kilka dni osłabienia siły mięśniowej i drgawek lewych kończyn. W badaniu przedmiotowym stwierdzono niedowład lewostronny. W badaniu rezonansem magnetycznym opisano guz w prawym płacie czołowym. Wykonano resekcję zmiany. Na podstawie badania histopatologicznego oraz oznaczeń immunohistochemicznych (TTF1+) materiału pooperacyjnego rozpoznano przerzut gruczolowego raka płuca. Nie wykryto mutacji genu *EGFR*. W tomografii komputerowej stwierdzono progresję guza lewego płuca oraz powiększone do 13 mm okołotchawicze węzły chłonne. W kwietniu 2014 u pacjentki zastosowano stereotaktyczną radioterapię fotonami 6MV na obszar zmiany resztkowej po operacji guza mózgu w dawce 12 Gy. Następnie chorą skierowano do Kliniki Chemioterapii gdzie została zakwalifikowana do paliatywnego leczenia systemowego cisplatyną z gemcytabiną. Pacjentka otrzymała 3 cykle chemioterapii uzyskując poprawę kliniczną. W październiku 2014 roku nie zgłosiła się w wyznaczonym terminie. Zmarła w listopadzie 2014 roku.

### Omówienie

Przedstawione postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne, szczególnie zastosowane schematy chemioterapii trudno uzasadnić ponieważ decyzje podejmowano w różnych ośrodkach, często nie dysponując całością obrazu klinicznego. Jednak warto zwrócić uwagę na wartość chirurgicznego leczenia pojedynczych przerzutów do OUN u pacjenta z kilkoma nowotworami. U opisanej chorej badanie histopatologiczne oraz oznaczenia immunohistochemiczne materiału uzyskanego podczas resekcji guza mózgu umożliwiły rozpoznanie progresji raka płuca, a następnie rozpoczęcie właściwego paliatywnego leczenia systemowego.

### Piśmiennictwo

1. Barnholtz-Sloan J., Sloan A., Davis F. i wsp. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2865–2872.
2. Smedby K., Brandt L., Bäcklund M. i wsp. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br. J. Cancer* 2009; 101: 1919–1924.
3. Lombardi G., Di Stefano A., Farina P. i wsp. Systemic treatments for brain metastases from breast cancer, non-small cell lung cancer, melanoma and renal cell carcinoma: an overview of the literature. *Cancer Treat. Rev.* 2014; 40: 951–959.
4. Owonikoko T., Arbiser J., Zelnak A. i wsp. Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014; 11: 203–222.
5. Nawrocki S. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. *Onkologia kliniczna*. Via Medica, Gdańsk 2015: 465–492.

### Komentarz eksperta

Dariusz M. Kowalski

Pierwotny rak płuca jest najczęstszym nowotworem u mężczyzn, a pierwotny rak piersi najczęstszym nowotworem u kobiet. Przedstawiono przypadek chorej leczonej radykalnie z powodu raka piersi (mastektomia prawostronna) w pooperacyjnym stopniu zaawansowania

klinicznego IIA (pT2 N0 N0) z wysoką ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych i z negatywnym wynikiem badania receptora HER-2. W okresie obserwacji po 2 latach stwierdzono drugi nowotwór pierwotny — niedrobnokomórkowy rak płuca pierwotnie rozpoznany jako wznowa raka piersi. Abstrahując od zastosowanego leczenia (doksorubicyna z winorelbina), należy podkreślić, że w każdym przypadku, szczególnie w okresie wieloletniej obserwacji istnieje konieczność weryfikacji histologicznej nowych zmian pod kątem wystąpienia drugiego nowotworu pierwotnego. W przypadku rozpoznania drugiego nowotworu konieczne jest ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego i kwalifikacja do leczenia zgodnie z wszystkimi zasadami obowiązującymi w danej lokalizacji narządowej. Ze względu na brak dokładnego opisu badania tomografią komputerową w tym przypadku nie jest możliwa ocena cech TNM. Chora otrzymała 3 cykle chemioterapii opartej na karboplatynie i winorelbinie z odpowiedzią SD trwającą 7 lat!!! Kraniotomia i nieradykalne usunięcie zmiany przerzutowej w ośrodkowym układzie nerwowym pozwoliło ustalić typ raka płuca. Leczenie uzupełniające zabieg neurochirurgiczny jest obecnie przedmiotem kontrowersji i obejmuje możliwość zastosowania napromieniania całego OUN (WBRT, *Whole Brain Radiation Therapy*), radioterapii SBRT w tym przypadku zmiany resztkowej lub wyłącznej obserwacji.

## 09

# Przypadek skutecznego odczulania u pacjentki z rakiem jajnika i uczuleniem na karboplatynę

Marcin Ekiert<sup>1,2</sup>, Katarzyna Soter<sup>1,2</sup>, Aleksandra Łacko<sup>1,2</sup>, Wojciech Tyralski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddział Onkologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Zakład Leczenia Systemowego Nowotworów Litych, Katedra Onkologii Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>3</sup>Apteka Szpitalna, Pracownia Cytostatyków, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

### Wstęp

Nasilone reakcje uczuleniowe są częstą przyczyną zakończenia leczenia cytostatykami lub wymagają zmiany schematu leczenia. Sole platyny stanowią podstawowy lek w terapii wielu nowotworów. Platynooporność lub brak możliwości leczenia związkami platyny u pacjentek z rakiem jajnika znacznie ogranicza możliwości terapeutyczne.

### Opis przypadku

65-letnia pacjentka z zaawansowanym rakiem jajnika została przyjęta w 04.2015 do Oddziału Onkologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu celem leczenia systemowego. W przeszłości pacjentka przebyła leczenie paklitaksellem, cisplatyną, karboplatyną, cyklofosfamidem, gemcytabiną, karboplatyną, doksorubicyną liposomalną i topotekaniem. Chora przebyła także napromienianie lewej okolicy nadobojczykowej z powodu rozszewu do węzłów chłonnych powodujących zespół Hornera.

Poprzednie leczenie karboplatyną zostało przerwane z powodu nasilonych objawów uczuleniowych pod postacią zaczerwienienia twarzy i duszności pomimo stosowanej premedykacji lekami przeciwhistaminowymi i sterydami. Chora zgłaszała objawy zaburzeń drożności przewodu pokarmowego, nasilone dolegliwości bólowe jamy brzusznej. W badaniu fizykalnym stwierdzono rozmyty opór wypełniający prawie w całości jamę brzuszną, wysoki poziom CA125. Uwzględniając przebyte leczenie, brak cech platynooporności zdecydowano o próbie leczenia karboplatyną w oparciu o schemat odczulania zaproponowany przez Castells.[1] Podawano karboplatynę w 12 eskalowanych dawkach podawanych w postaci długiego wlewu po premedykacji deksametazonem, ranitydyną, clemastinem i lorafenem.

### Wyniki

Łącznie podano 10 kursów chemioterapii uzyskując znaczną regresję zmian w jamie brzusznej, spadek CA-125 i ustąpienie objawów zaburzeń drożności przewodu pokarmowego. W trakcie leczenia nie obserwowano objawów nadwrażliwości. Pacjentka zmarła po 8 miesiącach od rozpoczęcia leczenia z powodu progresji nowotworu.

### Omówienie

Możliwość podawania cytostatyków u pacjentów z reakcjami nadwrażliwości przy wykorzystaniu protokołu desensytyzacji pozwala na optymalne leczenie, zwłaszcza gdy brak jest alternatywnej terapii lub jest ona mniej skuteczna.

### Piśmiennictwo

1. Castells M., Tennant N., Sloane D. i wsp. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 574–580.

## Komentarz eksperta

### Kazimierz Drosik

Pochodne platyny, szczególnie karboplatyna i oksaliplatyna, obok taksoidów należą do leków cytotoksycznych których zastosowanie dość często prowadzi do wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

W wypadku karboplatyny ryzyko wystąpienia tego typu reakcji wzrasta w miarę zwiększania liczby cykli leczenia. Na podstawie analizy zdarzeń u dzieci leczonych karboplatyną wykazano, że to ryzyko wynosi 2% w ciągu pierwszych 6 cykli, 11 % przy 12 cyklach i 47%

jeśli zastosowano więcej niż 12 cykli. Średnia liczba cykli przy którym ujawniła się nadwrażliwość wyniosła 10. Stwierdzono również, że częściej tego typu reakcje występują u osób płci żeńskiej i wypadku podawania karboplatyny w odstępach tygodniowych.

Kontynuacja leczenia chorych, u których ujawniła się nadwrażliwość jest zawsze niebezpieczna, ale są sytuacje, w których nie ma możliwości zastosowania alternatywnego leczenia o podobnym poziomie skuteczności. W tych wypadkach, w wybranych przypadkach i wybranych sytuacjach klinicznych, dopuszcza się możliwość zastosowania leku w ramach procedury tzw. odczulania. Chociaż ten termin dotyczy w zasadzie tylko reakcji alergicznych typu 1 (reakcje wczesne) to jednak stosowany jest również w działaniach zmierzających do podniesienia poziomu tolerancji na dany lek. W wypadku „odczulania” cytostatyków myślimy raczej o tej drugiej sytuacji. Poprzez zmianę sposobu podawania leku (wzrastające dawki w krótkich odstępach czasu) dąży się do osiągnięcia wymaganej dawki skutecznej. Odgrywa tu rolę czas i dawka, aby jak najbardziej zbliżyć się do poznanych w badaniach przedklinicznych i klinicznych (1 faza) parametrów farmakokinetycznych danego leku.

Podkreślić należy, że procedura szybkiego odczulania czy też podniesienia progu tolerancji daje efekt trwający zazwyczaj kilka godzin i dlatego musi być stosowana w każdym kolejnym cyklu leczenia.

## O10

### Zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Schönleina-Henocha) w trakcie uzupełniającej chemioterapii u 20-letniej chorej z zarodkowym rakiem jajnika — opis przypadku

Katarzyna Soter<sup>1, 2</sup>, Aleksandra Łacko<sup>1, 2</sup>, Marcin Ekiert<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Leczenia Systemowego Nowotworów Litych, Katedra Onkologii Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Oddział Onkologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Wystąpienie istotnych chorób w trakcie leczenia onkologicznego zwiększa ryzyko powikłań i może wpływać na skuteczność leczenia, np. przez zmniejszenie jego intensywności. W takiej sytuacji kluczowa jest współpraca z lekarzami innych specjalności.

Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami IgA (IgA *vasculitis-IgAV*), dotychczas nazywane plamicą Schönleina-Henocha jest chorobą autoimmunologiczną. Patomechanizm polega na odkładaniu się kompleksów immunologicznych w małych naczyniach. Najczęściej dotyczy dzieci i młodzieży, z przewagą chłopców, szczyt zachorowań występuje w zimie. Etiologia jest nieznana. IgAV może towarzyszyć innym chorobom indukujących powstanie kompleksów immunologicznych. Objawy obejmują zmiany skórne (90%), stawowe (75%), w nerkach (45-85%), układzie pokarmowym (60%), nerwowym (< 10%), płucach (< 5%). U młodzieży i dorosłych choroba może przebiegać ciężiej, częściej występują zmiany nerkowe, w tym niewydolność nerek (30% chorych). Rozpoznanie opiera się na objawach klinicznych i badaniu histopatologicznym.

W prezentowanym przypadku doszło do wystąpienia IgV u 20 letniej chorej leczonej z powodu nowotworu zarodkowego jajnika. Nowotwory zarodkowe są wrażliwe na chemioterapię. Leczenie uzupełniające schematem BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) jest standardem w większości nowotworów germinalnych w stopniach FIGO I-III. Długość leczenia zależy od podtypu histopatologicznego, zaawansowania, radykalności zabiegu oraz stężenia markerów. Zwykle w leczeniu pooperacyjnym podaje się 3 do 6 kursów.

#### Opis przypadku

20-letnia pacjentka we 09.2014 przeżyła zabieg usunięcia przydatków prawych, biopsji jajnika lewego i omentektomii z powodu raka zarodkowego (*Yolk sac tumor*). Zaawansowanie choroby na podstawie badania histopatologicznego określono jako FIGO IA. Stężenie alfafetoproteiny (AFP) wynosiło 477 ng/ml. Chora była bez obciążeń, stan sprawności według ECOG — 0. Po podaniu 1. kursu BEP wystąpiła gorączka neutropeniczna. Od 2. kursu stosowano profilaktykę wtórną czynnikami wzrostu dla granulocytów (G-CSF) z dobrym efektem. Stały spadek stężenia AFP wskazywał na odpowiedź biochemiczną. W 11.2014 przy przyjęciu w terminie 3. kursu stwierdzono symetryczny obrzęk stawów skokowych i kolanowych oraz plamicę uniesioną na podudziach szczególnie w okolicy stawów. Chora podawała ból brzucha i stawów występujący od kilku dni.

W badaniach laboratoryjnych wykluczono małopłytkowość, a parametry funkcji nerek były prawidłowe, stężenie AFP wynosiło 34 ng/ml (dalszy spadek). Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano zapalenie naczyń związane z IgA. Odroczone podanie kolejnego kursu.

Po tygodniu utrzymywały się bóle stawów, którym towarzyszyła gorączka do 40°C, obrzęki kończyn dolnych i twarzy. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podniesione stężenie kreatyniny (1,69 mg/dl), hiperurykemię, hiperkaliemię, niedokrwistość oraz wzrost CRP i prokalcytoniny. Badanie moczu wykazało krwinkomocz i białkomocz (0,5 g/l). Posiewy krwi i moczu nie wykazały obecności patogenów. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykazano obustronny obrzęk piramid nerkowych. Po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych i antybiotykoterapii oraz konsultacji nefrologicznej podano 3. kurs. Odroczone pełną diagnostykę nefrologiczną do zakończenia chemioterapii. Z uwagi na upośledzenie funkcji nerek zastąpiono cisplatynę karboplatyną. Leczenie wiktane było niedokrwistością i małopłytkowością. Wobec spadku stężenia AFP (11 ng/ml) i mielotoksyczności podano 4. kurs — karboplatynę w monoterapii. Obserwowano utrzymujący się wzrost kreatyniny, białkomocz i obrzęki obwodowe. Po 4. kursie uzyskano normalizację AFP i zakończono leczenie systemowe. Pacjentkę skierowano do diagnostyki i leczenia nefrologicznego. Od rozpoznania IgAV leczenie przeciwnowotworowe prowadzone było w ścisłej współpracy z nefrologiem. Pacjentka zmarła w 04.2015.



## Komentarz eksperta

### Ewa Kalinka-Warzocha

Zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Schönleina-Henocha) w trakcie uzupełniającej chemioterapii u 20-letniej chorej z zarodkowym rakiem jajnika — opis przypadku.

Zapalenie naczyń związane z IgA jest jednostką rozpoznawaną na podstawie objawów klinicznych, choć jego pewnym potwierdzeniem jest obecność depozytów IgA w ścianach małych naczyń (najczęściej na podstawie biopsji skóry). Ze względu na brak takiego potwierdzenia w opisanym przypadku należy wziąć pod uwagę inne rozpoznania o podobnym obrazie klinicznym. Ponadto indukowanie tej jednostki przez choroby nowotworowe czy chemioterapię nie należy do typowych, a wręcz do kazuistycznych.

Pogarszająca się u chorej czynność nerek ma także potencjalnie kilka przyczyn, w tym nefrotoksyczność cisplatyny, na którą nałożyły się prawdopodobnie objawy nefropatii o innej etiologii, o czym może świadczyć białkomocz i krwinkomocz. Pomimo ujemnych badań bakteriologicznych, nie można wykluczyć, że do zaostrzenia choroby autoimmunologicznej doszło w przebiegu infekcji; stwierdzono bowiem podwyższone stężenie prokalcytoniny, co dość swoiście przemawia za infekcją.

Autorzy w streszczeniu nie opisują przebiegu ostatniej fazy życia chorej, co nie pozwala ocenić jaka była faktyczna przyczyna jej zgonu. Nie można także ocenić dynamiki objawów wynikających z procesów autoimmunologicznych, ani przebiegu samego leczenia, które prawdopodobnie zostanie przedstawione w trakcie prezentacji.

Reasumując, plamica Schönleina-Henocha nie występuje typowo u chorych na nowotwory, ani na skutek zastosowanej chemioterapii. Jednak prezentowany przypadek nie pozwala jednoznacznie wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy jej a rakiem jajnika i jego leczeniem. Czy zatem te zaburzenia wystąpiły niezależnie od siebie czy zapalenie naczyń związane z IgA zostało wyindukowane przebiegiem choroby nowotworowej — pozostaje pytaniem otwartym.

## O11

# Interpretacja badania PET-CT a decyzje terapeutyczne u 48-letniej pacjentki w przebiegu leczenia pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B

### Joanna Romejko-Jarosińska, Ewa Mróz-Życińska, Jan Walewski

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

#### Wstęp

U chorych na agresywnego chłoniaka B komórkowego, w tym chłoniaka pierwotnego śródpiersia (PMBL), badanie PET-CT w porównaniu z tomografią komputerową pozwala na dokładniejszą ocenę stopnia zaawansowania choroby przed leczeniem i ocenę skuteczności terapii po jej zakończeniu. Badanie PET-CT wykonywane w trakcie leczenia wykorzystywane jest do wczesnej oceny odpowiedzi i określenia pacjentów o gorszym rokowaniu: ryzyku wznowy lub oporności na leczenie.

#### Opis przypadku

Prestawiamy przypadek 48-letniej pacjentki na PMBL, u której wykorzystano badanie PET-CT w diagnostyce, monitorowaniu choroby, ustaleniu podejścia leczniczego. W sierpniu 2013 u pacjentki stwierdzono guz wielkości 80 × 60 × 100 mm w śródpiersiu przednim. Na podstawie biopsji węzłów chłonnych śródpiersia metodą mediastinoskopii rozpoznano PMBL. Badanie PET-CT, przed leczeniem wykazało aktywne metabolicznie zmiany w śródpiersiu (SUVmax FDG = 6,5), wątrobie (SUVmax FDG = 15), nadnerczu i lewej nerce (SUVmax FDG = 7,5). Określono stopień zaawansowania na CSIVB i wartość IPI3 (podwyższoną aktywność LDH, zajęcie dwóch narządów pozawęzłowych, CSIVB). Pacjentkę zakwalifikowano do immunochemioterapii R-CHOP (Rytuksymab, Cyklofosfamid, Doksorubicyna, Winkrystyna i Prednizon) z profilaktyką OUN. Po 5 cyklach chemioterapii wykonano badanie PET-CT, które uwidoczniło obecność aktywnej choroby w wątrobie (SUVmax FDG = 13,5), w nerce i nadnerczu lewym (SUVmax FDG = 3,4), i w śródpiersiu 44 × 15 × 50mm (SUV max FDG = 3,5). Zdecydowano o kontynuacji R-CHOP do 8 cykli. Po 7 cyklu w maju 2014 pacjentkę hospitalizowano z powodu powypadkowego pęknięcia śledziony. Do leczenia programem R-CHOP nie powrócono. Badanie PET-CT celem oceny po leczeniu wykonano w końcu sierpnia 2014. Stwierdzono ogniska o zwiększonej aktywności metabolicznej w wątrobie — (SUVmax FDG = 32), nieaktywne zmiany w śródpiersiu, nerce i nadnerczu lewym. Zmiany aktywne zweryfikowano we wrześniu 2014 potwierdzając obecność żywych komórek agresywnego chłoniaka. W październiku 2014 rozpoczęła chemioterapię drugiej linii z intencją konsolidacji chemioterapią mieloablacyjną wspomaganą przeszczepieniem komórek macierzystych CD34. Otrzymała 4 kursy agresywnej naprzemiennej terapii R-CODOX-M/R-IVAC. Kolejne badanie PET-CT wykazało dalszą progresję choroby: w wątrobie (SUVmax FDG = 13,2), nerce i nadnerczu lewym (SUVmax FDG = 8,5), pojawiły się nowe zmiany w płucach i węzłach chłonnych po obu stronach przepony (SUVmax FDG = 4,5). Ze względu na znaczne pogorszenia stanu ogólnego pacjentki kolejnej terapii nie wdrożono.

#### Omówienie

Pierwotny chłoniak śródpiersia jest rzadkim agresywnym nowotworem układu chłonnego, występującym u młodych dorosłych, w postaci masywnej zmiany w śródpiersiu, zajmującym inne narządy wewnętrzne w razie progresji choroby. Immunochemioterapia R-CHOP lub R-DA-EPOCH pozwala na uzyskanie czasu wolnego od progresji u 78–90% chorych. Ze względu na ryzyko wczesnego nawrotu lub

oporności u chorych z zaawansowaną chorobą konieczne jest monitorowanie leczenia badaniami obrazowymi. Na konferencji ICML 2013 w Lugano poświęconej nowotworom układu chłonnego ustalono, że dla chłoniaków agresywnych FDG-awidnych PET-CT jest badaniem referencyjnym przy ocenie stopnia zaawansowania choroby i ocenie po zakończeniu leczenia. Badanie PET-CT wykonane w trakcie leczenia pozwala na ocenę wczesnej odpowiedzi na leczenie i może wyodrębnić chorych o gorszym rokowaniu, wymagających intensyfikacji leczenia. Nie jest jednak zalecane jako standardowe postępowanie przy monitorowaniu choroby w trakcie pierwszej linii leczenia. Jego interpretacja jest trudna, u części chorych opisywane zmniejszanie się aktywności metabolicznej zmian nowotworowych może podtrzymać decyzję o dotychczasowym leczeniu. U pacjentki nie zdecydowano się na zmianę postępowania mimo aktywnej choroby w wątrobie. Zbyt późna kolejna ocena w badaniu PET-CT potwierdziła oporność choroby na leczenie i opóźniła intensyfikację terapii i być może zmniejszyła szansę na wyleczenie.

## Komentarz eksperta

**Dariusz M. Kowalski**

Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBL, PMBCL *Mediastinal Large B-cell Lymphoma*) jest wariantem rozlanego chłoniaka z dużych komórek B. Należy do nowotworów rzadkich, a częstość występowania nie przekracza 2% wszystkich chłoniaków. Najczęstsze objawy kliniczne to duszność, kaszel, dolegliwości bólowe klatki piersiowej, zespół zmęczenia i utrata masy ciała. W immunofenotypowaniu stwierdza się obecność antygenów CD19, CD 20, CD 22, CD 79a. W 80% przypadków stwierdza się obecność Bcl-2. Nie stwierdza się obecności CD21. W analizie podgrup badania 3 fazy MabThera International Trial potwierdzono zysk terapeutyczny z dodania rytuksymabu do chemioterapii CHOP z zakresem czasu wolnego od nawrotu w okresie 3 lat (78 wobec 52%). Nie potwierdzono wpływu rytuksymabu na medianę przeżycia całkowitego. Retrospektywna analiza British Columbia Cancer Agency również nie potwierdziła wpływu dodania rytuksymabu wobec przeżycia całkowitego. Aktualnie publikowane badania potwierdzają korzyść z dodania rytuksymabu do chemioterapii. Jeszcze więcej kontrowersji budzi zastosowanie radioterapii uzupełniającej oraz diagnostyka PET/CT w ustalaniu stopnia zaawansowania i monitorowaniu leczenia PMBL. W opublikowanym w 2014 roku badaniu prospektywnym International Extranodal Lymphoma Study Group obejmującym 125 chorych na PMBL oceniono wartość badania PET/CT w monitorowaniu leczenia. W grupie chorych, u których po zakończonym leczeniu z zastosowaniem chemioimmunoterapii uzyskano całkowitą odpowiedź metaboliczną (CMR, *Complete Metabolic Response*) odsetek chorych przeżywających bez nawrotu choroby wyniósł 98% wobec 82% ( $p = 0,0044$ ). Odnotowano również różnicę w odsetku przeżyć całkowitych 5-letnich 100% wobec 91% ( $p = 0,0298$ ).

## 012

### Nowotwór neuroendokryny trzustki (NET G2, Ki-67 20%), typ mieszany: *well differentiated neuroendocrine tumor G2* i *solid pseudopapillary tumor of pancreas* — zastosowanie chemioterapii CAP-TEM u 34-letniej chorej

**Ewa Wachuła, Agnieszka Boratyn-Nowicka**

Klinika Onkologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Zastosowanie chemioterapii z udziałem kapecytabiny i temozolomidu (CAP-TEM) stwarza nowe możliwości w terapii nowotworów neuroendokryny przewodu pokarmowego. Przedstawiliśmy przypadek 34-letniej chorej z rozpoznaniem nowotworem neuroendokrynym trzustki (NET G2, Ki-67 20% i *solid pseudopapillary tumor*) w stadium uogólnienia leczonej paliatywnie schematem CAP-TEM. W 2010 r. chora zaczęła odczuwać dolegliwości bólowe w okolicy lewego śródbrzusza, leczona była przez gastroenterologa z powodu zespołu jelita drażliwego. W badaniu USG jamy brzusznej z 05/2011 r. wykazano obecność guza w okolicy ogona trzustki, co potwierdzono badaniem TK jamy brzusznej (wymiary guza: 40 × 25 × 20 mm). Pacjentka w 06/2011 przeżyła operację częściowej resekcji trzustki z usunięciem guza ogona trzustki (Hist-pat: *Solid pseudopapillary tumor of pancreas*). Chora była w stanie ogólnym dobrym WHO/ECOG-0. Co 3 miesiące miała wykonywane kontrolne badania TK jamy brzusznej, które nie wykazywały cech nawrotu choroby. W badaniu TK z 03/2012 wykazano obecność kilku zmian hypochoenicznych w wątrobie. U chorej przeprowadzono metastazektomię ognisk z segm. II i VI, które w badaniu histopatologicznym określono jako przerzuty z *Well differentiated neuroendocrine tumor G2, Ki-67 20% (NET G2)*. Preparaty histopatologiczne z guza trzustki i zmian przerzutowych z wątroby zostały powtórnie zweryfikowane ostatecznie potwierdzając neuroendokryny charakter obu zmian o typie mieszanym (NET G2 oraz *Solid pseudopapillary tumor*). Scyntygrafia receptorów somatostatynowych (tecteotydy) nie wykazała obecności receptorów dla somatostatyny. Badania markerów neuroendokryny potwierdziły niewydzielający typ guza (*non-functioning*). W 06/2012 w wątrobie pojawiły się nowe ogniska przerzutowe. Pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii I rzutu : schematem PE (cisplatna, etopozyd). Z powodu złej tolerancji chemioterapii, zmieniono schemat na doxorubicynę z cisplatyną. W pierwszej ocenie po 3 cyklach — nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (PD według RECIST — progresja zmian w wątrobie). Zastosowano chemioterapię II rzutu : schematem DTIC z 5-Fu (dakarbazyna, 5-Fluorouracil). Po 3 cyklach — PD (progresja zmian w wątrobie). W 12/2012 r. zdecydowano o zastosowaniu terapii celowanej Sunitynibem. W odpowiedzi na leczenie uzyskano — PR (częściową remisję), a czas do progresji (PFS) wyniósł 21 miesięcy. W 07/2014 pojawiły się dolegliwości bólowe w okolicy kręgosłupa piersiowego oraz objawy zespołu Cushinga. W badaniach radiologicznych: progresja — pojawiła się masa przerzutowa w Th 11 uciskająca na rdzeń kręgowy oraz nowe ogniska w otrzewnej, wątrobie i tkance mózgowej okolicy kości piramidowej. Włączono leczenie analogami somatostatynowymi oraz ketokonazol. Nie uzyskano kontroli objawów zespołu Cushinga,

więc zmieniono Ketokonazol na Metyrapon i skierowano chorą na obustronną adrenalektomię z powodu ACTH-zależnego zespołu Cushinga pochodzenia ektopowego (Hist-pat: rozrost guzkowy kory nadnerczy, zabieg R2). Z uwagi na rozwijający się zespół ucisku rdzenia chora przeżyła w 12/2014 radioterapię paliatywną na obszar kręgu Th11 (8 Gy), a następnie stabilizację ortopedyczną kręgów Th9–Th12. W 01/2015 pojawiły się objawy ze strony OUN i radiologiczna progresja zmiany w okolicy kości piramidowej (zaburzenia słuchu, omdlenie, bóle głowy). W 02/2015 przeprowadzono neurochirurgiczne napromienianie zmiany w obrębie OUN (Gamma-Knife). W 02/2015 z powodu dalszej progresji zmian w wątrobie i otrzewnej chorą zakwalifikowano do CHEMIOTERAPII: CAP-TEM (kapecytabina, temozolomid), którą aktualnie kontynuuje. Stan chorej w chwili kwalifikacji do leczenia: WHO/ECOG-2, natomiast w trakcie terapii zaobserwowano ustąpienie prawie wszystkich objawów z. Cushinga, oraz istotną poprawę samopoczucia (WHO/ECOG-1). Odpowiedź radiologiczna po 3 cyklach — PR według RECIST (częściowa remisja zmiany w OUN oraz przerzutów w wątrobie i otrzewnej). Powikłania w trakcie chemioterapii dotyczyły śluzówek — stomatitis w 1 st CTC oraz zespół ręka stopa w 1 st CTC. Schemat CAP-TEM wydaje się być skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu guza trzustki o charakterze neuroendokrynnym.

Pytania: 1. Jakie jest miejsce terapii CAP-TEM (kapecytabina + temozolomid) w świetle rekomendacji i refundacji leczenia nowotworów neuroendokrynnych w Polsce? 2. Jaka powinna być optymalna sekwencja leczenia (chemioterapia vs terapie celowane)? 3. Czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie: oznaczenie metylacji promotorowego obszaru genu MGMT — konieczność czy zbędny koszt?

## P1

# Współpraca patomorfologa i onkologa podstawą prawidłowego rozpoznania

**Michał Porzych**

Oddział Onkologiczny, Oddział Chemioterapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Janusza Korczaka w Słupsku

Pacjentka lat 48 zgłosiła się w styczniu 2011 roku do Oddziału Chemioterapii w celu podania chemioterapii z powodu raka płuca. Pacjentka w ramach poprzednich hospitalizacji w ośrodku akademickim miała wykonaną bronchoskopię, a następnie EBUS. W badaniu mikroskopowym z biopsji przezoskrzelowej węzłów chłonnych z grudnia 2010: „Obraz cytologiczny jest bardzo sugestywny dla rozpoznania komórek raka niedrobnokomórkowego, prawdopodobnie płaskonabłonkowego. Z uwagi na kliniczne podejrzenie BBS przed wdrożeniem leczenia konieczna ścisła korelacja z obrazem klinicznym i poszerzenie diagnostyki.”

Po przebytej diagnostyce i konsultacji w ramach kominka onkologicznego, z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego płuca w st. IIIB(cT4N2M0) skierowano pacjentkę do Oddziału Chemioterapii w Słupsku.

W badaniu przedmiotowym: stan ogólny bardzo dobry, z odchylen: płama na prawym policzku, powiększenie ślinianki podżuchowej lewej, anisocoria, lewa źrenica nie reaguje na nastawność, bolesność w rzucie trzustki. Główne dolegliwości: przewlekły suchy kaszel i katar. Wobec wątpliwości klinicznych zdecydowano jednak o dalszej diagnostyce różnicowej i odstąpiono od podania chemioterapii przy przyjęciu. Skonsultowano okulistycznie-wykluczono sarkoidozę oczną. Skonsultowano dermatologicznie –płama barwnikowa Hutchinsona. W międzyczasie wykonano badania TK jamy brzusznej, klatki piersiowej i mózgowia. Stwierdzono całkowitą regresję jednej zmiany ogniskowej w płucu prawym w porównaniu do badania poprzedniego. Opis TK: „W seg. 6 płuca prawego obwodowo zmiana ogniskowa o śr. ok. 8mm, kolejna w seg. 9 płuca lewego o śr. ok. 10 mm. Poza tym miąższ płucny obustronnie bez zmian ogniskowych. Powiększone węzły chłonne w śródpiersiu: w ożenku aortalno-płucnym o wym. 21 × 22 mm oraz rozwidlenia tchawicy o wym. ok. 29 × 38 mm. Powiększony węzeł chłonny oskrzelowo-płucny po stronie lewej o śr. ok. 12 mm. Miąższ wątroby bez zmian ogniskowych, drogi żółciowe nieposzerzone, trzustka, śledziona, nerki, nadnercza, duże naczynia w normie. Węzły chłonne zaotrzewnowe niepowiększone. Obraz TK mózgowia zmian nie wykazuje.”

Z uwagi na całkowitą samoregresję jednej zmiany ogniskowej w płucu prawym i wątpliwości kliniczne, zdecydowano o wykonaniu wi-deotorakoskopii w Oddziale Torako chirurgii.

W badaniu histopatologicznym z dnia 26.01.2011: „Rozrost złośliwy wysoko dojrzały z małych komórek wrzecionowatych, dość monottonnych, z indeksem mitotycznym 4/10 HPF. Obraz nowotworu złośliwego sugeruje najbardziej *malignant peripheral nerve sheath tumor* lub melanoma.”

Zdecydowano o skonsultowaniu pacjentki w ramach kominka onkologicznego w ośrodku o wyższym stopniu referencyjności. Wniosek-proszę podać chemioterapię.

Zdecydowano o skonsultowaniu preparatów w Zakładzie Patomorfologii o wyższym środku referencyjności. Rozpoznanie ostateczne (czerwiec 2011 r.): „Rozrost złośliwy wysokodojrzały z małych komórek wrzecionowatych, dość monottonnych, z indeksem mitotycznym 4/10 HPF. Obraz odpowiada rozpoznaniu melanoma.”

Zdecydowano o skierowaniu materiału do badania celem oznaczenia mutacji BRAF, ew. kwalifikacja do badania klinicznego. Niestety cały materiał histopatologiczny został wykorzystany do postawienia rozpoznania.

W październiku 2011r. w badaniu TK stwierdzono dalszą regresję zmian.

W listopadzie 2011r. zdecydowano o klinowym wycięciu guzka płuca lewego. Rozpoznanie: „Melanoma malignum o fenotypie: TTF-1-, CK AE1/AE3-, HMB45+, Melan+, S-100+.” Nie stwierdzono obecności mutacji w kodonie V600 genu BRAF. Zdecydowano o dalszej obserwacji pacjentki.

W sierpniu 2013 r. stwierdzono progresję choroby. Zakwalifikowano do podania chemioterapii paliatywnej według schematu CVD. Po 3 kursach stwierdzono stabilizację choroby. Z uwagi na znaczną toksyczność po 4 kursie wg schematu CVD zdecydowano o podaniu Dakarbazyny w monoterapii. Z uwagi na pancytopenię po pierwszym kursie Dakarbazyny zdecydowano o zakończeniu chemioterapii w styczniu 2014 r.

W maju nastąpiła progresja choroby w OUN z krwawieniem do guza — zdyskwalifikowano z leczenia neurochirurgicznego jak i radio-terapii. Pacjentka zmarła.

Przedstawiony przypadek jest dobrym przykładem pracy zespołowej. Należy tylko pamiętać, by ta współpraca nie była sztuczna, lecz wynikała z potrzeby osiągnięcia faktycznego sukcesu diagnostycznego i terapeutycznego. By postępować w zgodzie z własnym sumieniem i nie zatracić pierwotnego instynktu przez audyty, certyfikaty ISO czy akredytacje.

## Komentarz eksperta

**Włodzimierz T. Olszewski**

Stwierdzenia zarówno w tytule prezentacji jak i wniosku końcowym są słuszne. Ścisła współpraca patomorfologia z onkologiem jest podstawą prawidłowego postępowania diagnostycznego, a ostatnio również określania czynników predykcyjnych i wyboru metody leczenia. W patomorfologii takie podejście w interpretacji obrazów mikroskopowych już dawno określano potocznie mianem histokliniki lub cytokliniki. Trudności diagnostyczne w przypadkach przerzutów czerniaka wynikają z bardzo dużej różnorodności obrazów mikroskopowych tego nowotworu. Mając do czynienia z przerzutem nowotworu wrzecionowato-komórkowego bez jednoznacznego ogniska pierwotnego,

należy zawsze w diagnostyce różnicowej uwzględnić czerniaka. Szczególnie w przypadkach wrzecionowato-komórkowego czerniaka oka pierwszą kliniczną manifestacją nowotworu może być przerzut.

W prezentowanym przypadku, być może ogniskowe zmiany w płucach, skłoniły do rozpoznania czy też sugestii że jest raka niedrobnokomórkowego, prawdopodobnie raka płaskonabłonkowego. Pierwotny rak płaskonabłonkowy płuca rzadko występuje jako zmiana obwodowa. Taki obraz radiologiczny powinien skłonić do wnikliwej oceny obrazu mikroskopowego. Cechy cytologiczne czerniaka w aspiratach cienkoigłowych pozwalają zwykle na ustanie prawidłowego rozpoznania, jeżeli nowotwór ten jest uwzględniany w diagnostyce różnicowej, lub są podstawą do wykonania właściwych odczynów immunocytochemicznych.

W prezentowanym przypadku nie podano jednoznacznie lokalizacji ogniska pierwotnego. Czy ustalono przyczynę dolegliwości związanych z lewą gałką oczną?

Prezentowany przypadek raz jeszcze podkreśla konieczność zespołowego postępowania w diagnostyce i leczeniu nowotworów

## P2

# 36-letni mężczyzna z jednoczesnym rozpoznaniem guza zarodkowego jądra i raka żołądka

Wojciech Michalski<sup>1</sup>, Paweł Stelmasiak<sup>1</sup>, Marta Bijak-Ulejczyk<sup>2</sup>, Joanna Jońska-Gmyrek<sup>1</sup>, Jakub Żołnierek<sup>1</sup>, Paweł Wiechno<sup>1</sup>, Tomasz Demkow<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, w Warszawie

<sup>2</sup>Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Wstęp

Jednoczesne rozpoznanie dwóch nowotworów stanowi częsty problem kliniczny. Przedstawiamy chorego z rozpoznaniem nienasieniaka jądra i gruczolakoraka żołądka.

## Opis przypadku

36-letni mężczyzna zgłosił się do onkologa z powodu powiększenia jądra. Z powodu stanu sprawności (ECOG 3), wyniszczenia, masywnych obrzęków kończyn dolnych, krążenia obocznego na powłokach brzusznych, niedokrwistości G4 (Hgb 5 g/dl), smolistych stolców oraz guza jądra wciągającego pracę, został przyjęty do szpitala w dniu zgłoszenia. W gastroskopii stwierdzono rozległe krwawiące owrzodzenie żołądka; pobrano wycinki do badania histopatologicznego i zaopatrzone krwawienie. Ustabilizowano stan kliniczny, przetaczając KKCz. Z powodu obustronnego wodonercza zainstalowano cewniki JJ. Objęto chorego opieką zespołu żywieniowego; włączono albuminy, dietę wysokobiałkową, elektrolity i diuretyki, a następnie żywienie pozajelitowe, uzyskując ustępowanie obrzęków.

Tomografia komputerowa (TK) ujawniła węzły chłonne zaotrzewnowe (100 × 97 mm, 90 × 43 mm) i miednicze (217 × 125 mm), guz jądra (119 × 118 mm), węzeł nadobojczykowy lewy (35 × 33 mm), liczne przerzuty w płucach (do 19 × 12 mm) oraz zmiany struktury z nadłamaniami kręgow Th12 i L1. Oznaczono stężenia markerów: hCG — 787 mIU/ml (norma < 5), LDH — 9,7 × górna granica normy, AFP — w normie. Rozpoznano nienasieniaka jądra pTx cN3 cM1b (OSS, PUL, LYM) S2 (III C). Po konsylium (onkolog, urolog, radiolog) zakwalifikowano chorego do 4 kursów BEP z odroczonej orchidektomią. Ze względu na stan sprawności zdecydowano rozpocząć leczenie od preazy (1 podanie karboplatyny, AUC 4). Jednocześnie uzyskano rozpoznanie z wycinków żołądka: *adenocarcinoma male differentiatum partim mucocellulare* — typ rozlany według Laurena, CK 1/3 (+). Po ponownym konsylium onkologiczno-chirurgicznym wykonano biopsję węzła nadobojczykowego w celu ustalenia zaawansowania raka żołądka — nie uzyskano reprezentatywnego materiału. Stan chorego nie pozwalał na laparoskopię diagnostyczną. W opinii radiologa lokalizacja zajętych węzłów przemawiała za ich pochodzeniem z nowotworu jądra. W tej sytuacji zastosowano postępowanie według początkowych ustaleń.

Z krwi przy przyjęciu wyhodowano *Enterobacter cloacae* ESBL (+), przy stężeniu prokalcytoniny (PCT) 28 ng/ml. Po leczeniu meropenemem uzyskano jałowe posiewy i PCT 0,1 ng/ml. Pomimo profilaktyki pierwotnej G-CSF, w toku leczenia wystąpiła posocznica *Pseudomonas aeruginosa* (leczenie: ceftazydym), posocznica VRE (linezolid), zakażenie portu naczyniowego (wankomycyna, usunięcie portu), grzybicze jamy ustnej (flukonazol) oraz odleżyna moszny (opatrunki z mupirocyną).

W TK po chemioterapii stwierdzono całkowitą remisję (< 10 mm) wszystkich zmian poza naciekiem żołądka i guzem jądra. Stężenie hCG wyniosło 0,796 mIU/ml, LDH pozostało nieznacznie podwyższone. Rozważano jednoczesową gastrektomię i orchidektomię, ale chory nie wyraził zgody od operację. Ostatecznie, po ocenie chirurgiczno-anestezjologicznej, ze względu na stan sprawności i wyniszczenie (BMI 14 kg/m<sup>2</sup>) został zakwalifikowany do leczenia objawowego.

## Dyskusja

W przypadkach istotnego podwyższenia stężenia hCG i/lub AFP u chorego z guzem jądra można rozpoznać nowotwór zarodkowy [1, 2]. Chorzy z masywnymi przerzutami, zagrażającymi niewydolnością narządów, wymagają pilnego rozpoczęcia chemioterapii bez poprzedzającej orchidektomii, na podstawie stężeń markerów [1, 2]. U części tych chorych, w złym stanie sprawności, można rozważyć rozpoczęcie leczenia od preazy (cis-platyna, cis- lub karboplatyna z etopozydem przez 2 dni lub 1 podanie karboplatyny), a następnie, po ustabilizowaniu chorego, wdrożenie pełnych dawek BEP lub VIP [1].

W większości prac rak żołądka typu rozlanego według Laurena wiąże się z większym ryzykiem niedoszacowania cechy T; zaleca się uzyskanie większych marginesów w leczeniu radykalnym, a rokowanie chorych co do przeżycia jest gorsze.

## Piśmiennictwo

1. Beyer J., Albers P., Altner R. i wsp. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer. *Annals of Oncology* 2013; 24: 878–888.
2. Oldenburg J., Fossa S.D., Nuver J. i wsp. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (supl. 6): vi125–vi132.
3. Waddell T., Verheij M., Allum W. i wsp. Gastric cancer: ESMOESSOeESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *EJSO* 2014; 40: 584–591.
4. Berth F., Bollschweiler E., Drebber U. i wsp. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (19): 5679–5684.

## Komentarz eksperta

### Barbara Radecka

Podwójne pierwotne nowotwory występują u około 10%, potrójne u około 0,5%, a poczwórne u około 0,1% chorych. Mnogie nowotwory rozpoznane w okresie krótszym niż 6 miesięcy nazywane są synchronicznymi, natomiast w dłuższym odstępie czasu — metachronicznymi. Synchroniczne mnogie nowotwory w porównaniu do metachronicznych występują wielokrotnie rzadziej i zwykle są rozpoznawane w bardziej zaawansowanych stadiach. Zdarzają się jednak rozpoznania bezobjawowych kolejnych nowotworów w trakcie badań oceniających wyjściowe zaawansowanie pierwotnej choroby. W przypadkach wczesnego zaawansowania niezależnych synchronicznych nowotworów często możliwe jest zastosowanie radykalnego leczenia zgodnie ze standardem obowiązującym dla każdego z nich z osobna. Jednak w przypadkach zaawansowanych możliwości leczenia są bardzo ograniczone, szczególnie w grupie chorych w złym stanie sprawności. W opisanym przypadku podjęto wszelkie próby diagnostyki, leczenia przeciwnowotworowego i wspomagającego, jednak mimo obserwowanej regresji nie uzyskano trwałej poprawy klinicznej.

## P3

# Sygnetowatokomórkowy rak pęcherza moczowego — leczenie chirurgiczne i 3 linie chemioterapii

Wojciech Michalski<sup>1</sup>, Magdalena Chmielowiec<sup>1</sup>, Krzysztof Pięta<sup>2</sup>, Grażyna Poniatowska<sup>1</sup>, Bożena Sikora<sup>1</sup>, Jan Karol Wolski<sup>1</sup>, Paweł Wiechno<sup>1</sup>, Tomasz Demkow<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Wstęp

Rak pęcherza moczowego najczęściej wywodzi się z nabłonka przejściowego (TCC, *carcinoma urotheliale, transitional cell carcinoma*). Gruczolakorak sygnetowatokomórkowy jest w pęcherzu nowotworem rzadkim, wymagającym odmiennego podejścia terapeutycznego.

## Opis przypadku

Z powodu stwierdzonego w USG guza pęcherza moczowego, u 51-letniej kobiety wykonano przezcewkową resekcję guza (TURBT, *transurethral resection of bladder tumour*). Rozpoznano raka gruczolowego śluzotwórczego (*adenocarcinoma mucinosum*). W gastroskopii i kolonoskopii wykluczono ognisko pierwotne w przewodzie pokarmowym, a tomografia komputerowa (TK) nie wykazała zmian poza pęcherzem moczowym. Wykonano radykalną cystektomię z limfadenektomią miedniczną i odprowadzeniem moczu sposobem Brickera. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka sygnetowatokomórkowego pęcherza moczowego, pT3b N2. W narządzie rodnym nie stwierdzono patologii.

W kontrolnej TK stwierdzono rozsiew choroby do węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej. Ze względu na utkanie histologiczne zastosowano chemioterapię cis-platyną z iryntenkanem; po 3 kursach TK wykazała stabilizację choroby. Podano 6 kursów chemioterapii, po których stwierdzono progresję — pojawił się 1 nowy węzeł chłonny okołoaortalny; nie stwierdzono przerzutów w narządach miękkich.

Ze względu na wiek chorej, brak współistniejących chorób, stan sprawności (ECOG 1) i prawidłową wydolność narządów, zakwalifikowano chorą do chemioterapii II linii według schematu PF (cis-platyna, 5-fluorouracyl). 5-FU nie został ujęty w katalogu chemioterapii NFZ dla rozpoznania raka pęcherza moczowego (C67), więc konieczne było uzyskanie zgody NFZ na chemioterapię niestandardową. Niestety, po 2 kursach chemioterapii PF stwierdzono progresję choroby — nową zmianę przerzutową w miednicy, na przedniej ścianie powięzi okołodbytniczej oraz wodobrzusze. Chora pozostawała w dobrym stanie sprawności, co zdecydowało o podjęciu próby chemioterapii III linii paklitaxelem w monoterapii. Podano 6 kursów, uzyskując stabilizację choroby. Na tym etapie chora została skierowana do opieki objawowej.

## Dyskusja

Sygnetowaty gruczolakorak pęcherza moczowego jest rzadkim nowotworem, co uniemożliwia przeprowadzenie wielośrodkowych badań z randomizacją. W chorobie ograniczonej do pęcherza wskazana jest radykalna cystektomia, która wydłuża czas przeżycia [1,2]. Zawsze należy wziąć pod uwagę naciek na pęcherz moczowy o punkcie wyjścia w przewodzie pokarmowym lub, rzadziej, narządzie rodnym.

Brak jest jednoznacznych zaleceń co do sposobu postępowania w chorobie rozsianej. Dane z literatury sugerują dobre odpowiedzi na leczenie 5-fluorouracyłem, cis-platyną, doksorubicyną i irynotekaniem. Chemioterapia stosowana rutynowo w raku urotelialnym (gemcytabina z cis-platyną) wydaje się mniej skuteczna [1–5]. Stężenie antygenu karcinoembrionalnego (CEA) ma znaczenie rokownicze [2]. Niezależnie od wybranego schematu chemioterapii rokowanie jest niekorzystne, a czas przeżycia zależy od choroby krótszy niż w raku urotelialnym o tym samym stopniu zaawansowania [1–3].

### Piśmiennictwo

1. Wang J, Wang F.W.. Clinical characteristics and outcome of patients with primary signet-ring cell carcinoma of urinary bladder. *Urol. Int.* 2011; 86 (4): 453–460.
2. Akamatsu S., Takahashi A., Ito M., Ogura K. Primary signet ring cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 2010; 75 (3): 615–618.
3. Wang J., Wang F.W., Kessinger A. The impact of signet-ring cell carcinoma histology on bladder cancer outcome. *World J. Urol.* 2012; 30 (6): 777–783.
4. Busto Martín L.A., Janeiro Pais M., González Dacal J. i wsp. Signet ring adenocarcinoma of the bladder: case series between 1990–2009. *Arch. Esp. Urol.* 2010; 63 (2): 150–153.
5. Romics I., Székely E., Szendrol A. Signet-ring cell carcinoma arising from the urinary bladder. *Can. J. Urol.* 2008; 15 (5): 4266–4268.

## Komentarz eksperta

### Roman Sosnowski

Pierwotny sygnetowatokomórkowy rak pęcherza moczowego (SRPM) ze względu na bardzo rzadkie występowanie (od 0,5% do 2% wszystkich nowotworów tego narządu) stanowi wyzwanie współczesnej uro-onkologii [1]. Wciąż istnieją pytania bez jednoznacznych odpowiedzi. Po pierwsze, jak skutecznie i precyzyjnie różnicować czy mamy do czynienia z ogniskiem pierwotnym w pęcherzu czy zmianą przerzutową i/lub naciekową. Odpowiedź jest szczególnie trudna gdyż obraz histopatologiczny SRPM jest bardzo zbliżony do raka gruczołowego przewodu pokarmowego, piersi, płuc czy prostaty. W związku z tym szczególnie istotne jest wykluczenie innych ognisk pierwotnych w trakcie diagnostyki. Podobne zbieżności histologiczne do SRPM ma raka moczownika, którego lokalizacja w szczycie pęcherza jest charakterystyczna i różnicująca.

Po drugie, jakie wybrać najważniejsze techniki diagnostyczne. Obecnie brak jest jednoznacznego profilu badań immunohistochemicznych różnicujących pierwotny SRPM od zmian przerzutowych. Testy z wykorzystaniem CK-7, CK-20, CEA, EMA, CDX-2, villin-1 czy E-cadheriny nie pozwalają na jednoznaczne rozpoznanie, dlatego wciąż istotne są m.in. badania obrazowe i ocena cystoskopowa [2].

Po trzecie, jakie wybrać leczenie w odpowiednim stopniu zaawansowania. W stadium uogólnionego SRPM tylko nieliczni chorzy przeżyją ponad rok, pomimo wdrożenia wieloetapowego chirurgicznego i systemowego leczenia [3]. Radykalna cystektomia w sytuacji ograniczonego do narządu nowotworu jest najlepszą opcją terapeutyczną [4]. Wielolekowe i wielosekwencyjne leczenie odzworowują chemioterapię stosowaną w przypadku nowotworu urotelialnego, głównie oparte na cisplatinie i gemcytabinie, choć w wielu przypadkach ze względu na umiarkowaną skuteczność stosowane są programy lekowe z 5FU, metotreksatem, mitomycyną, cyklofosfamidem czy karboplatiną [5, 6]. Podobne doświadczenie dotyczące leczenia systemowego przedstawił Michalski i wsp. autorzy. Ze względu na progresję zastosowali trzy linie chemioterapii: 1-sza: cis-platyna z irynotekaniem; 2-ga: cis-platyna, 5-fluorouracyl; 3-cia: paklitasel, uzyskując zadawalające wyniki.

Rzadkie przypadki sygnetowatokomórkowego raka pęcherza moczowego wymagają nadal poszukiwania najważniejszych rozwiązań diagnostycznych i terapeutycznych i w związku z tym powinny być leczone w wyspecjalizowanych placówkach medycznych.

### Piśmiennictwo

1. Saphir O. Signetring cell carcinoma of the urinary bladder. *Am. J. Pathol.* 1955 31: 223–231.
2. Singh J., Zhrebitskiy V., Gynspan D., Czaykowski P.M. Metastatic signet ring cell adenocarcinoma of the bladder: responsive to treatment? *Can. Urol. Assoc. J.* 2012; 6 (1): E15–9.
3. Akamatsu S., Takahashi A., Ito M., Ogura K. Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 2010; 75: 615–618.
4. Erdogru T., Kiligasan I., Esen T. Primary signet ring cell carcinoma of the urinary bladder: review of the literature and report of two cases. *Urol. Int.* 1995; 55: 34–37.
5. Armache K., Feghali J., Bourgi A. i wsp. Pure Primary Signet Ring Cell Carcinoma of the Bladder: Atypical Case and Review of the Literature. *Urol Nephrol Open Access.* 2014; 1 (3): 00016.
6. Hirano Y., Suzuki K., Fujita K i wsp. Primary signet ring cell adenocarcinoma of the bladder successfully treated with intraarterial chemotherapy. *Urology* 2002; 59: 601.

## P4

# Wodobrzusze, przerzuty wewnątrztrzewnowe oraz przerzut do jądra i najądrza w przebiegu opornego na kastrację raka stercza

**Wojciech Michalski<sup>1</sup>, Paweł Stelmasiak<sup>1</sup>, Krzysztof Pięta<sup>1</sup>, Ada Nowatorska-Bourget<sup>1</sup>, Karol Nietupski<sup>1</sup>, Joanna Rzymkowska<sup>1</sup>, Jan Karol Wolski<sup>1</sup>, Małgorzata Pilichowska<sup>2</sup>, Marcin Ligaj<sup>3</sup>, Alicja Chrzan<sup>3</sup>, Paweł Wiechno<sup>1</sup>, Tomasz Demkow<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Patologii, Pracownia Histopatologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Wstęp

Wodobrzusze i przerzuty do jądra to rzadka manifestacja raka stercza. Przedstawiamy przypadek chorego, u którego chemioterapia docetaksalem przyniosła dobry efekt paliatywny.

## Opis przypadku

75-letni obecnie chory 11 lat temu przeżył radykalną prostatektomię z limfadenektomią. Rozpoznano *adenocarcinoma prostatae* pT3b N0 G3 — operacja odbyła się poza naszym ośrodkiem, nie znamy sumy Gleasona. Wyjściowo stężenie PSA wynosiło 6,015 ng/ml. 2 lata później z powodu wznowy miejscowej chory otrzymał radioterapię na obszar łoży po sterczu (52 Gy/20 frakcji). Rok później włączono hormonoterapię z powodu progresji biochemicznej. Badania obrazowe nie ujawniły wówczas przerzutów odległych. 7 lat później stwierdzono blastyczny przerzut w głowie prawej kości udowej. Do ablacji androgenowej dołączono deksametazon. Jednocześnie obserwowano wzrost stężenia kreatyniny do 2,27 mg/dl oraz lewostronne wodonercze. Scyntygrafia dynamiczna wykazała izostenurię nerki lewej.

Jednocześnie w USG stwierdzono guz jądra i najądrza lewego. Chory zdecydował się na orchidektomię obustronną jako formę leczenia hormonalnego. W jądrze i najądrzu rozpoznano przerzuty gruczolakoraka stercza Gleason 9 (4+5). Barwienia immunohistochemiczne na PSA i sterczową fosfatazę kwaśną (PSAP) wypadły dodatnio.

W tomografii komputerowej stwierdzono progresję ogniska wznowy w łoży po prostatektomii, progresję ogniska w kości udowej, nowe zmiany kostne (kość biodrowa, żebra) oraz wszczepy w jamie otrzewnej i wodobrzusze. Obserwowano szybki wzrost stężenia PSA (z 97 ng/ml do 527 ng/ml w ciągu 1,5 miesiąca).

Z powodu objawów związanych z wodobrzuszem (duszność wysiłkowa, bóle brzucha) chory wymagał paracentezy – ewakuowano 2600 ml jasnego płynu wysiękowego. W badaniach laboratoryjnych obserwowano stabilne parametry nerkowe (kreatynina 2,09–1,85 mg/dl, mocznik 54,6 mg/dl, GFR 31 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, potas 5,58 mmol/l), niedokrwistość G1 (Hgb 10,2 g/dl) oraz prawidłowe stężenie albumin i parametrów układu krzepnięcia.

Po konsultacji kardiologicznej podano 10 kursów docetakselu, uzyskując poprawę kliniczną i biochemiczną (ustąpienie wodobrzusza, obniżenie stężenia PSA z 624 do 54 ng/ml).

## Dyskusja

Przerzuty raka stercza lokalizują się przede wszystkim w kościach i węzłach chłonnych, rzadziej w płucach, pęcherzu moczowym, wątrobie i nadnerczach [1]. Przy zajęciu otrzewnej, bez zmian w typowych lokalizacjach, należy rozważyć ezofagogastroduodenoskopię i kolonoskopię w celu wykluczenia ogniska pierwotnego w przewodzie pokarmowym [1]. Należy pobrać wszczepy otrzewnowe do badania histopatologicznego lub płyn na badanie cytologiczne. U naszego chorego szybki wzrost stężenia PSA i jednoczesna progresja zmian w kościach i w miednicy mniejszej sugerowały postęp choroby podstawowej.

Rozsiew wewnątrzotrzewnowy z wodobrzuszem w raku stercza rokuje niekorzystnie [2, 3]. Zwykle dotyczy niskozróżnicowanego raka stercza, słabo odpowiadającego na hormonoterapię [3] i wiąże się z nasilonymi objawami klinicznymi (bóle brzucha, nudności, wymioty [2], duszność [1], wodonercze [2, 3]). Chemioterapia pozwala zmniejszyć częstość paracentez i obniżenie stężenia kreatyniny [1], natomiast diuretyki zwykle nie przynoszą efektów.

Większość guzów jądra to nowotory zarodkowe; przerzuty stanowią 0,02–2,5% guzów [4]. Jądra są niekiedy zajęte w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaków [5,6]. Przerzuty są zwykle bezobjawowe, rozpoznawane autopsyjnie lub po obustronnej orchidektomii wykonywanej w celu ablacji androgenowej w raku stercza [4, 5, 7]. Opisano przerzuty z raka neuroendokrynnego płuca [8], pęcherza moczowego [9, 10], stercza [4–7, 11–13], raka jasnokomórkowego nerki [14], ziarniniaka grzybiastego [15], raka żołądka [16], okrężnicy [17], esicy [18], przełyku [19] oraz nowotworów neuroendokrynnych jelita cienkiego [19]. Najczęstszym punktem wyjścia są stercz i płuco [6, 7].

## Piśmiennictwo

- Benedict S.P., Ahuja M., Mammen K.J. Hormone refractory carcinoma prostate with peritoneal metastases and malignant ascites without skeletal involvement: a case report and review of literature. *Indian. J. Urol.* 2010; 26 (2): 287–288.
- Ani I., Costaldi M., Abouassaly R. Metastatic prostate cancer with malignant ascites: a case report and literature review. *CUAJ* 2013; 7 (3–4): E248–E250.
- Madaan S., Palit V., Gudgeon P. i wsp. Omental metastasis with malignant ascites: an unusual manifestation of prostatic adenocarcinoma. *CUAJ* 2007; 1 (3): 288–290.
- Sun-Ouck K., Yoo Duk C., Seung II J. i wsp. Prostate Cancer with solitary metastases to bilateral testis. *Yonsei. Med. J.* 2011; 52 (2): 362–364.
- Deb P., Chander Y., Rai R.S. Testicular metastasis from carcinoma of prostate: report of two cases. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2007; 10: 202–204.
- Manikandan R., Nathaniel C., Reeve N. i wsp. Bilateral testicular metastases from prostatic carcinoma. *Int. J. Urol.* 2006; 13: 476–477.
- Rahardjo H.E., Umbas R., Sutisna H. Testicular metastases from prostate carcinoma. *Asian. J. Surg.* 2010; 33 (3): 154–156.
- Birker I.L., van der Zee J.A., Keizer K.M. Uncommon testicular metastasis of a primary neuroendocrine tumour of the lung. *CUAJ* 2013; 7 (9–10): E614–E617.
- Turo R., Smolski M., Hatimy U. i wsp. A rare case of testicular metastasis of bladder transitional cell carcinoma. *CUAJ* 2014; 8 (3–4): E181–E183.
- Kiely G., Kavanagh L., Bolton D. i wsp. Urothelial carcinoma of the bladder with asynchronous metastases to both testes. *Urol. Ann.* 2013; 5 (3): 218–219.
- Anila K.R., Somanathan T., Mathews A. i wsp. An unusual variant of prostatic adenocarcinoma with metastasis to testis. A case report. *Gulf J. Oncol.* 2012; 12: 73–76.
- Hommel J., Ragage F., Pinatel B. i wsp. Isolated testicular mass revealing a metastasis of prostate adenocarcinoma. *Ann. Pathol.* Dec. 2009; 29 (6): 488–490.
- Baykal K., Yildirim S., Inal H. i wsp. Metastasis of prostate adenocarcinoma to testis. *Int. J. Urol.* 1997; 4 (1): 104–105.
- Moriyama S., Takeshita H., Adachi A. i wsp. Simultaneous bilateral testicular metastases from renal clear cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Oncology Letters* 2014; 7: 1273–1275.
- Borgmann H., Vallo S., Ruf C. i wsp. Testicular manifestation of a transformed mycosis fungoides. *Rare Tumors* 2014; 6: 5079.
- Qazi H.A.R., Manikandan R., Foster C.S. i wsp. Testicular metastasis from gastric carcinoma. *Urol.* 2006; 68 (4): 890.e7–890.e8.
- Verma N., Babu S., Kushwaha J.K. i wsp. Testicular metastasis of colorectal carcinoma: an unusual presentation. *MBJ Case Rep.* 2013; 25.
- Rampa M., Battaglia L., Caprotti A. i wsp. Metastasis of sigmoid colon cancer in cryptorchid testis: a report of a case. *Tumori* 2012; 98 (2): 63e–66e.
- Ulbricht T.M., Young R.H. Metastatic carcinoma to the testis: a clinicopathologic analysis of 26 nonincidental cases with emphasis on deceptive features. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32 (11): 1683–1693.



## P5

## Zawał serca i udar niedokrwienny mózgu w trakcie chemioterapii BEP z powodu nienasieniaka jądra

Wojciech Michalski<sup>1</sup>, Joanna Jońska-Gmyrek<sup>1</sup>, Grażyna Poniatowska<sup>1</sup>, Małgorzata Sadowska<sup>1</sup>, Przemysław Leszek<sup>2</sup>, Paweł Wiechno<sup>1</sup>, Tomasz Demkow<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Wstęp

Przedstawiamy chorego, u którego leczenie nienasieniaka jądra było powikłane zawałem serca i udarem mózgu.

### Opis przypadku

W toku diagnostyki przerzutów w płucach (do 78 mm) u 42-letniego mężczyzny stwierdzono guz jądra prawego i wykonano orchidektomię. Rozpoznano mieszaną guz zarodkowy złożony z nasieniaka, guza pęcherzyka żółtkowego i martwicy, pT1. Tomografia komputerowa (TK) potwierdziła przerzuty w płucach i węzłach chłonnych śródpiersia (do 12 mm), bez zmian w jamie brzusznej i miednicy. Po orchidektomii stężenia AFP i hCG uległy normalizacji, a LDH przekraczało normę 1,59×. Ustalono stopień zaawansowania: pT1 cN0 M1a (PUL, LYM) S2 (CS III B) i zakwalifikowano chorego do 4 kursów chemioterapii BEP.

W 7. dniu 2. cyklu u chorego wystąpił w domu ból wieńcowy. W ośrodku kardiologicznym z pracownią hemodynamiki rozpoznano zawał ściany dolnej serca z uniesieniem ST. Stężenie wysokoczułej troponiny T wynosiło 4114 ng/l; stwierdzono również hiperlipidemię mieszaną. Wykonano angioplastykę, stwierdzając krytyczne zwężenie prawej tętnicy wieńcowej w odcinku środkowym. Zastosowano trombektomię aspiracyjną z podaniem eptyfibatytu (dotętniczo przez trombektom oraz dożylnie). W odcinkach dystalnych pozostały niewielkie przyścienne skrzepliny — przepływ do obwodu TIMI 2. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono hipokinezę ściany dolno-tylnej lewej komory, z frakcją wyrzutową 48%.

W 1. dobie hospitalizacji wystąpił niedowład kończyn lewych oraz ośrodkowe porażenie nerwu twarzowego prawego. W NMR mózgu rozpoznano świeży udar niedokrwienny w obszarze tętnicy środkowej mózgu, obejmujący znaczną część prawego płata czołowego, wypę, jądra podkorowe, płat skroniowy i fragment płata potylicznego oraz pojedyncze ogniska w płacie ciemiennym prawym, z przesunięciem układu komorowego na stronę lewą. Obserwowano szybkie ustępowanie niedowładu. Włączono kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, atorwastatinę, bisoprolol, peryndopryl, furosemid i pantoprazol.

Trzeci kurs chemioterapii BEP rozpoczęto z 3-dniowym opóźnieniem. Przy przyjęciu stwierdzano dyskretny niedowład lewej kończyny górnej i nerwu twarzowego. Chemioterapię dokończono zgodnie z rytmem w dawkach należnych, na zakończenie podając zaległe dawki bleomycyny z kursu 2. Nie obserwowano powikłań związanych z leczeniem przeciwplatek. Uzyskano normalizację stężeń markerów oraz częściową remisję zmian w płucach (o 42%; pozostały zmiany do 45 mm). Po konsultacji torakochirurgicznej, anestezjologicznej i kardiologicznej chory został zakwalifikowany resekcji zmian resztkowych.

### Dyskusja

Utrzymanie rytmu chemioterapii w należnych dawkach jest kluczowe dla sukcesu leczenia nowotworów zarodkowych. Tylko małopłytkowość < 100 G/l i świeże zakażenie wymusza opóźnienie rozpoczęcia kolejnego cyklu [1].

Zespół metaboliczny i powikłania sercowo-naczyniowe po leczeniu nowotworów jądra występują w młodszym wieku niż w populacji ogólnej [2]. Chemioterapia BEP zwiększa ryzyko choroby wieńcowej 5,7-krotnie w porównaniu z wyłącznie orchidektomią, a ryzyko zawału serca jest 3,1-krotnie większe niż w populacji ogólnej [3]. Koronarografia ujawnia częściej zmiany zakrzepowe niż miażdżycowe [4]. Obserwowano również zwiększenie stężenia czynnika von Willebrandta i grubości ściany tętnic szyjnych [5].

Eptyfibatyd (Integrilin®, Glaxo Operations UK Ltd) jest lekiem hamującym agregację płytek krwi, zarejestrowanym do stosowania w niestabilnej dławicy piersiowej lub zawale serca z bólem wieńcowym w ciągu ostatnich 24 godzin, zmianami w EKG i/lub zwiększeniem aktywności enzymów wskaźnikowych zawału. Lek stosuje się łącznie z kwasem acetylosalicylowym i niefrakcjonowaną heparyną [6].

### Piśmiennictwo

- Oldenburg J., Fossa S.D., Nuver J. i wsp. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (supl. 6): vi125–vi132.
- de Haas E.C., Altena R., Boezen H.M. i wsp. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. *Annals of Oncology* 2013; 24: 749–755.
- Haugnes H.S., Wethal T., Aass N. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 4649–4657.
- Dieckmann K.-P., Gerl A., Witt J. i wsp. Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. *Annals of Oncology* 2010; 21: 1607–1611.
- Nuver J., Smit A.J., van der Meer J. i wsp. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 4649–4657.
- Integrilin® (Glaxo Operations UK Ltd). Charakterystyka Produktu Leczniczego.

## Komentarz eksperta

### Paweł Wiechno

Mężczyźni chorzy na nowotwór zarodkowy stanowią szczególną grupę wśród chorych onkologicznych. Są to przeważnie pacjenci młodzi, u których szanse na wyleczenie są znaczne, nawet w przypadku uogólnienia procesu nowotworowego. Zgodnie z oceną rokowniczą według IGCCCG przeżycia pięcioletnie chorych z przerzutowym nienasieniakiem w dobrej grupie rokowniczej wynoszą 92%, w grupie pośredniej — 80%, w grupie o rokowaniu niekorzystnym 48%. W przypadku nasieniaka o rokowaniu dobrym przeżycia pięcioletnie wynoszą 86% i 72% w grupie o rokowaniu pośrednim (nie wyróżnia się w tym rozpoznaniu pacjentów o rokowaniu złym) [1]. Przedstawiany pacjent należał do grupy pacjentów z nienasieniakiem o rokowaniu pośrednim. Warunkiem uzyskania dobrych wyników jest utrzymanie właściwej intensywności dawki leków cytostatycznych w trakcie leczenia. Niedopuszczalne jest redukowanie dawek leków lub ich omijanie bez adekwatnych wskazań. Przykładem takiego błędu może być omijanie należnych podań bleomycyny z powodu toksyczności szpikowej programu BEP. Przedstawiony przypadek stanowi dobry przykład utrzymania właściwej intensywności leczenia mimo występowania w trakcie terapii poważnych zdarzeń medycznych. Warto także podkreślić konieczność dobrej współpracy w opiece nad pacjentem specjalistów różnych dziedzin medycznych.

### Piśmiennictwo

1. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15 (2): 594–603.

## P6

# Wielodyscyplinarne postępowanie u chorego z nienasieniakiem jądra i rozsiały angiosarcoma

Wojciech Michalski<sup>1</sup>, Paweł Stelmasiak<sup>1</sup>, Beata Grochulska-Nalazek<sup>1</sup>, Paweł Wiechno<sup>1</sup>, Tomasz Demkow<sup>1</sup>, Tomasz Świtaj<sup>2</sup>, Milena Szacht<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Nowotworów Tkanki Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Wstęp

Nowotwory zarodkowe mogą ulegać transformacji w mięsaki. Prowadzenie takich chorych wymaga podejścia wielodyscyplinarnego. Przedstawiamy przypadek nienasieniaka jądra i wtórnego *angiosarcoma*.

### Opis przypadku

U 34-letniego mężczyzny po orchidektomii rozpoznano mieszany guz zarodkowy (*carcinoma embryonale* — 90%, *seminoma* — 10%). Ustalono stopień zaawansowania I A (pT1 cN0 M0 S0) i zakwalifikowano chorego do obserwacji. 4 miesiące później w tomografii komputerowej (TK) stwierdzono wznówę w przestrzeni zaotrzewnowej i płucach (rN2 rM1a S1 – rCS III A) i zakwalifikowano chorego do chemioterapii według schematu BEP (4 kursy – chorego leczony poza naszym ośrodkiem), którą uzyskano całkowitą remisję kliniczną i markerową.

Trzy lata później stwierdzono ponowny powolny wzrost węzła chłonny w przestrzeni zaotrzewnowej do 19x17 mm, przy prawidłowych stężeniach markerów nowotworowych (AFP, hCG, LDH). Wykonano RPLND (*retroperitoneal lymph node dissection*). W badaniu histopatologicznym rozpoznano *angiosarcoma*, z możliwością transformacji z nowotworu zarodkowego. Z powodu silnego bólu kości krzyżowej wykonano NMR, stwierdzając 58 mm przerzut wychodzący z kręgu S1. Zastosowano na ten obszar radioterapię (8 Gy/1 frakcję fotonami X 6 MeV). Chorego pozostawiał pod opieką poradni leczenia bólu.

Na tym etapie przeprowadzono konsylium (onkologdy z zespołu urologicznego, zespołu mięsaków tkanek miękkich i kości, chirurg, radioterapeuta). Chorego zakwalifikowano do chemioterapii według schematu TIP (jak dla II linii nowotworów zarodkowych), podano łącznie 6 kursów, uzyskując stabilizację choroby.

Na prośbę chorego, który samodzielnie szukał różnych opcji leczenia, rozważano możliwość termoablacji zmiany w kości krzyżowej i okolicznych tkankach miękkich. Po konsultacji w zespole onkologicznym i chirurgicznym mięsaków uznano, że jest to metoda eksperymentalna, o niedowodnionej skuteczności w rozpoznaniu *angiosarcoma*.

Cztery miesiące później nasiliły się dolegliwości bólowe; stwierdzono progresję zmiany w miednicy oraz przerzuty w żebrach. Zastosowano paliatywną radioterapię w dawce 20 Gy/5 frakcji na obszar okolicy przedkrzyżowej oraz 20 Gy/5 frakcji na obszar lewej połowy ściany klatki piersiowej. Chorego otrzymywał oksykodon 2 × 120 mg, metadon 2 × 10 ml, paracetamol 3 × 500 mg i deksametazon 2 × 2 mg. Został skierowany do opieki hospicyjnej, a 2 miesiące później zmarł.

### Dyskusja

Transformacja mięsaka nowotworów zarodkowych najczęściej dotyczy potworniaków, rzadziej nasieniaków, guzów pęcherzyka żółtkowego, raków zarodkowych i kosmówczaków [1]. Badania genetyczne potwierdzają wówczas identyczną klonalność obu utkań [2]. Komponenta mięsaka zawiera najczęściej *rhabdomyosarcoma* lub mięsaki niezróżnicowane. Utkanie *angiosarcoma* jest rzadkie [1]; może występować w guzie jądra i/lub w przerzutach. Niewielka liczba chorych z takim rozpoznaniem nie pozwala

na jednoznaczne zalecenia co do sposobu leczenia. Wydaje się, że utkanie *angiosarcoma* w guzie pierwotnym nie zwiększa śmiertelności chorych, w przeciwieństwie do wystąpienia *angiosarcoma* w przerzutach [3].

Główną metodą leczenia *angiosarcoma* pozostaje chirurgia, która wydłuża czas przeżycia chorych [4]. Chemioterapia neoadjuwantowa pozwala na uzyskanie całkowitych remisji patologicznych u 30% chorych, ale nie na wydłużenie czasu przeżycia [5]. W przypadkach zaawansowanych lub nawrotach stosuje się chemioterapię i/lub radioterapię. Zazwyczaj stosuje się schematy oparte na paklitakselu, który wydłuża czas przeżycia [4]. Opisywano też zastosowanie gemcytabiny z docetaksemem [5], cyklofosfamidu z epirubicyną, winkrystyną i dakarbazyną [6], docetakselu z cis-platyną [6]. Obiecującym podejściem są leki antyangiogenne: sorafenib i bewacyzumab [4].

W późnych nawrotach nowotworów zarodkowych, zwłaszcza przebiegających z prawidłowymi stężeniami markerów, należy w pierwszej kolejności rozważyć leczenie chirurgiczne.

## Piśmiennictwo

1. Contreras A.L., Punar M., Tamboli P. i wsp. Mediastinal germ cell tumors with an angiosarcomatous component: a report of 12 cases. *Human Pathology* 2010; 41: 832–837.
2. Idrees M.T., Kuhar M., Ulbright T.M. i wsp. Clonal evidence for the progression of a testicular germ cell tumor to angiosarcoma. *Hyman Pathology* 2010; 41: 139–144.
3. Guo C.C., Punar M., Contreras A.L. i wsp. Testicular germ cell tumors with sarcomatous components: an analysis of 33 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33 (8): 1173–1178.
4. Singla S., Papavasiliou P., Powers B. i wsp. Challenges in the treatment of angiosarcoma: a single institution experience. *The American Journal of Surgery* 2014; 208: 254–259.
5. Oxenberg J., Khushalani N.I., Salerno K.E. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy for primary cutaneous / soft tissue angiosarcoma: determining tumor behavior prior to surgical resection. *J. Surg. Oncol.* 2015; 111: 829–833.
6. Ye J., Li X.-F., Wang Y.-D. i wsp. Long-term survival of a patient with scalp angiosarcoma and multiple metastases treated using combination therapy: a case report. *Oncology Letters* 2015; 9: 1725–1728.

## Komentarz eksperta

### Piotr Rutkowski

Mięsak naczyń (AS, *angiosarcoma*) może występować w każdej lokalizacji. Najczęściej rozwija się w skórze i tkance podskórnej, zarówno niezmięnionej, jak i objętej przewlekłym obrzękiem chłonnym. AS skóry w ponad 50% przypadków powstaje w obrębie głowy i szyi, a w przypadku rozwoju na podłożu obrzęku chłonnego w obrębie barku i ramienia. Drugą, co do częstości występowania, lokalizacją tego nowotworu jest pierś. Pierwotny mięsak piersi rozwija się u kobiet w 3.–4. dekadzie życia, a indukowany wcześniej radioterapią w 6.–7. dekadzie życia. Przypadki mięsaka piersi zlokalizowanego w głębiej położonych tkankach miękkich lub narządach mięsaszowych są bardzo rzadkie — z kolei te lokalizacje charakteryzują się wyższym stopniem złośliwości histologicznej i złym rokowaniem [1, 2]. Ze względu na rzadkie występowanie nie opracowano schematu leczenia rezerwowanego dla tego typu nowotworu. W przypadkach zaawansowanych, w których leczenie miejscowe jest niewystarczające, zastosowanie znajduje chemioterapia wielolekowa. Wykorzystywane zazwyczaj w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich schematy, składające się z antracyklin, kojarzonych z ifosfamidem nie dają satysfakcjonujących wyników. Obecnie trwają próby stosowania w leczeniu zaawansowanych przypadków mięsaka naczyń własności antyangiogennych niektórych chemioterapeutyków, np. paklitakselu (szczególnie w lokalizacji na skórze głowy i szyi), a także leków ukierunkowanych molekularnie o działaniu antyangiogennym (jak sunitynib, sorafenib czy bewacyzumab) [2–5]. Według piśmiennictwa AS reprezentuje drugi co do częstości po mięśniakomięsaku prążkowanokomórkowym (rhabdomyosarcoma, RMS) typ mięsaka rozwijającego się w nowotworach zarodkowych, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [6].

## Piśmiennictwo

1. Fury M.G., Antonescu C.R., Van Zee K.J., Brennan M.F., Maki R.G. A 14-Year Retrospective Review of Angiosarcoma: Clinical Characteristics, Prognostic Factors, and Treatment Outcomes with Surgery and Chemotherapy. *Cancer* 2005; 11 (3): 241–247.
2. Penel N., Marréaud S., Robin Y.M., Hohenberger P. Angiosarcoma: state of the art and perspectives. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011; 80 (2): 257–263.
3. Ray-Coquard I., Italiano A., Bompas E. i wsp.; French Sarcoma Group (GSF/GETO). Sorafenib for patients with advanced angiosarcoma: a phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Oncologist* 2012; 17 (2): 260–266.
4. Young R.J., Woll P.J., Staton C.A., Reed M.W., Brown N.J. Vascular-targeted agents for the treatment of angiosarcoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2014; 73 (2): 259–270.
5. Donghi D., Dummer R., Cozzio A. Complete remission in a patient with multifocal metastatic cutaneous angiosarcoma with a combination of paclitaxel and sorafenib. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162 (3): 697–699.
6. Malagón H.D., Valdez A.M., Moran C.A., Suster S. Germ cell tumors with sarcomatous components: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 46 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31 (9): 1356–1362.

## P7

## Chemioterapia neoadiuwantowa jako metoda skojarzonego leczenia raka prącia zaawansowanego lokoregionalnie u 37-letniego chorego

Wojciech Michalski<sup>1</sup>, Paweł Stelmasiak<sup>1</sup>, Tomasz Demkow<sup>1</sup>, Tomasz Nadolski<sup>1</sup>, Piotr Pęczkowski<sup>2</sup>, Paweł Wiechno<sup>1</sup>

1Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

2Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Wstęp

Główną metodą leczenia raka prącia jest chirurgia, ale chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa jest coraz szerzej stosowana w leczeniu skojarzonym.

### Opis przypadku

U 37-letniego mężczyzny wykonano biopsję guza napletka i żołądździ prącia. Stwierdzono raka płaskonabłonkowego i zakwalifikowano chorego do częściowej penektomii. Rozpoznano raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego G2, naciekającego ciała gąbczaste, nerwy i naczynia (pT2). Tomografia komputerowa (TK) ujawniła obustronne pakiety węzłów chłonnych pachwinowych (81 × 75 mm po stronie prawej, 83 × 51 po lewej), bez powiększonych węzłów chłonnych w miednicy ani innych zmian przerzutowych. W badaniu przedmiotowym węzły były ruchome, a skóra nad nimi niezmienniona.

Ustalono stopień zaawansowania: pT2 cN2 M0 (III B). Ze względu na wymiar węzłów zakwalifikowano chorego do chemioterapii neoadiuwantowej według schematu TIP (paklitaksel, ifosfamid, cis-platyna) — 4 kursy, z pierwotną profilaktyką G-CSF. Z powodu reakcji depresyjnej, włączono wenlafaksynę i zapewniono wsparcie psychologiczne.

W 1. cyklu po podaniu pegfilgrastyму wystąpiło krótkotrwałe uczucie osłabienia i zlewne poty, przy prawidłowych parametrach życiowych. W związku z podejrzeniem reakcji alergicznej, w 2. cyklu zdecydowano podać krótko działający G-CSF (figrastym) w warunkach szpitalnych. Po pierwszym wstrzyknięciu wystąpił wstrząs anafilaktyczny, który ustąpił szybko po standardowym leczeniu (adrenalina, glikokortykosteroidy, krystaloidy, klemastyna, tlen). W 3. i 4. cyklu odstawiono G-CSF, podano paklitaksel z cis-platyną (bez ifosfamidu, aby zmniejszyć ryzyko gorączki neutropenicznej).

Po 4 kursach w TK stwierdzono nacieki w prawej pachwinie o wymiarach 58x44 mm i 94x57 mm po stronie lewej (stabilizacja według RECIST). Zmiany wykazywały cechy martwicy

i rozpadu. W badaniu przedmiotowym węzły były znacznie bardziej ruchome i miękkie. Chory został zakwalifikowany do obustronnej limfadenektomii pachwinowej. W materiale pooperacyjnym stwierdzono „żywe” utkanie raka płaskonabłonkowego w 1 na 3 węzły chłonne po stronie lewej oraz „żywe” utkanie w pakiecie węzłowym po stronie prawej, przy resekcji R1. Zastosowano radioterapię na obszar miednicy (46 Gy/23 frakcje), z podwyższeniem dawki (boost) na obszar pachwin (10 Gy/4 frakcje).

4 miesiące po zakończeniu radioterapii stwierdzono zwężenie cewki moczowej i zdecydowano o przeszczepieniu cewki na krocze, uzyskując poprawę w oddawaniu moczu. Obecnie, 11 miesięcy po leczeniu, chory pozostaje bez cech wznowy.

### Dyskusja

Chemioterapię neoadiuwantową w raku prącia należy rozważyć w przypadku cechy cN2-N3, nieoperacyjnego guza pierwotnego (T4) lub węzłów pachwinowych ≥ 4 cm, nawet jeśli są ruchome [1]. Powinna optymalnie obejmować 3–4 wielolekowe cykle z cis-platyną [2]. Odchodzi się od stosowania bleomycyny ze względu na pneumotoksyczność [1].

Schemat TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatin) pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 50% chorych. U większości z nich umożliwia leczenie chirurgiczne, co wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji i czasu przeżycia całkowitego [1]. U 13,6% stwierdza się całkowitą remisję patologiczną [3]. Innym użytecznym schematem jest TPF (paklitaksel, cis-platyna, 5-fluorouracyl) [4].

Chemioterapię adiuwantową zaleca się w przypadku cechy pN2-3 [1], po resekcji guzów

pT3-4 lub po usunięciu węzłów chłonnych mierzących ≥ 4 cm, jeśli chorzy nie byli poddani chemioterapii neoadiuwantowej [1]. Stosowane są te same schematy.

Analogicznie do raków płaskonabłonkowych głowy i szyi, szyjki macicy i kanału odbytu, rozważa się rolę jednoczesowej radiochemioterapii [2] oraz blokowanie receptora

dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) [5]. Dotychczas nie przeprowadzono jednak badań, które pozwoliłyby na wprowadzenie nowych zaleceń.

### Piśmiennictwo

1. Clark PE i wsp. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Penile cancer. Version 1.2012. NCCN.org.
2. Van Poppel H., Watkin N.A., Osanto S. i wsp. Penile cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24 (supl. 6): vi115–vi124.
3. Pagliaro L.C., Williams D.L., Daliani D. i wsp. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 3851–3857.
4. Pizzocaro G., Nicolai N., Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer; preliminary results. Eur. Urol. 2009; 55: 546–551.
5. Necchi A., Nicolai N., Colecchia M. i wsp. Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 650–652.

## P8

## Transformacja mieszanego nowotworu zarodkowego jądra w mięsaka wrzecionowatokomórkowego (fibrosarcoma) — rola leczenia chirurgicznego i chemioterapii

Grażyna Poniatowska<sup>1</sup>, Wojciech Michalski<sup>1</sup>, Krzysztof Pięta<sup>2</sup>, Paweł Wiechno<sup>1</sup>, Iwona Skoneczna<sup>3</sup>, Tomasz Demkow<sup>1</sup>, Wojciech Rogowski<sup>4</sup>, Sławomir Falkowski<sup>5</sup>, Iwona Ługowska<sup>5</sup>, Wirginusz Dziewirski<sup>5</sup>, Jakub Radziszewski<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup> Klinika Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>3</sup> Zespół ds. Badań Klinicznych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>4</sup> Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Centralny Szpital Kliniczny MSW, Warszawa

<sup>5</sup> Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>6</sup> Oddział Chirurgii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny im. Świętej Rodziny SP ZOZ w Warszawie

### Wstęp

Chemioterapia nowotworów zarodkowych jądra pozwala na wyleczenie ponad 80% chorych nawet w stadium rozsiewu choroby. W przypadku obecności przetrwałego potwornika należy pamiętać o możliwości złośliwej transformacji (TMT, *teratoma with malignant transformation*). Rokowanie chorych z TMT jest złe a ich leczenie wymaga wielodyscyplinarnego podejścia. Przedstawiamy przypadek transformacji nowotworu zarodkowego w mięsaka wrzecionowatokomórkowego.

### Opis przypadku

31-letni chory zgłosił się na konsultację onkologiczną po orchidektomii prawostronnej, z rozpoznaniem mieszanego guza zarodkowego (*carcinoma embryonale, yolk sac tumour, teratoma* — pT1). Ustalono stopień zaawansowania I A (pT1cN0M0S0) i zakwalifikowano chorego do obserwacji. Po 3 miesiącach w TK opisano patologiczny węzeł chłonny w przestrzeni zaotrzewnowej (23 × 30 mm). Po 3 cyklach chemioterapii BEP stwierdzono wzrost wymiarów węzła (52 × 45 × 80 mm). Wykonano resekcję zmiany (RPLND, *retroperitoneal lymph node dissection*). W histopatologii stwierdzono dojrzałego potwornika.

Półtora roku później stwierdzono progresję w przestrzeni zaotrzewnowej (22 × 9,5 × 32 mm) i zakwalifikowano chorego do RPLND. Rozpoznano złośliwy nowotwór zarodkowy ze strukturami wrzecionowatymi, wywodzącymi się z mezodermy (potworniak niedojrzały), z domieszką struktur nabłonkowych (rak zarodkowy). Chorego pozostawiono w kontroli.

Po 30 miesiącach stwierdzono węzeł chłonny w przestrzeni zaotrzewnowej (150 × 140 × 70 mm) i wykonano radykalne RPLND. W badaniu histopatologicznym stwierdzono nowotwór wrzecionowatokomórkowy o dużej złośliwości, 20 mitoz/10 pól widzenia (400×) odpowiadający nieodróżnionemu mięsakowi o typie fibrosarcoma; CKAE 1/3 (–), HMB45 (–), S100 (–), desmina (–), SMA (–), CD34 (–), Bcl2 (–), CK19 (–), CD99 (–). Wykonano badanie translokacji (X;18) metodą FISH w celu wykluczenia sarcoma synoviale, ale nie uzyskano jednoznacznego wyniku. Zakwalifikowano chorego do chemioterapii TIP.

Po kolejnych 6 miesiącach stwierdzono rozsiew do otrzewnej i przestrzeni zaotrzewnowej (rozsiew drobnoguzkowy oraz co najmniej 7 pakietów węzłowych, największy o wymiarach 175 × 100 × 180 mm), zmiany nieoperacyjne. Zastosowano chemioterapię MAID, uzyskując częściową regresję. Wykonano radykalną resekcję zmian, z częściową kolektomią i częściową hepatektomią. W badaniu histopatologicznym rozpoznano “żywe” utkanie mięsaka wrzecionowatokomórkowego z zajęciem ściany jelita, krezki, wątroby, pęcherzyka żółciowego i węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Po konsylium onkologicznym podjęto próbę chemioterapii według schematu ADIC — progresja po 2 cyklach. Następnie zastosowano monoterapię gemcytabiną, monoterapię paklitakselem nie uzyskując poprawy.

Chory długo pozostawał w dobrym stanie sprawności (ECOG 1), z prawidłową wydolnością narządową, co umożliwiało podejmowanie kolejnych prób chemioterapii. Ostatecznie doszło do zapalenia otrzewnej. W trybie nagłym wykonano laparotomię, stwierdzając perforację jelita cienkiego tuż przed zastawką Bauhina, z jednoczesną niedrożnością mechaniczną na praktycznie całej długości jelita oraz z naciekiem na ścianę brzucha. Badanie histopatologiczne ujawniło “żywe” utkanie fibrosarcoma.

Po ustabilizowaniu stanu ogólnego chory został przewieziony do hospicjum, gdzie zmarł.

### Dyskusja

Transformacja mieszanego nowotworu zarodkowego jądra w potwornika z przemianą złośliwą (TMT) nie jest częstą sytuacją kliniczną. Do przekształcenia w TMT może dojść zarówno w guzie pierwotnym (44%) jak i przerzutowym (43%). Najczęstszym typem histologicznym w przypadku somatycznej transformacji potwornika jest mięsak. Opisano również przypadki adenocarcinoma, PNET, białaczki, a także brodawkowatego raka nerkowokomórkowego.

Całkowita resekcja zmian przetrwałych po chemioterapii powinna chronić chorych przed złośliwą transformacją potwornika. W przypadku wystąpienia TMT Decyzja odnośnie leczenia operacyjnego czy chemioterapią powinna opierać się na wyniku badania histopatologicznego. W każdym przypadku, jeśli to tylko możliwe, zaleca się radykalny zabieg operacyjny. W przypadku niedoszczętej resekcji można rozważyć podanie chemioterapii. Przy wyborze rodzaju chemioterapii decydującą rolę powinien odegrać wynik badania histopatologicznego.

## Piśmiennictwo

1. Jue Wang, Syed A. Jaffar Kazmi. Teratoma with Malignant Transformation: A Case Report with Pathological, Cytogenetic and Immunohistochemistry Analysis. *Sarcoma* 2011; 1–5.
2. Motzer R.J., Amsterdam A., Pioto V. i wsp. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J. Urol.* 1988; 159 (1): 133–138.
3. El Mesbahi O., Terrier-Lacombe M.J., Rebischung C. i wsp.. Chemotherapy in Patients with Teratoma with Malignant Transformation. *European Urology* 2007; 51: 1306–1312.
4. Murphy D.P., Bancila E., Ciocca R.G. i wsp. Adenocarcinoma arising within testicular metastasis. *Urology* 1998; 51 (4): 632–634.
5. Donatio A.C., Motzer R.J., Bajorin D.F. i wsp. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21 (23): 4285–4291.
6. Zeh N., Wild P.J., Bode PK. i wsp. Retroperitoneal teratoma with somatic malignant transformation: A papillary renal cell carcinoma in a testicular germ cell tumor metastasis following platinum-based chemotherapy. *BMC Urology* 2013; 13: 1–5.

## Komentarz eksperta

### Paweł Wiechno

Prezentowana praca stanowi potwierdzenie tezy, że pacjenci z nowotworem zarodkowym jądra powinni być leczeni w ośrodkach referencyjnych. Prawidłowe leczenie tych chorych wymaga ścisłego współdziałania specjalistów diagnostyki obrazowej i patomorfologicznej, onkologów klinicznych, radioterapeutów oraz specjalistów zabiegowych. W leczeniu przerzutowego nienasieniaka jądra po leczeniu cytostatycznym standardem jest usunięcie zmian przetrwałych. Najczęściej dotyczy to przestrzeni zaotrzewnowej. Współcześnie stosowane metody diagnostyki obrazowej oraz modele prognostyczne nie pozwalają na zadowalające przewidzenie histopatologii zmiany przetrwałej. Badanie FDG-PET jest badaniem istotnym w diagnostyce zmian przetrwałych po leczeniu cytostatycznym nasieniaka [1], nie jest jednak przydatna w diagnostyce nienasieniaka. W materiale po operacyjnym usunięciu zmian przetrwałych w 40% przypadków należy spodziewać się martwicy, w 50% utkania potworniaka dojrzałego a w 10% utkania złośliwego. Należy podkreślić, że w 8% przypadków w obrębie potworniaka dojrzałego obserwuje się jego transformację złośliwą. Generalnie przyjmuje się, że każda zmiana rezidualna po leczeniu cytostatycznym nienasieniaka powinna być usunięta. W przypadku węzłów zaotrzewnowych przetrwałych o wymiarze ponad 10 mm wykonuje się limfadenektomię zaotrzewnową. Ograniczenie się do usunięcia wyłącznie zmian przetrwałych jest niewłaściwym postępowaniem [2]. Istotne jest, by leczenie to zostało przeprowadzone sprawnie – 4-6 tygodni po zakończeniu leczenia cytostatycznego. W przypadku Występowania utkania złośliwego w zmianach przetrwałych najważniejsze znaczenie rokownicze ma radykalność wykonanego zabiegu [3].

1. De Santis M., Becherer A., Bokemeyer C. i wsp. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (6): 1034–1039.
2. Heidenreich A., Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther. Adv. Urol.* 2012; 4:187–205.
3. Fizazi K., Tjulandin S., Salvioni R. i wsp. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy-results from an international study group. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (10): 2647–2657.

## P9

### Rak gruczołowy rekonstruowanego jelitem cienkim moczowodu prawego — rzadki przypadek kliniczny

#### Tomasz Kupski, Michał Małek, Wojciech W. Rogowski

Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej, CSK MSW, Warszawa

#### Wstęp

W praktyce urologicznej operacje rekonstrukcyjne moczowodów należą do rzadkości. Tego rodzaju operacjom często towarzyszą powikłania, takie jak: kamica układu moczowego, nawrotowe infekcje górnych dróg moczowych, przewężenia w miejscu zespolenia, zaburzenia gospodarki jonowej [1–3].

Przedstawiono przypadek pacjenta, który w wieku 8 lat miał wykonaną pieloileocystoplastykę prawostronną z powodu nawrotu zwężenia połączenia miedniczkowo-moczowodowego. W dzieciństwie z powodu roponercza lewostronnego wykonano nefrektomię lewostronną.

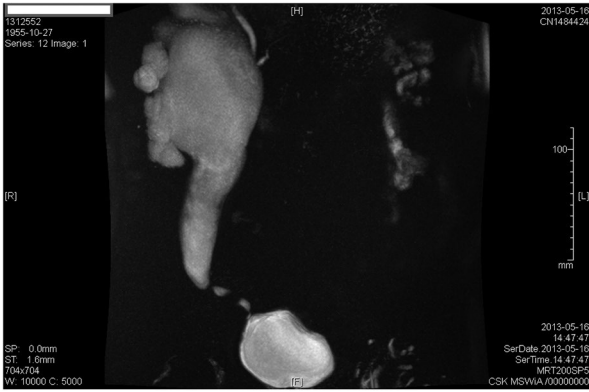
#### Opis przypadku

Pacjent przez okres 45 lat — od operacji w dzieciństwie — nie miał żadnych objawów ze strony układu moczowego. W 2011 roku u pacjenta pojawiły się dolegliwości bólowe w jamie brzusznej. W wykonanym USG stwierdzono wodonercze prawostronne oraz podwyższony poziom kreatyniny 1,5 mg/dl. Pacjent zgłosił się do oddziału urologii w miejscu zamieszkania gdzie nie poszerzono diagnostyki o żadne badanie obrazowe. W celu odblokowania nerki założono cewnik DJ do nerki prawej i wymieniano go co 3 miesiące. Po około 2 latach z powodu braku możliwości wprowadzenia cewnika DJ do moczowodu prawego skierowano pacjenta do innego ośrodka.

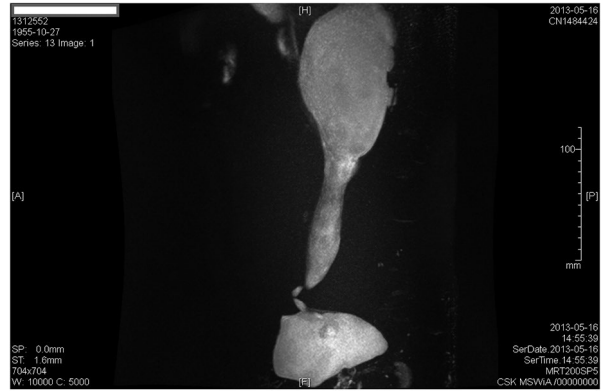
W V.2013 w CSK MSW wykonano pacjentowi rezonans magnetyczny z fazą urograficzną gdzie stwierdzono przeszkodę w dolnym odcinku moczowodu. (ryc. 1, 2)

Wykonano cystoskopię gdzie uwidoczniło zwężenie ujścia prawego moczowodu - brak możliwości wykonania ureterorenoskopii.

Po analizie badań obrazowych w lipcu 2013 roku przeprowadzono operację. Pacjent nie wyraził zgody na nefrektomię i dializoterapię. Odsłonięto pęcherz moczowy i moczowód jelitowy prawy (ryc. 3).



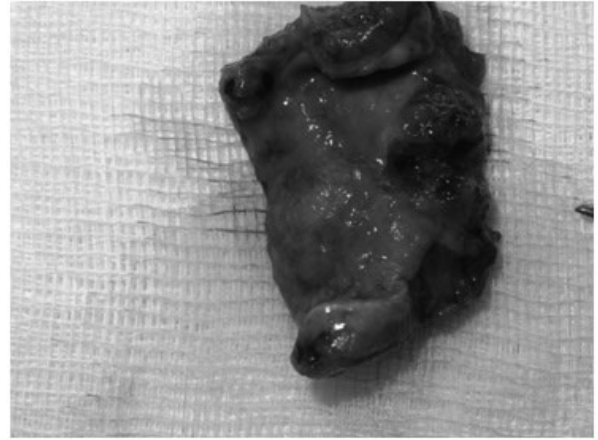
**Rycina 1.** Rekonstrukcja obrazu z rezonansu magnetycznego pacjenta FB z dnia 16.05.2013 — w projekcji A-P



**Rycina 2.** Rekonstrukcja obrazu z rezonansu magnetycznego pacjenta FB z dnia 16.05.2013 — w projekcji bocznej



**Rycina 3.** Zdjęcie śródoperacyjne — uwidoczniono połączenie pęcherzowo-moczowodowe. Widoczne wtórne do przeszkody poszerzenie moczowodu



**Rycina 4.** Wyresekowany fragment moczowodu jelitowego nacięty podłużnie



**Rycina 5.** Poszerzony moczowód jelitowy



**Rycina 6.** Moczowód jelitowy po odcięciu go od miedniczki nerkowej — widoczny guz — zwężenie w dolnym odcinku



**Rycina 7.** Zdjęcie preparatu histopatologicznego - w lewej części zdjęcia widoczny guz

Następnie wycięto zwężony fragmentu moczowodu wraz z makroskopowo wolnym marginesem ściany pęcherza oraz moczowodu, wykonano ponowną ureterocystostomię. (ryc. 4). W otrzymanym wyniku badania histopatologicznego nr 10588/13 — *Adenocarcinoma partim mucinosum*.

W listopadzie wykonano pacjentowi cystoskopię z intencją wykonania ureterorenoskopii i biopsji zespolenia. W badaniu cystoskopowym z powodu rozległego obrzęku nie uwidoczniło ujścia moczowodu prawego. Pobrano głębokie wycinki — w badaniu histopatologicznym - *adenocarcinoma mucinosum*. Po przedyskutowaniu z pacjentem różnych możliwości terapeutycznych podjęto decyzję o usunięciu całego moczowodu wraz z rozetą pęcherza moczowego i wykonaniu pielostomii. Operację wykonano w lutym 2014 roku. Pobrano śródoperacyjne wycinki ze wstępnicy i z kreski jelita cienkiego (ryc. 5–7).

W otrzymanym wyniku badania histopatologicznego stwierdzono: *adenocarcinoma mucinosum* pT2 w dolnym odcinku moczowodu jelitowego, we fragmencie moczowodu jelitowego przylegającego do wstępnicy stwierdzono *raka wewnątrzśluzówkowego (adenocarcinoma in situ pTis)*, w krezce wstępnicy nacieki *raka gruczołowego*. Na tym etapie pacjent konsultowany onkologicznie - zakwalifikowany do chemioterapii. Przed wdrożeniem leczenia z powodu objawów niedrożności przewodu pokarmowego wykonano laparotomię. Z powodu wzrostów odcinkowo wyresekowano jelito cienkie, pobrano wycinki ze zmienionej zapalnie otrzewnej. Pacjent z powodu nieszczelności zespolenia był operowany dwukrotnie - ostatecznie wykonano jejunostomię. Pacjent konsultowany onkologicznie - zdyskwalifikowany z leczenia systemowego. Uzyskano wygojenie stomii jelitowej i rany pooperacyjnej. Pacjent wypisany do dalszego leczenia w warunkach hospicjum domowego.

## Omówienie

W literaturze brak jest zaleceń dotyczących kontroli pacjentów po ileocystostomii. Większość obserwacji nie trwa dłużej niż 10 lat [1, 3–5]. Wydaje się, że ureterorenoskopia i faza urograficzna TK, ewentualnie MRI są wystarczające.

Każdy pacjent w moczowodem zastępczym w przypadku stwierdzenia wodonercza wymaga postawienia dokładnej diagnozy, a nie leczenia objawowego, nawet jeżeli od operacji pierwotnej minęło ponad 40 lat.

## Piśmiennictwo

1. Srinivasu, Dikshith; Ramachandraiah; Kashinadham; Reddy, Harinath; Rambabu; Subramanian. Use of ileum for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: SVIMS experience. *Indian Journal of Urology* 2008; 24 (supl. 1): S3.
2. Lazica D.A., Ubrig B., Brandt A.S., von Rundstedt F.C., Roth S. Ureteral substitution with reconfigured colon: long-term followup. Department of Adult and Pediatric Urology, University of Witten/Herdecke, Wuppertal, Germany. *J. Urol.* 2012;187 (2): 542–548. doi:10.1016/j.juro. 2011.09.156. Epub 2011 Dec 15
3. Verduyck F.J., Heesakkers J.P., Debruyne F.M. Long-term results of ileum interposition for ureteral obstruction; Department of Urology, University Medical Center St. Radboud, P.O. Box 9101, 6500 HB, Nijmegen, The Netherlands. *Eur. Urol.* 2002; 42 (2): 181–187.
4. Wolff B., Chartier-Kastler E., Mozer P., Haertig A., Bitker M.O., Rouprêt M. Long-term functional outcomes after ileal ureter substitution: a single-center experience: *Urology* 2011; 78 (3): 692–695. doi: 10.1016/j.urology.2011.04.054. Epub 2011 Jul 13
5. Matlaga B.R., Shah O.D., Hart L.J., Assimos D.G. Ileal ureter substitution: a contemporary series: *Urology* 2003; 62 (6): 998–1001.

## P10

# Powikłania kostne jako przyczyna niepowodzenia leczenia u chorej z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca i mutacją aktywującą w genie *EGFR*

Magdalena Knetki-Wróblewska, Marta Olszyna

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa

## Wstęp

Stosowanie leków z grupy TKI (erlotynib, gefitynib, afatynib) w grupie chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca i obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* pozwala na uzyskanie wysokich odsetków obiektywnych odpowiedzi (60–80%) i czasu wolnego od progresji choroby około 10–12 miesięcy. Układ kostny stanowi częstą lokalizację zmian przerzutowych u chorych z tym rozpoznaniem.

## Opis przypadku

50-letnią chorą rasy kaukaskiej, nigdy niepalącą papierosów diagnozowano od kwietnia 2014 roku z powodu dolegliwości bólowych zlokalizowanych w okolicy międzyłopatkowej i prawego barku. W badaniu TK uwidocznił guz płuca prawego (20 mm), limfadenopatię śródpiersia oraz zmiany osteolityczne w kręgosłupie i miednicy. Na podstawie badania wycinków węzłów chłonnych śródpiersia rozpoznano raka gruczołowego płuca.

Stan chorej oceniono jako dobry, WHO 1, dominowały dolegliwości bólowe. Zmodyfikowano leczenie przeciwbólowe i zakwalifikowano chorą do paliatywnej radioterapii na obszar kręgosłupa (Th12-L4; 1 × 800 cGy), prawego stawu barkowego (1 × 800 cGy) i mostka (1 × 800 cGy), uzyskano znaczne zmniejszenie dolegliwości.

W związku z wykazaniem u chorej obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19) po zakończeniu radioterapii chorą zakwalifikowano do leczenia afatynibem — od dnia 13.06.2014 — 40 mg/dobę. W TK wykonanym po drugim cyklu leczenia wykazano częściową regresję zmian mierzalnych i stabilny obraz zmian w układzie kostnym. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych



leczenia - jedynie zmiany grudkowe na skórze twarzy, 1 stopnia. Chora kontynuowała leczenie afatynibem oraz kwasem zoledronowym w dawce 4 mg i.v. co 28 dni.

Po pięciu miesiącach leczenia zaobserwowano nawrót silnych dolegliwości bólowych w okolicy międzyłopatkowej, dominował ból o charakterze neuropatycznym. W badaniu MR uwidoczniono kompresyjne złamanie kręgow C3, Th3 i Th11 ze stenozą kanału kręgowego na i zagrażającą kompresją rdzenia kręgowego. Chorą zakwalifikowano do ratunkowej radioterapii na obszar kręgosłupa C1-C7 (2000cGy) i piersiowego (Th1-11, 2000cGy), włączono również deksametazon. Po zakończeniu radioterapii i opanowaniu dolegliwości bólowych chorą poddano usprawnianiu ruchowemu.

Wobec utrzymującej się regresji zmian mierzalnych zdecydowano o kontynuacji leczenia afatynibem. Obserwowano jednak pogarszanie się stanu chorej wtórnie do dysfunkcji narządu ruchu — infekcje dróg oddechowych i odleżyny w okolicy biodrowej. W badaniu TK wykonanym w 03.2015 stwierdzono nieznaczny wzrost zmian mierzalnych. Mając jednak na uwadze całość obrazu klinicznego zdecydowano o zakończeniu leczenia. Uznano również, że chora jest poza możliwościami dalszego leczenia przyczynowego.

## Dyskusja

Omówiono przypadek chorej z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca i mutacją aktywującą w genie *EGFR* leczonej afatynibem. Młody wiek chorej, jej dobry stan ogólny, niewielkie zaawansowanie zmian w obrębie narządów mięszkowych i dostępne dane literaturowe pozwalały przypuszczać, że u chorej realne jest osiągnięcie istotnej korzyści z prowadzonego leczenia. Niestety na skutek powikłań kostnych chora zakończyła leczenie po zaledwie 9. miesiącach.

Poważne zdarzenie kostne stanowią istotne zagrożenie dla chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca. Ich wystąpienie pogarsza rokowanie chorych i skraca oczekiwany czas przeżycia całkowitego. Do leków zarejestrowanych u chorych ze zmianami przerzutowymi w układzie kostnym zalicza się bisfosfoniany i denosumab (dotychczas nierefundowany w Polsce).

Omówiony przypadek chorej wskazuje na konieczność ścisłego monitorowania chorych z zaawansowanymi zmianami kostnymi w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca. Wskazuje również na istotną rolę paliatywnego napromieniania zmian kostnych w kontroli dolegliwości bólowych. Przypadek chorej podkreśla też wartość współpracy wielodyscyplinarnej — onkologa klinicznego, radioterapeuty, neurochirurga i rehabilitanta- przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

## Komentarz eksperta

### Paweł Krawczyk

Afatynib jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR, HER2 i HER4, którego efektywność u chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* wykazano w dwóch dużych badaniach klinicznych LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6. Afatynib zastosowany w I linii leczenia wydłużał czas życia chorych z delecją w eksonie 19 genu *EGFR* w porównaniu do chemioterapii I linii opartej na związkach platyny. Obecność mutacji w genie *EGFR* wydaje się sprzyjać powstawaniu przerzutów NDRP do kości, a IKT EGFR poprzez wpływ na równowagę pomiędzy osteoklastami (blokowanie RANK-L) i osteoblastami (aktywacja szlaku przekazywania sygnałowego rozpoczynający się od EGFR poprzez HB-EGFR, AREG, TGF- $\alpha$ ) mogą kontrolować wzrost przerzutów. Aktywacja osteoblastów przez IKT EGFR stabilizuje lub hamuje rozwój przerzutów, co manifestuje się obecnością zwapnień i zwłóknień w ogniskach przerzutowych. W opisie przypadku Autorki prezentują kliniczną progresję spowodowaną kompresyjnymi złamaniami kręgow szyjnych i piersiowych z powodu przerzutów NDRP u chorej z delecją w eksonie 19 genu *EGFR* po 5 miesiącach leczenia afatynibem. Jednocześnie obserwowano 9-miesięczną remisję i stabilizację zmian w obrębie klatki piersiowej. Z uwagi na pogarszający się stan chorej leczenie afatynibem przerwano i zastosowano radioterapię miejscową. Nie jest wykluczone, że obserwowana w trakcie leczenia IKT EGFR ewolucja przerzutów do kości nie była związana z progresją wg kryteriów RECIST, a łączyła się z przebudową tkanki kostnej. Trwają badania nad możliwością prowadzenia radioterapii przerzutów do kości jednocześnie z kontynuacją terapii IKT EGFR. Ponadto stwierdzenie progresji przerzutów do kości u chorych na NDRP w trakcie terapii IKT EGFR nie jest jednoznaczne i wymaga szczegółowych badań.

## P11

# Potrójnie ujemny rak piersi — wyzwania paliatywnej terapii

**Katarzyna Pogoda, Izabela Lemańska, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld, Anna Niwińska, Monika Nagadowska, Jerzy Giermek, Zbigniew Nowecki**

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

## Wstęp

Leczenie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi nadal stanowi wyzwanie. U około 1/3 chorych dochodzi do nawrotu, najczęściej w pierwszych 3 latach od rozpoznania choroby pierwotnej, zwłaszcza w obrębie płuc i ośrodkowego układu nerwowego. Odpowiedzi na kolejne linie paliatywnej chemioterapii są krótkie. Mediana czasu przeżycia od rozpoznania rozsiewu wynosi 13–15 miesięcy.

## Opis przypadku

W marcu 2005 roku 39-letnia pacjentka bez współistniejących chorób zgłosiła się do onkologa. W badaniu przedmiotowym stwierdzono 3 cm guz bez powiększenia regionalnych węzłów chłonnych (cT2N0). W mammografii w piersi lewej stwierdzono 35 mm zmianę

— BIRADS 5. Wykonano biopsję gruboigłową guza, rozpoznano raka G3, receptory: ER — 0%, PgR — 0%, HER2 — 0. Ki-67 nie oznaczono. W rodzinie nie wystąpiły zachorowania na nowotwory piersi ani nowotwory jajnika.

Chorą poddano mastektomii radykalnej zmodyfikowanej. Wynik badania histologicznego był następujący: rak przewodowy piersi G3, guz 23 mm, węzły chłonne bez przerzutów raka (0/17), operacja R0; pT2N0.

U chorej zastosowano uzupełniającą chemioterapię zawierającą antracykliny (4 kursy AC). Następnie pacjentkę pozostawiono w obserwacji. Konsultowana w poradni genetycznej — bez mutacji genu *BRCA1*.

W czerwcu 2008 roku, czyli po prawie 3 latach od zakończenia uzupełniającego leczenia, doszło do nawrotu choroby pod postacią wznowy w obrębie nadobojczykowego węzła chłonnego po stronie lewej oraz węzłów chłonnych śródpiersia. Od lipca 2008 roku do stycznia 2014 roku u chorej stosowano kolejne linie leczenia z okresami, kiedy pacjentka pozostawała w obserwacji: paklitaksel z bewacyzumabem (lipiec 2008–październik 2009), paliatywną radioterapię okolicy pachy lewej (październik 2010), kapecytabinę (maj–grudzień 2011), docetaksel z cisplatyną (styczeń–maj 2012; leczenie przerwane z uwagi na nefrotoksyczność), winorelbinę (kwiecień–lipiec 2013), liposomalną doksorubicynę (sierpień 2013–styczeń 2014; leczenie przerwane z powodu kardiotoxyczności — NYHA III, LVEF — 33%). W marcu 2015 roku chora zgłosiła się do onkologa z powodu dużego, nieruchomego, krwawiącego guza w okolicy podobojczykowej lewej. Stan chorej ECOG 1, LVEF = 46%, przyjmowała leki zlecone przez kardiologa. W badaniach krwi stwierdzono cechy niewydolności nerek. Chorą zdyskwalifikowano z paliatywnej radioterapii z uwagi na zbyt duży obszar nacieku klatki piersiowej. W biopsji gruboigłowej guza potwierdzono potrójnie ujemnego raka piersi, Ki-67 — 95%. Na posiedzeniu wielodyscyplinarnym zostanie podjęta decyzja o dalszym postępowaniu.

## Omówienie

Chora pierwotnie była leczona 10 lat temu. Poddano ją uzupełniającej chemioterapii złożonej z antracyklin, którą obecnie uznaje się za suboptymalną w grupie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi.

U pacjentki przez 7 lat do chwili obecnej stosowano 5 linii leczenia z powodu nawrotu choroby, co nie jest częste w tej grupie chorych. Zazwyczaj w przypadku potrójnie ujemnego raka piersi przebieg choroby jest bardziej agresywny, a odpowiedzi na kolejne linie terapii krótkie. Wskazuje to na heterogenność tej grupy raków piersi.

U chorej wyzwaniem stanowi decyzja o zastosowaniu chemioterapii, jak i jej rodzaju z uwagi na powikłania wcześniejszej terapii (kardiotoksyczność i nefrotoksyczność). Z drugiej strony dość dobry stan ogólny i stosunkowo młody wiek chorej, jak i 1,5 roku bez stosowania systemowej terapii skłaniają ku rozważeniu wdrożenia kolejnej linii leczenia. Długi przebieg choroby sugerował możliwość konwersji receptorów, dlatego wykonano biopsję gruboigłową. Niemniej nie doszło do zmiany stanu receptorów steroidowych i HER2.

## Komentarz eksperta

### Renata Duchnowska

Rak piersi potrójnie negatywny (ER/PgR/HER2–; TNBC *triple negative breast cancer*) wykazuje niejednorodność cech biologicznych. Na podstawie wyników dotychczasowych badań w obrębie tego fenotypu raka piersi można wyróżnić przynajmniej 6 podtypów różniących się profilem molekularnym i przebiegiem klinicznym tj. dwa podtypy podstawne (BL1 i BL2, *basal-like*), podtyp immunomodulujący (IM, *immunomodulatory*), mezenchymalny (M, *mesenchymal*), typu mezenchymalnej komórki macierzystej (MSL, *mesenchymal stem-like*) oraz luminalny z ekspresją receptora androgenowego (LAR, *luminal androgen receptor*) [1]. Podtyp BL1 i BL2 cechuje się m.in. ekspresją genów związanych z regulacją cyklu komórkowego, procesem naprawy i replikacji DNA oraz wrażliwością komórek na cisplatynę. Z kolei w podtypie M i MSL, gdzie dominują geny związane z przemianą epithelialno-mezenchymalną i przekazywaniem sygnału przez szlak związany z czynnikami wzrostu, na modelu przedklinicznym wykazano wrażliwość komórek na inhibitory szlaku PI3K/mTOR (NVP-BEZ235) oraz *abl/src* (dasatynib). Natomiast w podtypie LAR wykazano ekspresję genów związanych z przekazywaniem sygnału przez receptor androgenowy oraz wrażliwość komórek na antyandrogen — bikalutamid. Określenie wartości nowych metod leczenia TNBC, z wykorzystaniem wyników analiz molekularnych jest przedmiotem obecnie prowadzonych badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

W praktyce klinicznej wybór schematu leczenia powinien się opierać na ocenie stanu ogólnego sprawności, zasięgu i tempa progresji nowotworu, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także rodzaju wcześniej stosowanej chemioterapii [2]. Zastosowanie kolejnych linii chemioterapii u chorych z progresją choroby jest celowe, jeśli pod wpływem poprzedniego leczenia uzyskano korzyść kliniczną.

## Piśmiennictwo

1. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2750–2767.
2. Jassem J., Krzakowski M. Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. *Via Medica*, Gdańsk 2013: 211–265.

## P12

## Hormonoterapia w przerzutowym raku piersi — niedoceniane korzyści

Katarzyna Pogoda, Renata Sienkiewicz-Kozłowska, Anna Górniak, Jerzy Giermek, Zbigniew Nowecki

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

### Wstęp

Ryzyko nawrotu raka piersi po radykalnym leczeniu utrzymuje się stale przez wiele lat. U chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptorów steroidowych podstawę systemowego leczenia uzupełniającego stanowi hormonoterapia. Zgodnie z obecnymi zaleceniami PTOK, ESMO i ASCO ta metoda jest preferowana również u chorych na przerzutowego hormonozależnego raka piersi.

### Opis przypadku

W styczniu 2010 roku 68-letnia pacjentka, z zawodu pielęgniarka, zgłosiła się do torakochirurga celem diagnostyki zmian guzkowych w lewym płucu. Chora w 1981 r., czyli przed 29 laty, została poddana mastektomii radykalnej i uzupełniającej chemioterapii zawierającej antracykliny z powodu raka lewej piersi. Od 2003 roku była leczona z powodu kolagenozy jelita grubego, dodatkowo w wywiadzie stabilna choroba wieńcowa.

W TK klatki piersiowej wykonanej w styczniu 2010 roku stwierdzono zmiany naciekowe w jęczyczku płuca lewego, pogrubienie opłucnej ściennej oraz powiększony węzeł chłonny nadprzeponowy po stronie lewej. W bronchoskopii nie stwierdzono patologicznych zmian. Wykonano wideotorakoskopię z biopsją opłucnej. W badaniu histologicznym wycinków z opłucnej ściennej rozpoznano nacieki raka gruczołowego odpowiadający rozsiewowi raka przewodowego piersi; receptory: ER — 80%, PgR — 80%, HER2 — 1+, TIF-1 — ujemny, Ki-67 nie oznaczono.

Na posiedzeniu wielodyscyplinarnym z uwagi na stan receptorów, wiek chorej i jej choroby współistniejące podjęto decyzję o hormonoterapii tamoksyfenem. Niemniej chora zaproponowane leczenie uważała za niewystarczające i zbyt mało skuteczne w rozsiewie raka piersi. Oczekiwała zastosowania chemioterapii. Decyzji o wyborze leczenia nie zmieniono. Chora rozpoczęła terapię tamoksyfenem w marcu 2010 roku. Po 2 tygodniach zgłosiła się do poradni przeciwbólowej z powodu nasilonego bólu neuropatycznego, skarg na wymioty i ogólne zmęczenie. Włączono leczenie przeciwdepresyjne, zmodyfikowano leczenie przeciwbólowe. Na prośbę chorej wydano skierowanie do hospicjum domowego. Przez kolejne 2 tygodnie, zgodnie z relacją chorej, jej stan był ciężki, nie mogła chodzić. Niemniej po miesiącu od rozpoczęcia leczenia tamoksyfenem (w kwietniu 2010 roku) chora zgłosiła się na wizytę kontrolną. W TK klatki piersiowej stwierdzono częściową regresję zmian przerzutowych. Po kolejnych 4 miesiącach w sierpniu 2010 roku w TK obserwowano dalszą regresję zmian przerzutowych. Od marca 2011 roku do chwili obecnej utrzymuje się całkowita remisja zmian przerzutowych w płucach. Chora co 4-6 miesięcy wykonuje TK klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej. Przyjmuje tamoksyfen z dobrą tolerancją.

### Omówienie

Zgodnie z zaleceniami PTOK, ESMO i ASCO leczeniem z wyboru u chorych na przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych jest hormonoterapia, również jeśli obecne są przerzuty w narządach miękkich. W poprzednich latach w takich przypadkach częściej stosowano chemioterapię. U chorej decyzję o hormonoterapii podjęto przede wszystkim z uwagi na jej wiek i współistniejące choroby. To pozwoliło na zastosowanie bardzo skutecznej metody leczenia w tym konkretnym przypadku. Niemniej brak chęci i wiary chorej w skuteczność hormonoterapii stanowiły problem na początku leczenia. Paliatywna terapia tamoksyfenem u chorej trwa już ponad 5 lat, a od ponad 4 lat utrzymuje się całkowita remisja.

Przedstawiony przypadek wskazuje, że hormonoterapia zastosowana u chorych na luminalnego raka piersi jest skuteczną i dobrze tolerowaną metodą leczenia, z dużo lepszą jakością życia niż w przypadku stosowania chemioterapii. W omawianej sytuacji klinicznej chorą zapewniono o możliwości podjęcia próby zmiany terapii na bardziej agresywną w przypadku progresji choroby.

### Komentarz eksperta

#### Renata Duchnowska

Rak piersi stanowi modelowy nowotwór w odniesieniu do tzw. „celowanych” metod systemowego leczenia. Od kilkadziesiąt lat hormonoterapia stanowi główną systemową metodę leczenia raków wykazujących ekspresję receptorów steroidowych (ER i PgR). Niniejszy przypadek jest przykładem jak istotne znaczenie ma racjonalna współpraca z chorą i stosowanie w praktyce klinicznej zaleceń postępowania towarzystw naukowych — Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, *European Society for Medical Oncology* i *National Comprehensive Cancer Network* [1–3]. Hormonoterapia, podobnie jak inne rodzaje systemowego leczenia, wymaga stałego monitorowania działań niepożądanych. Postępowanie objawowe w przypadku pojawienia się powikłań leczenia niejednokrotnie pozwala na kontynuację skutecznej terapii.

### Piśmiennictwo

1. Jassem J., Krzakowski M. Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013: 211–265.
2. Cardoso F., Costa A., Norton L. i wsp. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC2)†. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1871–1888.
3. <http://www.nccn.org>

## P13

## Nietypowy przebieg raka odbytnicy

**Marta Frąckowiak, Magdalena Kędzierska, Sylwia Pogoda-Złotkowska, Ewa Pietrzak-Pajor, Dominika Kulejewska, Piotr Potemski**

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Chory lat 65 z rozpoznaniem rozszianego do kości i wątroby raka odbytnicy został przyjęty do Kliniki Chemioterapii celem kwalifikacji do paliatywnego leczenia w listopadzie 2014 roku. Pierwsze dolegliwości bólowe w obrębie kręgosłupa lędźwiowego i uda prawego pojawiły się w czerwcu 2014. Wykonano badanie CT, które zobrazowało zmiany przerzutowe w obrębie kręgosłupa lędźwiowego. Następnie chory był hospitalizowany na Oddziale Neurochirurgicznym USK im. Weteranów WAM w Łodzi, gdzie wykonano scyntyografię kośćca i badanie MR. Wszystkie wykonane badania zobrazowały tylko zmiany w kośćcu. W badaniu PET stwierdzono aktywny metabolicznie proces rozrostowy w kośćcu, wątrobie i odbytnicy — najprawdopodobniej ognisko pierwotne. Wykonano kolonoskopię i stwierdzono w odbytnicy na wysokości 10 cm od kanału odbytu guz obejmujący cały obwód jelita na długości 5 cm z trudem przepuszczający aparat (badanie mikroskopowe — rak gruczołowy G2). Pacjenta zakwalifikowano do leczenia operacyjnego (16.10.2014) i śródoperacyjnie stwierdzono — w górnej części odbytnicy guz średnicy około 4cm, naciekający tylną ścianę pęcherza moczowego aż do jego szyi — guz uznano za nieresekcyjny. Wytworzono odbył sztuczny. Stężenie przedoperacyjnie CEA wyniosło 14,9 ng/ml, a CA 19-9 51,6 U/ml. Chory został zakwalifikowany do paliatywnej radioterapii na obszar Th12 i L4-L5. Po przyjęciu do Kliniki stan sprawności chorego PS2, w wywiadzie trudności z poruszaniem ze względu na bardzo silne dolegliwości bólowe w obrębie stawu biodrowego prawego, choroby towarzyszące neguje, nałogi: 30 paczkolat. Stwierdzono hiperkalcemię (3,15mmol/l), pozostałe badania laboratoryjne były w granicach normy. W trzecim dniu hospitalizacji w godzinach wieczornych wystąpiło znaczące utrudnienie kontaktu słowno-logicznego trwające około godzinę. Chory był pobudzony, z obecnymi licznymi furczeniami nad polami płucami, czynność serca miarowa ok. 145/min RR 190/125. Podano furosemid, hydroksyzynę, metoprolol, nitrendypinę uzyskując po obniżeniu RR do 160/85. Ze względu na utrzymującą się tachykardię 130/min zlecono wlew z metoprololu, ponadto podano morfinę i chlorpromazynę. Wyniki badań laboratoryjnych poza nieznacznie podwyższonym stężeniem wapnia (2,7 mmol/l) były bez istotnych odchyleń od stanu prawidłowego. Ze względu na utrzymującą się pobudzenie zastosowano wlew dożylny midazolamu. Rano następnego dnia pacjent w ograniczonej kontakcie; HR 75/min, RR 120/80 mm Hg. PS4. Nadal obecne były furczenia nad płucami. W wykonanym CT głowy nie uwidoczono przerzutów, ale w lewej okolicy podskroniowej stwierdzono obecność dużego guza. W RTG klatki piersiowej — zmiany zapalne, płyn jamach opłucnowych i cechy przerzutów. Rozpoczęto antybiotykoterapię. Wykonano CT twarzoczaszki w której stwierdzono - w lewej przestrzeni zwaczy lity, wzmacniający się po kontraście guz wielkości do ok. 45 × 32 mm, penetrujący do dołu podskroniowego, naciekający wyrostek skrzydłowy boczny, z obwodowo położonymi zwapnieniami. Zmiana przerzutowa obejmująca stok po stronie lewej, lewy kłykiec kości potylicznej, penetrująca do otworu wielkiego, naciekająca dolną część lewej półkuli, przylegająca do rdzenia przedłużonego (nie można wykluczyć jego naciekania). Osteolityczny przerzut w prawej kości skroniowej wielkości 21 × 15 mm i kolejny wielkości ok. 38 × 31 mm obejmujący trzon, nasadę łuku oraz przyległe tkanki miękkie. Na granicy badania w przestrzeni przygardłowej po prawej stronie widoczna lita, najprawdopodobniej przerzutowa, wzmacniająca się zmiana wielkości 24 × 19 mm. W ciągu następnych kilkunastu godzin stan chorego pogarszał się i w czwartym dniu hospitalizacji nastąpił zgon.

### Komentarz eksperta

**Marzena Welnicka Jaskiewicz**

Przedstawiony mi do skomentowania przypadek nietypowego przebiegu raka odbytnicy jest rzeczywiście nietypowy. Z trzech powodów. Po pierwsze nietypowe objawy — najczęstszymi i pierwszymi symptomami raka odbytnicy są krwawienia z kiszki stolcowej i związana z tym anemia, zmiana rytmu wypróżnień i przy rozległych zmianach — zwężenie stolca. Jeśli założyć, że wywiad i badanie fizykalne były prawidłowo przeprowadzone, to biorąc pod uwagę znaczne miejscowe zaawansowanie, brak tych objawów jest nietypowy. Po drugie — diagnostyka. Z powodu bólów kostnych kręgosłupa lędźwiowego i prawego uda diagnostykę rozpoczęto od tomografii komputerowej rozpoznając przerzuty do kości, w drugim etapie wykonano scyntyografię kości i rezonans magnetyczny (brak informacji, jakiej okolicy), badania te nie wniosły już nic nowego, poza potwierdzeniem zmian w kościach. Kolejnym badaniem mającym na celu poszukiwanie ogniska pierwotnego było badanie PET ale czy rzeczywiście wcześniej wyczerpano inne metody? Przecież najczęściej przerzuty do kości występują w przebiegu raka prostaty, czy sprawdzono markery, czy zrobiono TK jamy brzusznej?

Po trzecie — leczenie chorego na uogólnionego raka jelita grubego. Zamiast podejmowania nieudanej próby usunięcia guza proponowałabym paliatywną radioterapię na najbardziej bolesne miejsca, z uwzględnieniem miednicy z guzem. Wykonane z powodu zaburzeń świadomości badania tomograficzne głowy i twarzoczaszki ujawniło obecność licznych i masywnych zmian naciekających między innymi półkulę mózgu. Ponadto stwierdzono litą zmianę w przestrzeni przygardłowej, nie podjęto dalszych działań z powodu zgonu pacjenta. Czy chory o tak zaawansowanych i zlokalizowanych w krytycznych strukturach zmianach nie demonstrował wcześniej żadnych objawów sugerujących te ogniska?

## P14

## GIST żołądka z jednoczasową dysplazją włóknisto-mięśniową u chorej po przebyłym leczeniu raka tarczycy — koincydencja czy wzajemnie stymulujące się choroby?

Magdalena Kędzierska, Sylwia Pogoda-Złotkowska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Chora lat 54 z rozpoznaniem GIST żołądka, po wykonanym radykalnym zabiegu operacyjnym zgłosiła się do Poradni Chemioterapii WSS im M. Kopernika w Łodzi celem podjęcia dalszych decyzji terapeutycznych. W marcu 2011 chora była hospitalizowana w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej w Centrum Onkologii w Gliwicach. W dniu 02.03.2014 wykonano operację całkowitego wycięcia gruczołu tarczowego z limfadenektomią węzłów chłonnych grupy VI z powodu raka brodawkowatego rozpoznanego na podstawie wcześniej wykonanej biopsji cienkoigłowej. Zabieg operacyjny powikłany hipokalcemią z prodromalnymi objawami tężyczki. U chorej włączono hormonalne leczenie substytucyjne. Stopień zaawansowania sklasyfikowano jako III (pT3N1aM0). Następnie chora przeszła uzupełniające leczenie jodem promieniotwórczym. Chora jest pod opieką Poradni Endokrynologicznej w Gliwicach, w sierpniu wykonała kontrolne badania obrazowe. W sierpniu 2011 pacjentka trafiła do USK5 im Weteranów w Łodzi z guzem żołądka, zobrazowanym w badaniu CT (28.08.2011) i opisywanym jako zlokalizowany w połowie wysokości trzonu żołądka tuż nad zagięciem kątowym od strony krzywizny mniejszej o wielkości 6,6 × 5,0 × 5,2 cm. Guz wychodził ze ściany żołądka i w postaci egzofitycznego tworzącego układał się pomiędzy dolnym lewym płatem wątroby, przednią ścianą jamy brzusznej od tyłu trzonu trzustki bez cech infiltracji tych narządów. Nerki bez zmian ogniskowych o równych obrysach, typowej wielkości, układy kielichowo-miedniczkowe obu nerek w granicach normy. W badaniu zobrazowano 80% zwężenie prawej tętnicy nerkowej tuż za miejscem odejścia od aorty brzusznej ok. 0,7 cm, pole powierzchni naczyń w porównaniu z dystalnym, niezmiennym odcinkiem tętnicy nerkowej ok. 55% zwężenia w oparciu o średnicę naczyń. W dniu 29.08.2011 przeprowadzono radykalny zabieg klinowego wycięcia guza, przebieg okołoperacyjny bez powikłań. W badaniu histopatologicznym uzyskano wynik: gastrointestinal stromal tumour GIST, guz o wymiarach 6,5 × 5 × 1,5 cm z ogniskiem zwapnienia o średnicy 1 cm. Wartość wskaźnika mitotycznego oceniana była dwukrotnie w niezależnych pracowniach jako < 5/50 HPF i 7/50 HPF, ostatecznie przyjęto wersję pierwszą. Dodatkowo metodami immunohistochemicznymi wykryto ekspresję CD117, CD34, ujemną reakcję wszystkich komórek na aktywną mięśnię gładką i dodatnią reakcję na desminę. Guz dobrze odgraniczony posiadał cienką torebkę nie został uszkodzony podczas resekcji. Marginesy boczne wycięcia zmiany 1 i 1,5 cm, a margines dolny 1 cm. Oceniono ryzyko nawrotu nowotworu po resekcji pierwotnego nowotworu podścieliskowego z wykorzystaniem klasyfikacji NCCN-AFIP- AJCC, które wynosiło 3,6%, chora znajdowała się w grupie rokowniczej 3a. Chora została pozostawiona w aktywnej obserwacji. Jednocześnie pogłębiono diagnostykę krytycznego zwężenia tętnicy nerkowej prawej, wykonano badanie MR, które pozwoliło na postawienie diagnozy dysplazji włóknisto-mięśniowej (FMD, fibromuscular dysplasia), jednostkę chorobową zaliczaną do miażdżycowych niezapalnych chorób naczyń tętniczych, rzadko dającej kliniczne objawy. W badaniach oceniających funkcję nerek nie wykryto odchyłań od stanu prawidłowego. U chorej wykonano dwukrotny zabieg angiografii, podczas drugiego założono stent naczyniowy, bez powikłań. Chora jest pod kontrolą Poradni Endokrynologicznej, Chirurgii Naczyniowej i Poradni Onkologicznej.

### Komentarz eksperta

Piotr Rutkowski

Przypadek ten jest interesujący głównie z powodu współwystępowania u chorego na nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST) drugiego niezależnego nowotworu (metachronicznego raka tarczycy). Jest to obserwacja potwierdzona przez kilka grup badawczych (w tym polską) [1–4]. Według piśmiennictwa u chorych na GIST drugie niezależne nowotwory (pomijam zespoły uwarunkowane genetycznie związane z występowaniem GIST, jak neurofibromatoza typu 1 czy triada Carney'a) występują w 10–23% przypadków. Najczęstsze nowotwory występujące u chorych na GIST metachronicznie (przed lub po rozpoznaniu GIST) lub synchronicznie obejmują raka jelita grubego, raka gruczołu krokowego, raka nerki, raka żołądka, fibromatozę i nowotwory hematologiczne. Nie są jak dotąd poznane przyczyny częstszego występowania innych nowotworów złośliwych u chorych na GIST, ale należy ten fakt uwzględnić w toku opieki u chorych na ten nowotwór (a szczególnie w przypadku podejrzenia ewentualnego izolowanego nawrotu GIST w nietypowych lokalizacjach, który może być drugim niezależnym nowotworem).

### Piśmiennictwo

- Gonçalves R., Linhares E., Albagli R., Valadão M., Vilhena B., Romano S., Ferreira C.G. Occurrence of other tumors in patients with GIST. *Surg. Oncol.* 2010; 19 (4): e140–143.
- Ruka W., Rutkowski P., Nowecki Z., Nasierowska-Guttmejer A., Debiec-Rychter M. Other malignant neoplasms in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Med. Sci. Monit.* 2004; 10 (8): LE13–134.
- Hechtman J.F., DeMatteo R., Nafa K., Chi P., Arcila M.E., Dogan S., Oultache A., Chen W., Hameed M. Additional Primary Malignancies in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): A Clinicopathologic Study of 260 Patients with Molecular Analysis and Review of the Literature. *Ann. Surg. Oncol.* 2015. [Epub ahead of print]
- Murphy J.D., Ma G.L., Baumgartner J.M., Madlensky L., Burgoyne A.M., Tang C.M., Martinez M.E., Sicklick J.K. Increased risk of additional cancers among patients with gastrointestinal stromal tumors: A population-based study. *Cancer* 2015. doi: 10.1002/cncr.29434.

## P15

## Nierozpoznana cukrzyca jako czynnik wnikający przebieg leczenia systemowego

Rafał Czyżykowski, Anna Janiak, Marta Frąckowiak, Magdalena Krakowska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów UM w Łodzi, W.S.S. im. M. Kopernika w Łodzi

### Wstęp

Leczenie systemowe nowotworów oraz związana z nim terapia wspomagająca wnikają, u części chorych, przebieg dotychczas kontrolowanej cukrzycy lub indukują jej wystąpienie. Objawy i powikłania nierozpoznanej lub nieleczzonej cukrzycy mogą imitować symptomy progresji choroby oraz nasilać działania niepożądane chemioterapii.

### Opis przypadku

63-letni mężczyzna dotychczas nieleczący się z powodu chorób przewlekłych, z wywiadem 25 paczolat, stanie sprawności PS0 został przyjęty do Kliniki Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w listopadzie 2014 r. Postawiono rozpoznanie uogólnionego raka żołądka z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyłań od normy (glikemia 99 mg/dl), a pacjenta zakwalifikowano do paliatywnej chemioterapii wg schematu cisplatyna z kapecytabiną. Zaplanowano skojarzenie leczenia cytostatykami wraz z immunoterapią trastuzumabem w przypadku wykrycia w badaniach dodatkowych nadmiernej ekspresji receptora HER2. Tolerancja pierwszego cyklu leczenia była dobra, w badaniu przedmiotowym stwierdzono regresję zmian węzłowych na szyi. Od drugiego kursu chemioterapii dołączono trastuzumab — leczenie było dobrze tolerowane. Chory zgłosił się do oddziału w 10. dobie trzeciego cyklu leczenia z powodu osłabienia, czkawki, braku apetytu oraz trudności w przyjmowaniu pokarmów stałych i płynów. W badaniu przedmiotowym zaobserwowano białawe naloty na języku. Badania laboratoryjne poza cechami uszkodzenia nerek (kreatynina 1,9 mg/dl, mocznik 108 mg/dl) nie ujawniły istotnych odchyłań od normy (glikemii nie oceniono). Zastosowano leczenie objawowe, żywienia pozajelitowe oraz, ze względu na kliniczne rozpoznanie grzybicy przewodu pokarmowego, flukonazol. Po kilku dniach wykonano badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, podczas którego stwierdzono obrzęknięte wejście do przełyku, poza tym przełyk i żołądek były drożne. Wykonano badanie tomografem komputerowym celem oceny odpowiedzi na leczenie systemowe — potwierdzono regresję zmian. Stan sprawności chorego uległ poprawie a trudności z przełykaniem zmniejszyły się. Podano 4. cykl chemioterapii. Pacjent zgłosił się ponownie w 18. dobie 4 kursu leczenia z powodu znacznego osłabienia, gorączki oraz biegunki. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono neutropenię (do 0,3 tys/uł), niedokrwistość, cechy niewydolności nerek (kreatynina do 2,19 mg/dl), zaburzenia elektrolitowe (sód 130 mmol/l, potas 3,7 mmol/l, chlorki 94 mmol/l, wapń 2,01 mmol/l) oraz podwyższone stężenie CRP (22,49 mg/l). Włączono leczenie objawowe, antybiotykoterapię i G-CSF. W trakcie hospitalizacji stan chorego uległ jednak pogorszeniu — obserwowano hipotonię, oligurię, wzrost stężenia mocznika i kreatyniny oraz CRP, a pacjent zgłaszał dolegliwości bólowe brzucha. Włączono leki rozkurczowe, które nieco zmniejszyły nasilenie dolegliwości. Zmodyfikowano antybiotykoterapię oraz zastosowano dopaminę we wlewie ciągłym z umiarkowanym efektem. Na podstawie 2 przygodnych pomiarów glikemii (ok. 330 mg/dl) rozpoznano cukrzycę. Zastosowano intensywną insulinoterapię. W kolejnych dniach stan chorego ulegał szybkiej poprawie. Leczenie systemowe zakończono po podaniu 4 kursów chemioterapii z uwagi na nieakceptowalnie złą tolerancję uzyskując częściową remisję zmian.

### Omówienie

Leczenie systemowe chorego z przerzutowym rakiem żołądka z zastosowaniem schematu cisplatyna z kapecytabiną i trastuzumabem wraz z profilaktyką przeciwwymiotną uwzględniającą deksametazon skutkowało wystąpieniem objawów cukrzycy. Po 3. cyklu leczenia pojawiły się symptomy dysfagii w przebiegu grzybicy przewodu pokarmowego sugerujące progresję choroby nowotworowej. Objawy ustąpiły po włączeniu leczenia przeciwgrzybiczego. Z kolei po 4. kursie wystąpiła gorączka neutropeniczna, niewydolność nerek z hipotonią oraz z zaburzeniami elektrolitowymi. Obraz kliniczny poza toksycznością chemioterapii wynikał także ze świeżo wykrytej cukrzycy, a stan chorego uległ szybkiej poprawie po włączeniu leczenia hipoglikemizującego.

### Komentarz eksperta

#### Bożenna Karczarek-Borowska

Na podstawie wielu metaanaliz stwierdzono, że istnieje związek między obecnością cukrzycy (DM), a ryzykiem rozwoju nowotworów. Odnotowano, że cukrzyca wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania na raka okrężnicy, odbytu i wątroby, zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet. Wśród kobiet z cukrzycą najczęściej obserwuje się zwiększone ryzyko zachorowania na raka żołądka, odbytu i trzonu macicy, natomiast u mężczyzn wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia raka trzustki i pęcherza moczowego. Wykazano również związek między DM, a obecnością raka żołądka. Analiza podgrup wykazała, że kobiety z DM częściej niż mężczyźni zapadają na ten nowotwór. U wielu osób cukrzyca wykrywana jest zbyt późno, chory nie wie o swojej chorobie i nie podejmuje żadnego leczenia. Najczęściej udaje się ją zdiagnozować dopiero po około 8 latach trwania choroby.

Wiadomo, że insulina jest hormonem o działaniu mitogennym. Poprzez aktywację MAP-kinazy pobudza proliferację komórek, która może być powodem indukcji procesu nowotworowego. Ważny jest wpływ hiperglikemii na pobudzenie syntezy DNA komórek guza oraz upośledzenie syntezy DNA enzymów naprawczych. W badaniu polskim (analiza 1124 chorych z DM) u 1/5 pacjentów zdiagnozowano nowotwór oraz cukrzycę w okresie krótszym niż 1 rok, co potwierdza silny związek tych dwóch chorób i powinno warunkować w przypadku rozpoznania nowotworu wykluczenie cukrzycy.

Opisany przypadek raka żołądka wskazuje na wystąpienie DM w trakcie stosowania chemioterapii zawierającej jako premedykację deksametazon, który jako glikokortykoid może indukować wystąpienie cukrzycy. Szczególną ostrożność należy zachować rozważając zastosowanie kortykosteroidów u tej grupy pacjentów kontrolując poziomy cukru we krwi. Należy pamiętać, że deksametazon wykazuje antagonistyczne działanie w stosunku do leków hipoglikemicznych (w tym insuliny).

## P16

### Ureterosigmoidostomia jako czynnik ryzyka raka jelita grubego u chorej po przeszczepieniu nerki z odprowadzeniem moczu sposobem Brickera – opis przypadku

**Monika Bieniasz<sup>1</sup>, Agnieszka Kulik<sup>2</sup>, Piotr Domagała<sup>1</sup>, Rafał Kieszek<sup>1</sup>, Magdalena Czerwińska<sup>1</sup>, Krzysztof Bujko<sup>3</sup>, Magdalena Durlik<sup>4</sup>, Artur Kwiatkowski<sup>1</sup>, Andrzej Chmura<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>4</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, Warszawa

#### Wstęp

Wytworzenie ureterosigmoidostomii (USM) jest jednym ze sposobów nadpęcherzowego odprowadzenia moczu u chorych z patologią dolnego odcinka dróg moczowych (DODM). Obecność USM 500-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju raka jelita grubego. Chorzy z nieprawidłowością DODM są kwalifikowani do przeszczepienia nerki z odprowadzeniem moczu sposobem Brickera. Immunosupresja stosowana po przeszczepieniu narządów dodatkowo zwiększa ryzyko karcinogenezy.

#### Opis przypadku

41-letnia pacjentka ze schyłkową niewydolnością nerek w wyniku wrodzonego wyciszczenia pęcherza moczowego, po licznych operacjach rekonstrukcyjnych pęcherza moczowego, w tym po zabiegu sposobem Gersuny-Hevelac przeprowadzonym w 4 rz., od roku 1996 leczona nerkozastępczo, w 1999 r. poddana została w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego z dostępu wewnątrztrzewnowego z wytworzeniem pętli odprowadzającej mocz metodą Brickera. Był to pierwszy zabieg tego typu wykonany w Polsce. W 2011 r., 37 lat po wytworzeniu USM, chora zgłosiła się do Kliniki z powodu bólu brzucha i krwawienia do dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Pobrano endoskopowo wycinki z ureterosigmoidostomii. W badaniu hist.-pat. rozpoznano carcinoma mucocellulare. Po neoadjuwantowej RTH (5000 cG/g) chorą operowano z zamiarem wykonania amputacji brzuszno-kroczonej odbytnicy. Śródoperacyjnie guz odbytnicy uznano za nieresekcyjny, wytworzono kolostomię, a następnie skierowano chorą na paliatywną chemioterapię. Chora zmarła 12 lat po przeszczepieniu z prawidłowo funkcjonującym greftem nerkowym.

#### Omówienie przypadku

Przeszczepienie nerki z odprowadzaniem moczu sposobem Brickera jest skuteczną metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek u chorych z patologią dolnego odcinka dróg moczowych. Pacjenci z patologią dolnego odcinka dróg moczowych, po wytworzeniu USM są w grupie ryzyka rozwoju raka jelita grubego i powinni być poddawani regularnym badaniom kontrolnym z uwzględnieniem badania endoskopowego. Brak nadzoru onkologicznego u chorej 37 lat po wytworzeniu USM, leczonej immunosupresyjnie przez 12 lat, opóźnił rozpoznanie choroby nowotworowej, co spowodowało ograniczone możliwości jej leczenia.

## P17

### Resekcja wielonarządowa u chorego z miejscowo zaawansowanym rakiem jelita grubego

**Anna Janiak, Rafał Czyżykowski, Marta Frąckowiak, Magdalena Krakowska, Piotr Potemski**

Klinika Chemioterapii Nowotworów UM w Łodzi, W.S.S. im. M. Kopernika w Łodzi

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych zarówno w Polsce, jak i na świecie. Jediną możliwością wyleczenia chorego jest wykonanie radykalnej resekcji. Dlatego u pacjentów z nieresekcyjnym nowotworem należy zawsze rozważyć zastosowanie chemioterapii, a następnie ponownie ocenić możliwość wdrożenia leczenia chirurgicznego.

U 58-letniego chorego z kilkumiesięcznym wywiadem dolegliwości bólowych brzucha o charakterze kolkowym, postępującą utratą masy ciała oraz niedokrwistością mikrocytarną (Hgb 8,3g/dl) w oddziale chirurgii ogólnej na podstawie wyniku badania kolonoskopowego oraz TK jamy brzusznej uwidocznił guz zagięcia śledzionowego jelita grubego o wymiarach 92 × 100 × 103mm naciekający żołądek. Po rozpoznaniu gruczolakoraka cewkowego G2 pacjenta skierowano do oddziału chirurgii onkologicznej. W ośrodku referencyjnym śródoperacyjnie stwierdzono nacieki nowotworu na żołądek, przeponę i korzeń krezki uniemożliwiające resekcję oraz wykonano zespolenie omijające poprzeczniczo-esicze (21.08.2014). W oddziale chemioterapii rozpoczęto chemioterapię według schematu LF4 z zamiarem intensyfikacji leczenia po wyniku badania obrazowego. Podczas leczenia cytostatykami obserwowano znaczne postępujące osłabienie, anemizację pacjenta wymagającą wielokrotnych przetoczeń preparatów krwiopochodnych, stopniowe zmniejszanie się stężenia hemoglobiny przy każdym kolejnym cyklu terapii aż do poziomu 5,5 g/dl oraz dodatkowo hospitalizowano pacjenta z powodu leczenia objawowej niedokrwistości. Chemioterapii nie udało się intensyfikować ani nawet podawać cykli w przewidzianym rytmie. Wobec powyższych trudności po 4 podaniach cytostatyków oceniono odpowiedź na leczenie wykonując badanie TK jamy brzusznej (zmniejszenie wymiarów guza ze 120 × 96 × 135mm do 105 × 82 × 100 mm — SD z tendencją do regresji), konsultowano pacjenta chirurgicznie celem oceny resekcyjności zmiany oraz radioterapeutycznie celem rozważenia paliatywnego napromianiania. Początkowo chory nie został zakwalifikowany do żadnej z powyższych metod leczenia, jednak po podaniu kolejnego cyklu chemioterapii obciążonego powikłaniami hematologicznymi i ponownej konsultacji chirurgicznej pacjenta zakwalifikowano do próby leczenia operacyjnego. Wycięto guz w jednym bloku tkankowym z fragmentem jelita grubego, krzywizną większą żołądka, śledzioną, ogonem trzustki, częścią przepony (19.12.2014). Przebieg pooperacyjny był powikłany infekcją w ranie pooperacyjnej. Badanie mikroskopowe wykazało gruczolakoraka surowiczego G3 w stopniu zaawansowania pT4bN2b (IIIC) z marginesami wolnymi od nacieków raka (margines radialny nie do oceny). W badaniu TK jamy brzusznej po zabiegu nie uwidocznił zmian naciekowych. Uzyskano również zwiększenie stężenia poziomu Hgb do 12 g/dl. W oddziale chemioterapii kontynuowano chemioterapię według schematu LF4. Po 2 cyklach leczenia z uwagi na pojawienie się dolegliwości bólowych w nadbrzuszu oraz narastanie stężenia CEA wykonano kolejne badanie obrazowe uwidaczniając wznowę procesu nowotworowego poniżej dolnego zespolenia poprzeczniczo-esiczego o wymiarach 65 × 55 × 60 mm. Przerwano chemioterapię aby wykonać badanie PET-CT przed ponowną konsultacją chirurgiczną. Badanie potwierdziło wznowę nowotworu w obu kikutach jelita grubego oraz uwidoczniło zmianę w prostaty wzmacniającą się po podaniu kontrastu. Ze względu na stan sprawności pacjenta, pooperacyjne dolegliwości bólowe jamy brzusznej po niedawnym leczeniu chirurgicznym oraz brak kwalifikacji w chwili obecnej do kolejnego zabiegu rozpoczęto leczenie systemowe.

U chorego z miejscowo zaawansowanym rakiem jelita grubego wstępnie ocenionym jako nieresekcyjny wobec niewielkiej regresji zmian i trudności prowadzenia chemioterapii w postaci objawowych niedokrwistości i postępującego osłabienia zdecydowano o wykonaniu rozległej resekcji wielonarządowej obciążonej dużym ryzykiem okołoperacyjnym. Była to jedyna terapia dająca możliwość wyleczenia pacjenta lub kontynuowania chemioterapii. Uzyskano przejściowe ustąpienie niedokrwistości. Z powodu wznowy nowotworu u chorego rozpoczęto leczenie systemowe, nie przekreślając jednak możliwości ponownego leczenia chirurgicznego.

## Komentarz eksperta

### Lucjan Wyrwicz

Przedstawiony przypadek kliniczny stanowi przykład postępowania w zaawansowanym miejscowo raku jelita grubego. Wspomniana tytułowa resekcja wielonarządowa sposobem postępowania zalecanym przez sztukę chirurgii onkologicznej. Jakkolwiek wskazania do leczenia przedoperacyjnego są w takiej sytuacji dyskusyjne. Przed ostateczną kwalifikacją do leczenia zespół wielodyscyplinarny musi odpowiedzieć na kilka pytań:

1. Czy zmiana nowotworowa może być poddana resekcji radykalnej (aspekt technicznej i medycznej resekcyjności) — przykładowo — nacieki na przestrzeń zaotrzewnową, trzustkę, czy lewą nerkę czyniłby wspomniany przypadek za „technicznie” nieresekcyjny; obciążenie istotną chrobrą serca uniemożliwiająca przeprowadzenie rozległego zabiegu operacyjnego wskazywałoby na „medyczną” nieresekcyjność.
2. Czy zmiana nowotworowa powinna być poddana resekcji o założeniu paliatywnym? (tu: krwawienie z guza, czy możliwość powstania perforacji przewodu pokarmowego).
3. Czy są wskazania do bezpośredniej chirurgii? Czy istnieje zagrożenie zajęcia marginesu chirurgicznego resekcji (ang. circumferencial resection margin; CRM+) — jeśli tak to istnieją względne wskazania do leczenia przedoperacyjnego o ile nie ma wskazań nagłych do bezpośredniego leczenia chirurgicznego.
4. Jaki sposób postępowania przedoperacyjnego jest zalecany: leczenie systemowe, radioterapia czy radiochemioterapia?

W omawianym przypadku istniały wskazania do bezpośredniej chirurgii z powodu istotnej anemizacji. Jednocześnie dyskusyjne było czy uzasadnione nie było stosowanie radioterapii (lub raczej radiochemioterapii) przedoperacyjnej. O ile radioterapia nie znajduje zastosowania w leczeniu resekcyjnego raka okrężnicy — to w przypadku miejscowego zaawansowania i nacieku na narządy sąsiadujące leczenie takie jest stosowane (np. granicznie resekcyjne nowotwory kątncy z naciekiem na powłoki, czy nowotwory zstępnicy/esicy z naciekiem na narząd rodny lub pęcherz).

W tym wypadku zdecydowano o zastosowaniu chemioterapii. Ponownie dyskusyjny był wybór programu chemioterapii — intuicyjnie w przypadku znacznego zaawansowania miejscowego proponowana jest chemioterapia o wysokim odsetku odpowiedzi obiektywnych (np. FOLFOX4, mFOLFOX6, FOLFIRINOX), o ile stan ogólny chorego pozwala na takie leczenie. Najnowsze zalecenia ESMO — przygotowywane do publikowania jesienią 2015 r. nazwają taki sposób „postępowania leczeniem paliatywnym nakierowanym na cytoredukcję” i wskazują na zasadność intensyfikacji chemioterapii (np. dublet chemioterapii z lekami anty-EGFR u chorych bez mutacji w genach RAS, czy nawet program FOLFIRINOX z możliwym dodatkiem bewacyzumabu).



## P18

## HIPEC opcją dla chorych i wyzwaniem dla onkologów

Bożena Cybulska-Stopa<sup>1</sup>, Krzysztof Koper<sup>2</sup>III Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii — Instytut w Gliwicach <sup>2</sup>Oddział Chemioterapii — Centrum Onkologii, Bydgoszcz

Leczenie chorych z chorobą nowotworową staje się w ostatnich latach coraz bardziej skomplikowane i stanowi dla onkologów duże wyzwanie. Stosując nowe terapie i procedury, z jednej strony wydłużamy życie chorym, z drugiej jednak borykamy się z ogromną liczbą powikłań i problemów, często zupełnie nowych i nieznanych, z którymi musimy się zmierzyć w codziennej praktyce. Prezentujemy przypadek chorej, u której z uwagi na rodzaj i przebieg choroby zastosowaliśmy niestandardowe leczenie z dobrym skutkiem.

Chora lat 54, była operowana w trybie nagłym w maju 2010 roku z powodu niedrożności: stwierdzono raka jelita cienkiego i wykonano częściową resekcję jelita cienkiego — hist.-pat. adenocarcinoma G2. Następnie z uwagi na wielkość guza i niekorzystne czynniki rokownicze zastosowano chemioterapię uzupełniającą: 6 kursów 5-FU z LV wg Mayo bez powikłań. Chora pozostawała w obserwacji — systematycznie wykonywano oznaczenie CEA oraz TK jamy brzusznej. W październiku 2012 r. zanotowano znaczny wzrost CEA (37ng/ml), a w wykonanym PET-CT stwierdzono liczne, rozsiane zmiany w jamie brzusznej oraz miednicy (do 65mm). Wykonano badanie kolonoskopowe — hist.-pat. z guzków śródściennych esicy — adenocarcinoma G2. Z uwagi na dobry stan ogólny chorej (PS1) zdecydowano o włączeniu chemioterapii XELOX. Chora otrzymała VI serii leczenia (powikłanych neuropatią czuciowo-ruchową G2) z prawie całkowitą remisją zmian w kontrolnym TK. Dodatkowo zaobserwowano w badaniu KT 10 cm guz lito-torbielowaty w lewych przydatkach oraz wzrost Ca 125. Zakwalifikowano chorą do zabiegu wielonarządowej resekcji w zespole interdyscyplinarnym chirurgiczno-ginekologicznym. W lipcu 2013 roku wykonano zmodyfikowane wytrzewienie tylne (radikalne usunięcie macicy z przydatkami, przednią resekcję odbytnicy, resekcję esicy, usunięcie otrzewnej miednicy, zespolenie koniec do końca w obrębie przewodu pokarmowego, kolostomię dwulufową protekcyjną), limfadenektomię miedniczą i okołoaortalną (do poziomu żyły nerkowej lewej), resekcję sieci, resekcję nacieków na torebkę wątroby w obrębie prawego płata, resekcję otrzewnej z prawej kopuły przepony i bocznych ścian jamy brzusznej. Osiągnięto stopień radykalności chirurgicznej cytoredukcji CC-0 (wg Shugarbakera). Okołooperacyjnie zastosowano chemioterapię dootrzewnową w hipertermii (HIPEC) — dootrzewnowo podano cisplatinę. W badaniu hist.-pat. — adenocarcinoma — obraz mikroskopowy i immunohistochemiczny odpowiadał naciekom raka jelita w jajniku prawym, sieci, odbytnicy, macicy. Z uwagi na wynik badania hist.-pat., zdecydowano o kontynuacji chemioterapii u chorej — 6 kursów 5-Fu/LV bez powikłań (oksalipłaty nie podawano z powodu utrzymującej się neuropatii czuciowo-ruchowej). W czasie chemioterapii chora ponownie hospitalizowana z powodu wtórnego gojenia się rany po laparotomii. Po zakończeniu adjuwantowej chemioterapii i potwierdzeniu w badaniu KT braku choroby resztkowej, odtworzono ciągłość przewodu pokarmowego. W 5 tygodniu po rekonstrukcji pojawiły się objawy przetoki w ranie (skórno-jelitowej), postępowanie zachowawcze (zastosowano przymoczek z maścią Mikulicza). Po dwóch miesiącach rany wygojono. Obecnie pozostaje w obserwacji bez cech wznowy w badaniu klinicznym, badaniach obrazowych i laboratoryjnych (czerwiec 2015 r.). Przewód pokarmowy funkcjonuje prawidłowo, nie obserwuje się biegunek. Chora w bardzo dobrym stanie ogólnym, wróciła do pracy zawodowej. Po 12 miesiącach od zabiegu operacyjnego stwierdzono powrót do jakości życia sprzed choroby.

Opisany przypadek chorej pokazuje, jak ważna jest w naszej codziennej praktyce, kontrola chorych po leczeniu onkologicznym oraz szybkie stwierdzenie wznowy procesu nowotworowego i rozpoczęcie leczenia. Drugą sprawą jest opieka i chemioterapia u chorych po dużych zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej i miednicy, które są wyzwaniem dla onkologów. Wydaje się, że prowadzenie tych chorych związane jest z koniecznością funkcjonowania zespołów interdyscyplinarnych, zajmujących się leczeniem skojarzonym tych chorych. Daje to możliwość szybkiego reagowania w razie wystąpienia powikłań, a co za tym idzie szansę nie tylko na dłuższe życie naszych chorych ale również dobra jakość tego życia.

## Komentarz eksperta

Tomasz Świtaj

Dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii (HIPEC, *Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy*) stanowi dynamicznie rozwijającą się metodę leczenia nowotworów powierzchni otrzewnej stosowaną w skojarzeniu z zabiegami cytoredukcyjnymi. Na podstawie dostępnych danych z badań retrospektywnych i pojedynczych badań randomizowanych jednoznaczne wskazania do HIPEC stwierdza się w pierwotnych nowotworach otrzewnej tj. śluzaku rzekomym otrzewnej i międzybłoniaku otrzewnej. Przy zachowaniu właściwych kryteriów kwalifikacji wspomniane leczenie pozwala na uzyskanie przeżyć 5-letnich u 40–45% chorych z rozsiewem *śródotrzewnowym* raka jelita grubego i raka jajnika. Kwalifikacja do procedury HIPEC wymaga dokładnej oceny przedoperacyjnej z wykorzystaniem badań obrazowych oraz oceny śródoperacyjnej z zastosowaniem wskaźnika zmian *śródotrzewnowych* określającego wielkość przerzutów w obrębie otrzewnej i rokowanie po leczeniu. Ważnym czynnikiem określającym skuteczność dołączenia procedury HIPEC do zabiegu cytoredukcyjnego jest wspomniany przez autorów, stopień radykalności chirurgicznej — CCR według Jacqueta i Sugarbakera. Do cytostatyków najczęściej podawanych w trakcie HIPEC należą mitomycyna C, doksorubicyna, cisplatiną oraz oksaliplatiną. Procedura cytoredukcji skojarzonej z HIPEC wiąże się z wystąpieniem powikłań w 3 i 4 stopniu nasilenia (wg CTCAE) u ponad 30% pacjentów i śmiertelnością 2–5%. Z tego powodu podkreślane jest przez autorów artykułu, jak również w zaleceniach krajowych, udział zespołu wielospecjalistycznego i prowadzenie terapii w ośrodku referencyjnym dysponującym odpowiednim zapleczem dla leczenia powikłań. W takich ośrodkach możliwe jest również prawidłowe kwalifikowanie do chemioterapii w hipertermii chorych z rozsiewem *śródotrzewnowym* raka żołądka lub innych rzadkich nowotworów (w tym przedstawionym przypadku chorej na raka jelita cienkiego).

## Piśmiennictwo

1. Verwaal V.J., Bruin S., Boot H. i wsp. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 2426–2432.

- Loggie B.W., Thomas P. Gastrointestinal Cancers With Peritoneal Carcinomatosis: Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2015; 29: 515–521.
- Rutkowski P., Spiewankiewicz B., Herman K. i wsp. Zasady stosowania dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii (HIPEC) w leczeniu nowotworów złośliwych powierzchni otrzewnej w połączeniu z zabiegami cytoredukcyjnymi: zalecenia krajowe. *Nowotwory Journal of Oncology* 2014; 64: 518–524.
- Vicente D., Avital I., Stojadinovic A. Role of multi-modality therapy in peritoneal carcinomatosis and visceral metastasis: a case report and review of the literature. *World Journal of Surgical Oncology* 2015; 13: 2.

## P19

# Rak gruczołowato-torbielowaty tchawicy (ACC, carcinoma adenoides cysticum) — rzadko występujący nowotwór wymagający wielospecjalistycznej współpracy w diagnostyce i terapii

Agnieszka Zięba, Urszula Czernek, Sylwia Dębska-Szmich, Magdalena Krakowska, Maja Lisik-Habib, Anna Zadrożna, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### Wstęp

Pierwotne nowotwory tchawicy należą do nowotworów rzadkich, tzn. występujących nie częściej niż 6 przypadków na 100 000 osób rocznie. Według KRN w 2012 r. w Polsce odnotowano 33 nowe zachorowania (współczynnik standaryzowany 0,07) oraz 34 zgony (współczynnik standaryzowany 0,07). Według bazy RARECARE współczynniki zachorowalności i umieralności ocenia się na 0,13 i 0,12 z czego dla ACC tchawicy wartości te wynoszą odpowiednio 0,01 i 0,01.

Rak gruczołowato-torbielowaty tchawicy stanowiący ok. 10% nowotworów tej okolicy jest nowotworem tytonioniezależnym, dotyczącym ludzi w średnim wieku, bez zdefiniowanych czynników etiologicznych z równą częstością występujący u kobiet jak i u mężczyzn. Przebieg choroby często jest wieloletni z tendencją do miejscowych nawrotów oraz przerzutowania odległego drogą naczyń krwionośnych.

### Opis przypadku

W listopadzie 2014 roku do Poradni Chemioterapii zgłosiła się 43-letnia chora, niepaląca, bez chorób przewlekłych, z powodu utrzymującej się od kilku miesięcy niedokrwistości, osłabienia, bólu brzucha, w dobrym stanie sprawności.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono hepatomegalię potwierdzoną w badaniu USG brzucha, uwidaczniającym zmiany przerzutowe w wątrobie. Wykonano biopsję gruboigłową zmiany w wątrobie. Obraz histopatologiczny odpowiadał przerzutom ACC.

Chora leczyla się z powodu tego nowotworu w przeszłości — w październiku 2010 rozpoczęto diagnostykę z powodu wystąpienia duszności, stridoru wdechowego oraz niedoczynności tarczycy. W bronchoskopii stwierdzono guz tchawicy zwężający jej światło. Badanie histopatologiczne pobranego wycinka wykazało utkanie nabłonkowe przypominające strukturę ACC. Badanie TK uwidocznilo guz tchawicy naciekający płaty tarczycy o rozmiarach 17 × 15 po prawej stronie oraz 25 × 19 mm po lewej stronie.

W listopadzie 2010 roku wykonano częściową resekcję tchawicy, krtani, strumektomię. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rozpoznano ACC, w liniach cięcia chirurgicznego obecne było utkanie raka. Chorą poddano uzupełniającej radioterapii od stycznia do lutego 2011 roku. Od tego czasu pozostawała pod opieką poradni radioterapii, laryngologicznej, foniatrycznej, endokrynologicznej i torako-chirurgicznej.

W styczniu 2015 r. po potwierdzeniu nieoperacyjnej wznowy pod postacią przerzutów do wątroby chorą zakwalifikowano do paliatywnej chemioterapii wg programu PN w dawkach: cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> i.v., dz. 1 oraz winorelbina w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> i.v., dz. 1 i 8 (rytm — co 3 tygodnie). W trakcie chemioterapii obserwowano zmniejszenie dolegliwości bólowych brzucha. Po 4 cyklu leczenia chemicznego chorą hospitalizowano z powodu powikłań pod postacią gorączki neutropenicznej i niedokrwistości. W wykonanym badaniu TK uwidoczniono stabilizację procesu nowotworowego.

Ze względu na ograniczoną wrażliwość nowotworu na leczenie cytotoksyczne oraz duże ryzyko powikłań hematologicznych w kwietniu 2015 roku zakończono leczenie systemowe po 4 cyklach chemioterapii wg schematu PN. Chorą skierowano do Poradni Onkologicznej.

### Omówienie

Najczęstszym typem histopatologicznym guzów złośliwych tchawicy jest rak płaskonabłonkowy (ok. 50–60%), ACC jest drugi co do częstości w tej lokalizacji (ok. 10%), rzadziej występują np. gruczolakorak, rakowiak, czerniak, mięsak oraz naciekanie tchawicy przez raki przełyku, tarczycy czy krtani a także zmiany przerzutowe. ACC jest nowotworem wywodzącym się z gruczołów ślinowych, rozrastający się podśluzówkowo oraz wzdłuż włókien nerwowych. Leczeniem z wyboru nowotworów miejscowo zaawansowanych jest zabieg chirurgiczny z pooperacyjną radioterapią w przypadku resekcji nieradykalnej.

Raki gruczołowato-torbielowe uznawane są za mało wrażliwe na radio- i chemioterapię.

## Komentarz eksperta

**Dariusz M. Kowalski**

Pierwotne nowotwory tchawicy należą do nowotworów rzadkich i stanowią < 1% wszystkich nowotworów. Na podstawie analizy baz danych Narodowego Instytutu Raka USA z lat 1973–2004 ustalono częstość nowotworów tchawicy na 2,6/1 milion ludności/1 rok. W wymienionym okresie zarejestrowano 578 przypadków pierwotnych nowotworów tchawicy w tym 55,7% stanowili mężczyźni i 44,3% kobiety. Większość zachorowań obserwuje się pomiędzy 40. a 60. rokiem życia. Rak ruczołowo-torbielowaty tchawicy nie jest nowotworem tytoniozależnym. Znakomitą większość obejmuje rozpoznanie raka płaskionabłonkowego (80%). Na drugim miejscu rozpoznawano raka torbielowato-gruczołowego (ACC, *adenoid cystic carcinoma*) stanowiącego 16,3% rozpoznania. Pozostałą część stanowią rakowatki i inne nowotwory bardzo rzadkie. Podstawową metodą leczenia jest leczenie chirurgiczne. W przypadku braku zgody chorego lub innych przeciwwskazań alternatywą jest zastosowanie radioterapii samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią (rekomendowanym schematem chemioterapii w leczeniu skojarzonym jest schemat zawierający karboplatynę i paklitaksel). Radioterapia jest również rekomendowanym sposobem postępowania w przypadku operacji z cechą R1. Leczenie paliatywne obejmuje chirurgiczne zabiegi paliatywne (protezowanie, udrażnianie mechaniczne), paliatywną teleterapię, brachyterapię HDR, laseroterapię i leczenie systemowe. Rak gruczołowo-torbielowaty należy do nowotworów miernie wrażliwych na stosowane leczenie klasycznymi cytostatykami. Rekomendowanym schematem paliatywnej chemioterapii jest schemat oparty na karboplatynie (AUC = 6) i paklitakselu (200 mg/m<sup>2</sup>) podawanych w dniu 1 schematu 21 dniowego z oceną odpowiedzi obiektywnej co 2 cykle. Podejmowane są próby stosowania nedaplatyny z 5-fluorouracylem.

## P20

### Leczenie rdzeniastego raka nerki

**Katarzyna Soter<sup>1,2</sup>, Marcin Ekiert<sup>1,2</sup>, Aleksandra Łacko<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Zakład Leczenia Systemowego Nowotworów Litych, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>2</sup>Oddział Onkologii, Uniwersytecki Szpital we Wrocławiu

#### Wstęp

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) stanowi 3% wszystkich nowotworów złośliwych. Na świecie notuje się rocznie ok. 170 000 nowych zachorowań i ok. 72 000 zgonów. Szczyt zachorowań przypada na 5–7dekadę życia, częściej chorują mężczyźni. U 1/3 pacjentów choroba rozpoznawana jest w stadium rozsiewu. Przerzuty najczęściej stwierdzane są w płucach, kościach i wątrobie. Rak jasnokomórkowy stanowi 80% nowotworów nerki. Do pozostałych 20% zaliczamy: raka brodawkowego (10–15%), chromofobnego (4–5%), rdzeniastego (< 1%), raka z cewek zbiorczych Belliniego (< 1%), raka związanego z translokacją Xp11 (< 1%). Rak rdzeniasty (mRCC, *medullary renal-cell carcinoma*) charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, złym rokowaniem i wrażliwością na leczenie cytostatykami.

#### Opis przypadku

U 62 letniej chorej, w 08.2014 przeprowadzono nefrektomię lewostronną z powodu guza stwierdzonego w przypadkowym USG jamy brzusznej. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka rdzeniastego nerki (*Carcinoma medullare G3*). W przedoperacyjnym badaniu TK jamy brzusznej stwierdzono guz zajmujący całą lewą nerkę, powiększone węzły zaotrzewnowe, podejrzenie rozsiewu do wątroby. W RTG klatki piersiowej — podejrzenie rozsiewu do płuc. Śródoperacyjnie stwierdzono liczne zmiany przerzutowe w wątrobie, węzłach chłonnych, guz nerki lewej naciekał okoliczne tkanki. W pooperacyjnych badaniach TK jamy brzusznej opisano liczne przerzuty w wątrobie, trzustce, śledzionie, patologiczne węzły zaotrzewnowe, nacieki łoża pooperacyjnej, zajęcie nadnercza lewego i wstępnicy. W TK klatki piersiowej stwierdzono liczne ogniska przerzutowe w płucach, węzłach śródpiersia oraz zmiany osteolityczne w kręgosłupie piersiowym. Obraz kliniczny wskazywał na znaczną dynamikę choroby. Stan sprawności chorej przed leczeniem systemowym oceniono na 3 według ECOG. Pacjentka zgłaszała nasilone osłabienie, nudności, ból brzucha, kręgosłupa piersiowego i krwiomocz. Od 09.2014 rozpoczęto chemioterapię paliatywną cisplatiną w skojarzeniu z gemcytabiną. Przeprowadzono napromienianie kręgosłupa piersiowego, wdrożono leczenie wspomagające kwasem zoledronowym. Przy 1. kursie w badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę, niedokrwistość, wysoki poziom CRP (267 mg/l). Tolerancja leczenia była bardzo dobra, już po 1. kursie stan sprawności uległ znacznej poprawie (ECOG-1), całkowicie ustąpiły dolegliwości bólowe. W TK po 3. kursach stwierdzono stabilizację choroby, a w badaniach laboratoryjnych spadek CRP do 9,46 mg/l. W trakcie dalszego leczenia stan pacjentki był stabilny, obserwowano stały wzrost CRP do 174 mg/l. Po 6. kursie doszło do progresji choroby, nasilenie osłabienia i dolegliwości bólowych brzucha. W TK stwierdzono progresję choroby z pojawieniem nowych ognisk w śledzionie. Towarzyszył temu wzrost CRP 245 mg/l, leukocytoza. Ze względu na objawy i wolę chorej podjęto próbę chemioterapii 2. linii doksorubicyną z cyklofosfamidem. Poprawę objawową uzyskano podczas 2 pierwszych kursów. Po 3. kursie doszło do progresji choroby. Chemioterapia 3. linii paklitaksellem nie przyniosła efektu. Po 2 kursach chora zmarła.

#### Omówienie

Rak rdzeniasty nerki jest nowotworem bardzo rzadkim. Częściej jest stwierdzany u mężczyzn (75%) i u rasy czarnej. Średnia wieku zachorowania to 21–24 lata. Często stwierdzany u pacjentów z anemią sierpowatokrwinkową. Co ciekawe, zwykle (75–90%) dotyczy nerki prawej, ze średnią wielkością guza 6–8 cm. Jest nowotworem agresywnym o bardzo złym rokowaniu (przeżycia < 12 mies.). Najczęściej

rozpoznawany jest w fazie rozsiewu z zajęciem węzłów, nadnerczy, otrzewnej, wątroby, płuc, nacieku żyły głównej dolnej. Pierwszym objawem zwykle jest ból i krwimocz. W badaniach obrazowych często stwierdzone są zmiany torbielowate.

W literaturze dane dotyczące mRCC ograniczają się do opisów przypadków oraz niewielkich analiz retrospektywnych. Nie istnieją standardy leczenia systemowego w przypadku postaci rozsianej. Opisywano próby leczenia schematami zawierającymi sole platyny, gemcytabinę, paklitaksel i antracykliny. Przeżycia wynosiły od 2 do 26 miesięcy. W większości przypadków obserwowano szybką, ale krótką odpowiedź na leczenie cytostatyczne. Stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych i mTOR nie przynosiło spektakularnego efektu.

## P21

# Przerzutowy rak gruczołu Bartholina — opis przypadku i analiza możliwości terapeutycznych

**Barbara Ziółkowska**

Oddział Chemioterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

Pierwotny rak gruczołu Bartholina ( BGC, *Bartholin gland carcinoma*) jest rozpoznaniem rzadkim i stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów ginekologicznych. Średni wiek zachorowania to 50–60 rż. Do najczęstszych podtypów histopatologicznych należą: rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak, które stanowią 80% rozpoznań. Znacznie rzadziej opisywany jest podtyp *adenoid cystic carcinoma*, który jest obecny w około 5–15% wszystkich BGC.

54-letnia pacjentka, bez istotnego wywiadu chorobowego, przeżyła w 2000 r. zabieg usunięcia gruczołu Bartholina. Badanie histopatologiczne wykazało: *Carcinoma adenoides cysticum magnitudinis*, guz śr. 2,5 × 2 × 1,5 cm. Ze względu na obecność nacieku w okolicznych tkankach, wycięcie zostało poszerzone. Pacjentka pozostawała w obserwacji do 2008 r., kiedy to była ponownie operowana z powodu wznowy miejscowej. Wynik histopatologiczny: *infiltratio carcinomatosa multifocalis — carcinoma adenogenes recidiva*. Po radykalnym zabiegu przeprowadzono radioterapię. Ponieważ chora była leczona poza tutejszym ośrodkiem, uzyskanie danych dotyczących zakresu zabiegu oraz naświetlania nie było możliwe.

W kontrolnych badaniach obrazowych ( TK) w kwietniu 2009 r. została opisana policykliczna zmiana guzowata na granicy segmentu 2 i 3 płuca prawego o wymiarach 4,2 × 5 × 2,9 cm. W Oddziale Torakochirurgii przeprowadzono lobektomię górną płuca prawego oraz limfadenektomię węzła płuca prawego i śródpiersia. Rozpoznanie histopatologiczne potwierdziło obecność drugiego niezależnego procesu nowotworowego. Guz płuca śr. 6 × 5 × 4,5 cm: *Carcinoma microcellulare neuroendocrinale necroticans* (ChromograninaA (+), Synaptofizyna (+), Iki-67 40%), węzły chłonne — czyste.

Wiosną 2011 r., z powodu pojawienia się w kolejnych zmian przerzutowych: w płucu lewym — jeden guzek śr. 2 cm oraz w płucu prawym dwa guzki śr. 1 cm, torakochirurdzy zdecydowali o próbie metastazektomii. W marcu 2011 r. przeprowadzono resekcję klinową płuca prawego, a dwa miesiące później torakotomię prawostronną. Wyniki histopatologiczne z obydwu zabiegów potwierdziły przerzutowy charakter zmian z raka niedrobnokomórkowego, będącego progresją wcześniej rozpoznanej raka gruczołu Bartholina.

Pacjentka pozostawała w obserwacji w poradni onkologicznej do czerwca 2012 r., kiedy w badaniu PET-CT opisano mnogi rozsiew w płucach oraz siedem zmian o charakterze meta w obrębie wątroby. W listopadzie 2012 r. została zakwalifikowana do chemioterapii wg programu 5-Fluorouracyl+Cisplatyna. Otrzymała łącznie 5 kursów z bardzo złą tolerancją (nasilone wymioty pomimo stosowania intensywnego leczenia objawowego). W listopadzie 2013 r. badania TK uwidoczniły dalszą progresję choroby, zarówno zmian w płucach (guzki do 1,5 cm), jak i zmian w wątrobie (zmiany do 7 cm w segmencie V, VII oraz VIII). Ze względu na niechęć pacjentki do kontynuacji leczenia systemowego oraz ograniczone możliwości terapeutyczne, po konsultacji z chirurgiem onkologiem, zdecydowano o przeprowadzeniu termoablacji zmian w obrębie wątroby. Chora została poddana dwóm zabiegom, kolejno w styczniu i w maju 2014 r. Pozwoliło to na dobrą kontrolę choroby przez kolejny rok.

W listopadzie 2014 r. w badaniu PET-CT stwierdzono liczne zmiany metastatyczne w wątrobie, nerce prawej, płucach oraz wznowę miejscową w obrębie sromu i pochwy. Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia chemicznego i otrzymała 9 podań Navelbiny. Już w pierwszej ocenie obrazowej (TK) uwidoczniło dalszą progresję zmian w wątrobie i w kwietniu 2015 r. wdrożono 3 rzut leczenia chemicznego — Cisplatyna w monoterapii.

Wciąż brak jest randomizowanych badań dla nawrotowego i przerzutowego raka gruczołu Bartholina. Podstawą leczenia jest radykalne wycięcie guza wraz z obustronną limfadenektomią pachwinową i miedniczą oraz radioterapia (jeśli są wskazania). W przypadku nieoperacyjnych, miejscowo zaawansowanych guzów, należy rozważyć neoadjuwantową chemioradioterapię.

## Komentarz eksperta

**Radosław Mądry**

Opisywany przypadek nowotworu gruczołu Bartholina jest bardzo rzadkim ale typowym przebiegiem tego schorzenia.

Choroba rozpoznawana jest najczęściej u kobiet po menopauzie w postaci niebolesnego guza w obrębie wargi sromowej w rzucie gruczołu Bartholina. Przyjmuje się, że u osoby po 40. roku życia stwierdzenie takiej niebolesnej zmiany jest zawsze wskazaniem do biopsji. Z uwagi na rzadkość schorzenia brak jest standardów postępowania opartych na badaniach z losowym doborem chorych.

Podtyp *adenoid cystic carcinoma* jest szczególnie rzadką postacią nowotworów o tej lokalizacji z tendencją do powolnego wzrostu oraz naciekania przestrzeni okołonerwowych. Opisano mniej jak 100 przypadków tego nowotworu. Według Alsana i wsp. [1] średnia wieku na chwili rozpoznania to 48 lat (25–80). Opisywane postępowanie chirurgiczne obejmuje zarówno szerokie wycięcie jak i proste oraz

radikalne wycięcie sromu z wycięciem węzłów pachwinowych. Rola agresywnej chirurgii pozostaje kwestią budzącą nadal wątpliwości. Odsetek wznów jest wysoki — od 10% do 35% [1, 2] w zależności od wielkości marginesu. Według Alsana [1] istotnym postępowaniem po leczeniu operacyjnym jest radioterapia, która zmniejsza częstość wznów miejscowych. W leczeniu uzupełniającym zastosowane autorzy podają wiele różnych leków od metotreksatu do irinotekanu.

Nowotwór wykazuje powolny wzrost z 5 letnimi przeżyciami w zakresie od 71 do 100% i 10-letnimi w zakresie od 59 do 100% [3]. Często w wiele lat po pierwotnym leczeniu rozpoznawane są odległe przerzuty drogą krwionośną do kości i płuc, w dalszej kolejności do wątroby i mózgu [4, 5]

5. Alsan C.I., Vinh-Hung V., Eren F., Abacioğlu U. Adenoid cystic carcinoma of the Bartholin's gland: case report and systematic review of the literature. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011; 32: 567–572.
6. Yang S.Y., Lee J.W., Kim W.S. i wsp. Adenoid cystic carcinoma of the Bartholin's gland: report of two cases and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 422–425.
7. Lelle R.J., Davis K.P., Roberts J.A. Adenoid cystic carcinoma of the Bartholin's gland: the University of Michigan experience. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1994; 4: 145–149.
8. Hatiboglu M.A., Cosar M., Iplikcioglu A.C., Ozcan D. Brain metastasis from an adenoid cystic carcinoma of the Bartholin gland: case report. *J. Neurosurg.* 2005; 102: 543–546.
9. Yang S-Y.V., Lee J-W., Kim W-S. Adenoid cystic carcinoma of the Bartholin's gland: Report of two cases and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 422–425.

## P22

### Przerzuty raka żołądka do centralnego układu nerwowego — opis przypadku

Wiesław Bał<sup>1</sup>, M. Jarzab<sup>1</sup>, A. Lasek-Bał<sup>2</sup>, E. Nowicka<sup>1</sup>, R. Tarnawski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum Onkologii — Instytut im Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

<sup>2</sup>Oddział Neurologii SPSK nr 7 im. Leszka Gieca w Katowicach

Rak żołądka w populacji chorych młodych występuje rzadko (ok. 100 zachorowań rocznie w Polsce). Nadekspresję receptora HER stwierdza się u około 20% chorych na raka żołądka. Przerzuty do OUN pojawiają się u około 1% chorych i nie ma dotychczas danych czy jest to związane z nadekspresją rec. HER.

Celem pracy jest opis przebiegu choroby i leczenia 35-letniego mężczyzny chorego na raka żołądka, u którego doszło do zajęcia OUN w przebiegu choroby.

35-letni pacjent przyjęty został do III Kliniki Radioterapii i Chemioterapii w maju 2013 roku. Przy przyjęciu do Kliniki zgłaszał osłabienie, bóle brzucha i gorączki. W badaniach obrazowych uwidocznił liczne zmiany przerzutowe do wątroby, węzłów chłonnych nadbrzusza oraz pogrubienie ściany żołądka. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wysokie stężenie AFP (9000 IU/ml). Badanie histologiczne wycinka z gastrokopii oraz biopsji grubościennej przerzutu do wątroby pozwoliło na rozpoznanie raka żołądka z wydzielaniem AFP, z nadekspresją receptora HER. W maju 2013 roku rozpoczął leczenie systemowe: chemioterapia (cisplatyna, kapecytabina) w skojarzeniu z trastuzumabem, którego efektem była znaczna poprawa ogólnego stanu pacjenta, częściowa odpowiedź w badaniach obrazowych oraz istotny spadek stężenia AFP. W kwietniu 2014 roku doszło do progresji choroby w obrębie wątroby oraz pojawienia się zmian przerzutowych w węzłach chłonnych śródpiersia. Kolejne linie chemioterapii (docetaksel, epirubicyna) nie przyniosły obiektywnej odpowiedzi.

W styczniu 2015 roku u chorego wystąpił napad padaczkowy. MRI głowy wykazało obecność licznych zmian przerzutowych w mózgowiu. Z tego powodu u chorego zastosowano radioterapię na obszar całego mózgowia (20 Gy). Następnie rozpoczęto chemioterapię w oparciu o irinotekan. W marcu 2015 pojawiły się u chorego zaburzenia chodu oraz oddawania moczu i stolca. W badaniu MR kręgosłupa stwierdzono rozsiew nowotworu do struktur ogona końskiego oraz na powierzchni rdzenia kręgowego. Wkrótce chory zmarł.

Rak żołądka z wydzielaniem AFP stanowi około 5% wszystkich rozpoznanych raków żołądka i wiąże się ze złym rokowaniem. W przypadku opisywanego chorego porównanie materiału histologicznego z żołądka i przerzutu do wątroby umożliwiło postawienie właściwego rozpoznania. Częstość występowania przerzutów do mózgu i rdzenia kręgowego w przebiegu raka żołądka ocenia się na ok 0,5–1% wszystkich chorych. W prezentowanym przypadku pierwszą manifestacją zajęcia OUN były napady padaczkowe. Dalsza progresja choroby miała postać rozsiewu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego co doprowadziło do powstania deficytów ruchowych i czuciowych w zakresie kończyn. Prezentowany opis leczenia podkreśla wartość terapii biologicznej w tej grupie chorych- połączenie cytostatyków i trastuzumabu było jedynym leczeniem, które pozwoliło uzyskać długotrwałą remisję choroby.

Szybka progresja choroby początkowo wrażliwej na leczenie celowane jest opisywanym zjawiskiem m.in. u chorych na raka jelita grubego leczonych lekami anty-EGFR; podobna sytuacja miała miejsce w opisywanym przypadku. Do oceny w dalszych badaniach pozostaje, czy leczenie biologiczne nie powinno być stosowane po progresji równoległej z kolejnymi liniami chemioterapii szczególnie, że u chorych na raka żołądka nie ma innych terapii anty-HER. Dotychczasowe doniesienia sugerują możliwą korelację pomiędzy nadekspresją receptora HER wśród chorych raka żołądka a częstszym zajęciem OUN — oceny znaczenia w tej grupie chorych wymagają strategie diagnostyczne i terapeutyczne nakierowane na ośrodkowy układ nerwowy.

## P23

## Współwystępowanie chłoniaka Hodgkina z gruźlicą i zmianami grzybiczymi w tkance płucnej

Joanna Huszno, Elżbieta Nowara

Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

### Wstęp

Diagnostyka różnicowa w przypadku jednoczesnego występowania chłoniaka Hodgkina i gruźlicy jest utrudniona, co wynika z podobieństwa objawów klinicznych, wyników badań laboratoryjnych i obrazowych tych chorób. Podobieństwo mogą również wykazywać obrazy histopatologiczne zajętych tkanek. Opis przypadku dotyczy współwystępowania chłoniaka Hodgkina z aktywną gruźlicą oraz obrazuje przebieg diagnostyki i leczenia.

### Opis przypadku

Chora lat 48 zgłosiła się do Centrum Onkologii w Gliwicach z podejrzeniem chłoniaka w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki i leczenia. W wywiadzie od 4 miesięcy chrypka, kaszel, bóle w klatce piersiowej, stany podgorączkowe i utrata masy ciała (około 6 kg w ciągu 2 miesięcy). W badaniu RTG klatki piersiowej duże poszerzenie cienia prawej wnęki o policyklicznych obrysach oraz poszerzenie cienia śródpiersia górnego po stronie prawej jak w przypadku powiększenia węzłów chłonnych. W tomografii klatki piersiowej w okolicy oskrzela prawego płuca widoczny hipotensyjny obszar  $49 \times 45$  mm. Dodatkowo powiększenie węzłów chłonnych wszystkich grup śródpiersia po prawej stronie, aortalnych przednich, tchawiczno-oskrzelowych dolnych oraz rozwidlenia tchawicy, w osi krótkiej od 0,8 do 27 mm. W Oddziale Pulmonologii i Torakochirurgii wykonano bronchofiberoskopię, podczas której pobrano wycinki, popłuczyny oraz materiał do badania cytologicznego. Dodatkowo pobrano węzeł chłonny przytchawiczy prawy do badania histopatologicznego. W badaniu cytologicznym elementy morfotyczne dolnych dróg oddechowych. W badaniu histopatologicznym Classical Hodgkin lymphoma, nodular sclerosis [CD30 (+), CD15 (+), CD20 (-), CD3 (-)]. W badaniu PET aktywna lokalizacja chłoniaka w obrębie węzłów chłonnych nadprzeponowych i podprzeponowych oraz trzonu kości udowej obustronnie i trzonu kości ramiennej lewej. W badaniu fizykalnym powiększone węzły chłonne na szyi po stronie lewej poniżej kąta żuchwy, zlewające się w pakiet średnicy około 4 cm. Stopień zaawansowania choroby określono jako IVBO+. Chorą zakwalifikowano do leczenia systemowego w oparciu o schemat ABVD. Łącznie otrzymała IV cykle chemioterapii, po których uzyskano całkowite ustąpienie objawów ogólnych choroby, niemal całkowita regresja limfadenopatii obwodowej. W ocenie efektu leczenia w badaniach obrazowych znaczną częściową regresję zmian węzłowych. Jednocześnie w segmencie III płuca prawego uwidoczniono guzowatą, grubościenną jamę wielkości  $41 \times 22$  mm, grubość ściany do 10 mm. Obraz sugerował aktywację procesu gruźliczego. Ponownie oceniono preparaty histologiczne w kierunku ewentualnych współistniejących zmian gruźliczych. Utrzymano poprzednią diagnozę, co sugeruje nowe zakażenie prątkami gruźlicy. Chorą skierowano do Poradni Pulmonologicznej, gdzie rozpoczęto diagnostykę w kierunku gruźlicy oraz grzybic. W posiewie mykologicznym candida albicans. Potwierdzono także zakażenie gruźlicą. Włączono leczenie przeciwgrzybicze i przeciwprątkowe. Zdecydowano o zakończeniu chemioterapii i kontynuacji leczenia przeciwprątkowego co najmniej 6 miesięcy z regularnymi kontrolami w Poradni Chorób Płuc. W kontrolnych badaniach obrazowych po zakończeniu leczenia przeciwprątkowego i przeciwgrzybicznego nie stwierdza się ewidentnych radiologicznych cech obecności zmian o charakterze npl. Stagnacja zmian w płucu prawym oraz węzłów chłonnych w śródpiersiu. Stabilny obraz zmian w obrębie narządów jamy brzusznej i miednicy. Chora pozostaje w regularnych kontrolach w Poradni Pulmonologicznej oraz Poradni Onkologicznej.

### Omówienie

Przypadek wskazuje na możliwość wystąpienia infekcji gruźliczej jako przyczyny limfadenopatii i objawów klinicznych podczas rozpoznania i leczenia chłoniaka Hodgkina. W takim przypadku diagnostykę należy poszerzyć o badania mikrobiologiczne, serologiczne czy molekularne tak aby dobrać właściwe postępowanie terapeutyczne. Choroba nowotworowa może powodować obniżenie odporności komórkowej i predysponować do reaktywacji lub nowego zakażenia prątkami gruźlicy.

### Komentarz eksperta

Jan Walewski

Chłoniak Hodgkina (HL) należy do nowotworów najczęściej reprezentowanych w przypadkach koincydencji z gruźlicą (TBC), chociaż obie te choroby występują względnie rzadko. Trafne i wczesne rozpoznanie ich współistnienia jest istotne, ponieważ obie choroby są wysoce uleczalne. Zasadnicza trudność diagnostyczna sprowadza się do wyobraźni lekarza, ponieważ od chwili powzięcia podejrzenia TBC współistniejącej z chłoniakiem, droga do potwierdzenia rozpoznania nie jest obecnie szczególnie zawila, zwłaszcza w przypadku postaci płucnej zakażenia.

W przedstawionym przypadku byłoby interesujące sprawdzić, czy w wyjściowym materiale patomorfologicznym, na podstawie którego ustalono rozpoznanie klasycznego HL nie było cech współistnienia ziarniny gruźliczej, co niekiedy się zdarza. Nie jest jasne, jak interpretowano zmiany kostne zarówno w diagnostyce wstępnej, jak i w ocenie odpowiedzi na leczenie. Umiejscowienia kostne są zdecydowanie rzadkie w obu schorzeniach, ale nie wyjątkowe. Sądząc po określeniu zaawansowania chłoniaka (IVBO+), uznano zmiany kostne za ogniska chłoniaka. Jak wyglądały po 4 cyklach ABVD w badaniach obrazowych ?

Obraz rozpadu w zmianie naciekowej płuca (jama) po chemioterapii skutecznie nakierował dalszą diagnostykę w kierunku TBC. Czy jednak słusznie odstąpiono od dalszego leczenia przeciwnowotworowego? Zrozumiałe są obawy o stan odporności w takiej sytuacji, jednak trzeba wziąć pod uwagę, że upośledzenie odporności komórkowej, charakterystyczne dla HL, jest najgłębsze bezpośrednio przed, a nie po rozpoczęciu chemioterapii, po której stan układu odpornościowego ulega szybkiej poprawie, niezależnie od mniej lub bardziej

wyrażonej cyklicznej depresji układu granulocytarnego. Leczenie z zastosowaniem cytostatyków, o ile choroba okazuje się podatna, nie tylko eliminuje przyczynę immunosupresji w chorobie nowotworowej powodując jej regresję, ale także szybko eliminuje komórkowe i cytokinowe mechanizmy supresyjne, które są z reguły patologicznie nasilone w przypadku HL. Dlatego też, w przypadku rozpoznania TBC i podjęcia leczenia przeciwpłatkowego, nie powinno być przeszkód w realizacji optymalnego planu leczenia chłoniaka Hodgkina. Tymczasem, leczenie, które otrzymała pacjentka, należałoby uznać za suboptymalne. Biorąc pod uwagę stadium zaawansowania HL, umiejscowienia pozawęzłowe choroby i wiek chorej, optymalne postępowanie — zgodnie z zaleceniami ESMO 2014, powinno polegać na podaniu 6 do 8 cykli ABVD, a w przypadku pozostania zmian rezydualnych wielkości  $> 1,5$  cm — np. węzłowych i/lub kostnych, zastosowaniu napromieniania uzupełniającego miejsc zajętych. Zalecenia ESMO uwzględniają również alternatywne leczenie o większej intensywności indukujące remisję w stadiach zaawansowanych HL u chorych w wieku 60 lat lub młodszych — BEACOPPesc  $\times 6$ . Tej opcji nie należałoby wybierać w przypadku współistnienia HL i TBC, ponieważ program BEACOPP zawiera sporą dawkę prednisonu (40 mg/m<sup>2</sup> dziennie przez 14 dni  $\times 6$ ).

Rokowanie u chorej w stadium IVB chłoniaka Hodgkina z kilkoma umiejscowieniami pozawęzłowymi po 4 cyklach ABVD bez uzupełniającego napromieniania jest zdecydowanie niepewne, a ryzyko progresji choroby byłyby znaczące ( $> 20\%$ ) nawet gdyby choroba była ograniczona do obszaru powyżej przepony.

### Piśmiennictwo

1. Szumera-Ciećkiewicz A., Prochorec-Sobieszek M., Lech-Marańda E: Hodgkin's lymphoma mimicking tuberculosis in cervical lymph nodes. *Pol. J. Pathol.* 2014; 65: 83–88.
2. Extrapulmonary Tuberculosis. Active Infection Misdiagnosed as Cancer. *Mycobacterium tuberculosis* Disease in Patients at a Comprehensive Cancer Center (2001–2005). *Cancer* 2005; 104: 2882–2887.
3. Nair R., Prabhash K., Sengar M. i wsp. The effect of short-term intensive chemotherapy on reactivation of tuberculosis. *Annals of Oncology* 2007; 18: 1243–1245.
4. Langley C.R., Garrett S.J.W., Urand J. i wsp. Primary multifocal osseous Hodgkin's lymphoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2008, 6:34.
5. Eichenauer D.A., Engert A., André M. i wsp. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25 (supl. 3): iii70–iii75.
6. Johnson P., McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125 :1717–1723.

## Indeks Autorów

Bahryrcz J.	D10	Klimkowska A.	D10	Porzych M.	D30
Bal W.	D55	Knetki-Wróblewska M.	D42	Potemski P.	D3, D20, D24, D46, D47, D48, D49, D52
Bartoń S.	D2	Kolosza Z.	D6		D2, D4, D9
Bieniasz M.	D49	Koper K.	D51	Powrózek T.	D11
Bierkiewicz A.	D3	Koseła-Paterczyk H.	D1, D7, D8, D13	Poźniak-Balicka R.	D11, D18, D21, D32
Biernacka B.	D2	Kotarska M.	D3	Radecka B.	D39
Bijak-Ulejczyk M.	D31	Kowalski D.M.	D24, D28, D53	Radziszewski J.	D8, D13
Boratyn-Nowicka A.	D28	Kozak K.	D1, D8	Rogala P.	D16, D20, D39, D40
Borawska A.	D3	Kozioł P.	D4	Rogowski W.	D11
Bryś M.	D3	Krakowska M.	D24, D48, D49, D52	Rogoziewicz K.	D3, D22, D27
Bujko K.	D50	Krasowki K.	D11	Romejko-Jarosińska J.	D14
Chałubińska-Fendler J.	D20	Krawczyk P.	D2, D4, D9, D43	Rosen A.	D1, D7, D8, D13, D37, D47
Chmielowiec M.	D32	Krzemieniecki K.	D6	Rutkowski P.	D33
Chmura A.	D49	Kucharz J.	D6	Rzymkowska J.	D15, D35
Chrzan A.	D15, D33	Kulejewska D.	D20, D46	Sadowska M.	D9
Ciesielka M.	D4	Kulik A.	D47	Sawicki M.	D14
Cybulska-Stopa B.	D51	Kupski T.	D40	Schweiger P.	D21, D45
Czernek U.	D3, D52	Kurzyński M.	D10	Sienkiewicz-Kozłowska R.	D32
Czerwińska M.	D49	Kuśnierz-Cabala B.	D6	Sikora B.	D10
Czyżykowski R.	D24, D48, D49	Kuźniewski M.	D6	Sińczak-Kuta A.	D1
Degett T.	D14	Kwiatkowski A.	D49	Skalij P.	D39
Demkow T.	D15, D16, D31, D32, D33, D35, D36, D38, D39	Lange D.	D6	Skoneczna I.	D19
Dębska-Szmich S.	D52	Lasek-Bal A.	D55	Skrzypczyk-Ostaszewicz A.	D31
Domagała P.	D49	Lemańska I.	D43	Sosnowski R.	D25, D26, D53
Domańska-Czyż K.	D3, D22	Lepka R.	D12	Soter K.	D10
Drosik K.	D11, D19, D25	Leszek P.	D36	Sowula K.	D15, D31, D33, D36, D38
Druzdz-Sitek A.	D3	Ligaj M.	D15, D33	Stelmasiak P.	D1, D8, D13
Duchnowska R.	D43, D45	Lisik-Habib M.	D52	Stępniaik J.	D10
Dumnicka P.	D6	Łacko A.	D25, D26, D53	Stój A.	D17
Durlik M.	D49	Ługowska I.	D1, D7, D8, D13, D39	Sulzyc-Bielicka V.	D1, D7, D36
Dyczka J.	D24	Małecka-Massalska T.	D2, D4	Szacht M.	D21
Dziewirski W.	D16, D39	Małek M.	D40	Szombara E.	D7
Eiholm S.	D14	Mądry R.	D54	Szumera-Ciećkiewicz A.	D9
Ekiert M.	D25, D26	Michalski W.	D15, D16, D31, D32, D33, D35, D36, D38, D39	Szumilo J.	D11
Falkowski S.	D1, D8, D13, D39	Milanowski J.	D2, D4, D9	Szwieck M.	D3
Fijuth J.	D20	Mlak R.	D2, D4	Szymański M.	D1, D8, D13, D16, D36, D51
Forma E.	D3	Morysiński T.	D7	Świtaj T.	D17
Frąckowiak M.	D46, D48, D49	Mroczek M.	D1	Tajer J.	D19
Gelej M.	D11	Mróz E.	D22	Tarasiewicz K.	D3
Giermek J.	D21, D43, D45	Mróz-Zycińska E.	D27	Targoński Ł.	D55
Głowacki R.	D3	Mysłiwiec P.	D11	Tarnawski R.	D11
Gögenur I.	D14	Nadolski T.	D38	Tomiczek-Szwieck J.	D9
Górniak A.	D45	Nagadowska M.	D43	Trojanowski T.	D25
Graczyk Ł.	D20	Nejc D.	D3	Tyrański W.	D11
Grochulska-Nalazek B.	D36	Nicoś M.	D2, D9	Wachowiak M.	D28
Herman R.	D6	Nietupski K.	D16, D33	Wachula E.	D56
Homa I.	D4	Nikiel B.	D6	Walewski J.	D3, D17, D22, D27, D56
Huszno J.	D6, D56	Niwińska A.	D43	Wasylecka-Morawiec M.	D13
Iwanowska-Chomiak B.	D11	Nowara E.	D1, D6, D56	Wąsowski D.	D46
Jagielska B.	D1, D19	Nowatorska-Bourget A.	D33	Welnicka Jaskiewicz M.	D15, D16, D31, D32, D33, D35, D36, D38, D39, D40
Jagiello-Gruszfeld A.	D43	Nowecki Z.	D21, D43, D45	Wiechno P.	D17
Jagiello-Wieczorek E.	D8, D13	Nowicka E.	D55	Wojciechowska-Lampka E.	D12
Jagodzińska-Mucha P.	D8	Olszewski W.T.	D30	Wojtacki J.	D1
Janiak A.	D24, D48, D49	Olszyna M.	D42	Wojtukiewicz M.	D32, D33
Jarosz B.	D9	Osowiecki M.	D3	Wolski J.K.	D3
Jarząb M.	D55	Ostrowska B.	D3	Wójcik-Krowiranda K.	D50
Jensen K.	D14	Paszkievicz-Kozik E.	D3	Wyrwicz L.	D3
Johansen J.	D14	Pawłęga J.	D10	Wyszczelska-Rokiel M.	D52
Jońska-Gmyrek J.	D31, D35	Pęczkowski P.	D38	Zadrożna A.	D6
Kaczyński K.J.	D12	Piekarski J.	D3	Zembała-Nożyńska E.	D52
Kalinka-Warzocha	D27	Pietrzak-Pajor E.	D46	Zięba A.	D1
Kalinka-Warzocha E.	D1, D23	Piętak K.	D32, D33, D39	Ziobro M.	D54
Kalinowski T.	D16	Pilichowska M.	D33	Ziółkowska B.	D31
Karczmarek-Borowska B.	D48	Pogoda K.	D21, D43, D45	Żolnierek J.	D11
Kędzierska M.	D3, D20, D46, D47	Pogoda-Złotkowska S.	D20, D46, D47	Żurawska-Kaczorowska J.	
Kieszek R.	D49	Poniatowska G.	D15, D32, D35, D39		
Klimczak A.	D1, D13, D49	Popławska L.	D3		