



OFFICIAL JOURNAL OF THE POLISH SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY



Oncology

IN CLINICAL PRACTICE

2016, Vol. 12, Suppl. A

ISSN 2450-1654



XIX Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Gdańsk

1–3 września 2016 roku

Streszczenia

**XIX Kongres Polskiego
Towarzystwa Onkologii
Klinicznej**

Gdańsk

1–3 września 2016 roku

Streszczenia

ONCOLOGY IN CLINICAL PRACTICE

Official Journal of the Polish Society of Clinical Oncology

https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice

Editor-in-Chief

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Deputy Editors

dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki

prof. nadzw. dr hab. med. Piotr Potemski

prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Section Editor of „Oncology around the world”

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki

Scientific Board President

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki

Scientific Board

prof. dr hab. med. Witold Bartnik

prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)

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

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki

prof. dr hab. med. Jan Kornafel

prof. dr hab. med. Jan Kulpa

prof. dr hab. med. Radziław Kordek

dr hab. med. Maria Litwiniuk

dr med. Aleksandra Łacko

prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)

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 (London, UK)

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 (Vienna, Austria)

Managing Editor

Izabela Siemaszko

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

Oncology in Clinical Practice (ISSN 2450–1654) is published six times a year by

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland
Phone: (+48 58) 320 94 94, fax: (+48 58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl

Editorial Address

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

Subscription Rates

In 2016 the subscription price 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 send to e-mail: prenumerata@viamedica.pl
Electronic orders option available at: www.journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice

Advertising

For details on media opportunities within this journal please contact the advertising sales department, ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk, Poland, phone: (+48 58) 326 78 20; e-mail: 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 (68.88), Ulrich's Periodicals Directory and CAS.

According to the statement of the Polish Ministry of Science and Higher Education publication in the journal has been awarded with 7 points.

Editorial policies and author guidelines are published on journal website: http://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice



Copyright © 2016 Via Medica

ONCOLOGY IN CLINICAL PRACTICE

Official Journal of the Polish Society of Clinical Oncology

https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice

2016, Vol. 12, Supplement A

Spis treści

Doniesienia naukowe ustne.....	A1
Doniesienia naukowe plakatowe.....	A4
Opisy przypadków ustne	A11
Opisy przypadków plakatowe.....	A23
Indeks Autorów	A31

01

Wyniki uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi

Beata Jagielska¹, Andrzej Czubek², Anna Skrzypczyk-Ostaszewicz¹, Konrad Tałasiewicz¹, Adam Twarowski³, Maciej Krzakowski¹

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

²Izba Gospodarcza Medycyna Polska, Warszawa, Polska

³Kancelaria Radcy Prawnego A. Twarowski, Warszawa, Polska

Uzupełniające leczenie trastuzumabem jest możliwe w ramach programu „Leczenie Raka Piersi”, który wprowadzono w 2008 roku. Do leczenia kwalifikowane są chore z wyjściowym stopniem zaawansowania (I — T1c N0, II — T0–2 N0–1 lub IIIA — T3 N1) lub po zastosowaniu wstępnej chemioterapii (T0–3 N2). Celem badania była ocena populacyjnej wartości uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi, które zostały zakwalifikowane do udziału w programie lekowym w latach 2008–2015. Najważniejszym punktem końcowym analizy była ocena wpływu na czas przeżycia całkowitego i wolnego od choroby wobec czynników demograficznych i klinicznych. Analizie poddano 6896 chorych. Wykazano, że czynnikami istotnymi statystycznie dla czasu całkowitego przeżycia były: wiek ($p = 0,0001$), stopień zaawansowania ($p = 0,0001$) oraz zastosowanie radioterapii uzupełniającej ($p = 0,01$). Nie potwierdzono zależności wyników leczenia od województwa, w którym chore były leczone. Największy odsetek (91,47%) 7-letnich przeżyć odnotowano u chorych leczonych w województwie lubelskim, a w przypadku czasu wolnego od choroby najlepsze wyniki uzyskano w województwie podkarpackim (76,18%). Wyniki przeprowadzonej potwierdzają właściwą alokację środków w aspekcie finansowania świadczeń, co przekłada się na wysoką jakość postępowania u chorych na raka piersi w Polsce porównywalną do wyników uzyskiwanych w ośrodkach europejskich.

02

Odległe wyniki leczenia chorych na zaawansowanego włókniakomięsaka guzowego skóry (DFSP, dermatofibrosarcoma protuberans) za pomocą imatynibu

Piotr Rutkowski¹, Anna Klimczak¹, Tomasz Świtaj¹, Beata Jagielska¹, Iwona Ługowska¹, Michał Wągrodzki¹, Barbara Pieńkowska-Grela¹, Maria Dębiec-Rychter²

¹Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

²Department of Human Genetics, KU Leuven and University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

Wstęp: DFSP to rzadki, miejscowo agresywny mięsak skóry charakteryzujący się indolentnym wzrostem i rzadko przerzutujący. Pierwszym skutecznym leczeniem systemowym w DFSP był imatynib. Celem pracy była analiza wyników leczenia chorych na zaawansowane DFSP za pomocą imatynibu ± leczenie operacyjne.

Chorzy i metody: Analizie poddano dane 31 chorych z miejscowo zaawansowanym i/lub przerzutowym DFSP, którzy rozpoczęli leczenie imatynibem w rutynowej praktyce klinicznej w wyjściowej dawce 800 mg dziennie w okresie 12/2004-07/2014 (mediana okresu obserwacji 5,3 roku). Rozpoznanie potwierdzono za pomocą badania FISH w kierunku obecności specyficznego genu COL1A1-PDGFB.

Wyniki: Przerzuty DFSP występowały u 15 chorych (8 — płuca, 5 — tkanek miękkich, 2 — węzłów chłonnych). Transformacja w kierunku włókniakomięsaka (FS-DFSP) występowała u 16 chorych (52%). Odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS) wyniósł 58% (mediana 6,8 roku), odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych (OS) 64% (nie uzyskano mediany). Krótsze PFS i OS korelowały z obecnością FS-DFSP oraz przerzutów. Odsetek 5-letniego PFS wyniósł 93% dla klasycznego DFSP i 33% dla FS-DFSP. Najlepsze odpowiedzi: 21 częściowych odpowiedzi (68%, odpowiedzi były krótsze dla FS-DFSP niż dla klasycznych DFSP), 6 stabilizacji choroby (19%) i 4 progresje choroby (13%). 13 chorych (47%) poddano wycięciu zmian resztkowych i 9 z nich pozostaje nadal bez cech choroby po odstawieniu imatynibu. Mediana przeżycia po progresji po imatynibie wyniosła 19 miesięcy, a dłuższe przeżycia stwierdzano jedynie tam, gdzie można było wykonać ratunkowe leczenie chirurgiczne lub radioterapię.

Wnioski: Wyniki wskazują na długotrwałą aktywność imatynibu w leczeniu wyjściowo nieresekcyjnych i/lub przerzutowych DFSP. Niektórzy chore oceniani wyjściowo jako nieresekcyjni lub wymagający leczenia okaleczającego stali się resekcyjni po terapii imatynibem, co umożliwiło uzyskanie potencjalnie leczniczej całkowitej remisji.

03

Pierwotna kardioprotekcja u chorych z chłoniakami złośliwymi i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczonych antracyklinami w schemacie CHOP

Monika Długosz-Danecka

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Polska

Wstęp: Postępy w leczeniu chłoniaków nieziarniczych przekładające się na znaczne wydłużenie przeżycia chorych nadały duże znaczenie zagadnieniu odległych działań niepożądanych cytostatyków. Jednym z najczęściej stosowanych schematów chemioterapii jest schemat CHOP, którego skuteczność zależy w dużej mierze od dokсорubicyny — antybiotyku antracyklinowego odpowiedzialnego za większość powikłań sercowo-naczyniowych. W obserwacji krótko i długoterminowej wzrasta zachorowalność na niewydolność serca oraz ryzyko zgonów sercowo-naczyniowych. Objawy kliniczne kardiotoksyczności mogą pojawiać się stosunkowo późno, a zmiany widoczne w echokardiografii jako niewydolność skurczowa i spadek frakcji wyrzutowej lewej komory są nieodwracalne. Kardiotoksyczność wczesna i późna to jednak dwa etapy tego samego procesu, a szansę na jego zahamowanie daje rozpoznanie zmian na etapie potencjalnie odwracalnej dysfunkcji rozkurczowej oraz podjęcie działań prewencyjnych szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Materiał i metody: Analizą objęto 197 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi leczonych schematem (R)CHOP, wśród których u 162 chorych (w tym 62 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym — cardiovascular disease, CVD) nie stosowano pierwotnej kardioprotekcji. W grupie pozostałych 35 chorych wykazujących wysokie ryzyko CVD zastosowano leki beta-adrenolityczne (BB) i/lub inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) w maksymalnie tolerowanych dawkach. Ponadto chorzy na cukrzycę, z nadciśnieniem tętniczym w II lub III stopniu wg WHO, echokardiograficznymi cechami skurczowej lub rozkurczowej niewydolności serca i/lub kumulacyjną dawką dokсорubicyny > 200 mg/m² otrzymywali liposomalną postać antracykliny. Definicję wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego przyjęto na podstawie wywiadu, występowania nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu serca, choroby naczyń mózgowych, cukrzycy, zaburzeń lipidowych, otyłości brzusznej i nikotynizmu. Dodatkowo w celu określenia indywidualnej wrażliwości kardiomiocytów na dokсорubicynę oznaczono stężenie NT-proBNP (N-końcowy peptyd natriuretyczny typu B) oraz oceniano kąt QRS-T (przestrzenne zorientowanie wektorów zespołu QRS i załamka T). Analizą objęto dane z 2 lat.

Wyniki: W przeprowadzonej analizie stwierdzono, iż CVD było drugą w kolejności najczęstszą przyczyną zgonów: 5,5% (9/162) w całej populacji badania u pacjentów wysokiego ryzyka. Wyraźną redukcję częstości zgonów sercowo-naczyniowych (0/35) zaobserwowano u chorych poddanych pierwotnej kardioprotekcji, niezależnie od obecności większej liczby czynników ryzyka (średnio 2,3 vs 1,71; $p < 0,05$). Zastosowanie pierwotnej kardioprotekcji znamiennie zmniejszyło również liczbę pacjentów ze świeżo rozpoznaną skurczową niewydolnością serca pod koniec leczenia (3,03% vs 53%, $p < 0,05$) oraz częstość nowych objawów CVD (2,86% vs 24,1%; $p < 0,05$). Analiza funkcji rozkurczowej dowiodła, iż u chorych z obserwowanymi wyjściowo zaburzeniami relaksacji mięśnia serca nie nastąpiła progresja procesu, pomimo stosowanego leczenia cytostatycznego. Potwierdzono także przydatność oceny kąta QRS-T i oznaczenia NT-proBNP po pierwszym cyklu chemioterapii, w identyfikacji chorych ze zwiększoną wrażliwością kardiomiocytów na uszkadzające działanie dokсорubicyny (wartości odpowiednio > 90 stopni oraz > 400 pg/ml), wymagających specjalistycznej opieki kardiologicznej.

Omówienie: Równoległa ocena elektrokardiograficzna, echokardiograficzna i biochemiczna oraz szczegółowy wywiad w kierunku czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych pozwala na wyodrębnienie chorych o zwiększonej osobniczej wrażliwości na antracykliny. Zastosowanie u nich liposomalnej dokсорubicyny w połączeniu z lekami kardioprotekcyjnymi umożliwiło skuteczne leczenie, bez rozwoju powikłań kardiotoksycznych. Opisane w pracy istotne zmniejszenie zgonów oraz powikłań sercowo-naczyniowych, przy dobrej tolerancji leczenia, pozwala uznać kardioprotekcję pierwotną za złoty standard postępowania u chorych wysokiego ryzyka. Wyniki pracy przemawiają jednak za przeprowadzeniem badania klinicznego III fazy ukierunkowanego na ocenę roli pierwotnej kardioprotekcji w wymienionej powyżej populacji chorych.

04

Aktywność pembrolizumabu w terapii przerzutowego czerniaka — doświadczenie dwóch ośrodków

Paweł Rogala¹, Tomasz Świtaj¹, Ewa Kalinka-Warzocho², Katarzyna Kozak¹,
Grażyna Dzikielewska-Beranek³, Piotr Rutkowski¹

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

²Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Łódź, Polska

³MSD Polska, Warszawa, Polska

Wstęp: Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (anty-PD-1) u wcześniej leczonych chorych na przerzutowego czerniaka. Metody: 54 pacjentów (średnia wieku 57lat; zakres 18–77) po progresji na wcześniejszym leczeniu choroby przerzutowej (przynajmniej na ipilimumabie) otrzymało pembrolizumab w zarejestrowanej dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie w ramach programu rozszerzonego dostępu. Byli oni obserwowani w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycia całkowitego (OS), odpowiedzi na leczenie, działań niepożądanych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 8,5miesiąca.

Wyniki: 48 chorych otrzymało pembrolizumab jako minimum 3 linię leczenia. Wszyscy pacjenci chorowali na czerniaka skóry, z wyjątkiem 2 przypadków czerniaka gałki ocznej, u 16 pacjentów stwierdzono obecność mutacji *BRAF* (30%), 42 było w stadium M1c (78%); 27 miało podwyższoną wyjściowo aktywność LDH (50%). Korzyść kliniczną z leczenia pembrolizumabem odniosło 50% chorych, z 1 całkowitą remisją, 7 częściowymi remisjami i 19 stabilizacjami choroby. 36 chorych otrzymało co najmniej 4 dawki leku, 23 chorych jest nadal otrzymuje leczenie. Mediana OS nie została osiągnięta, szacowany odsetek 1-roczyń przeżyć to 53%. Nie zaobserwowano żadnych różnic w OS pomiędzy pacjentami *BRAF*(+) i *BRAF*(-), gorsze przeżycia dotyczyły chorych z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH ($p=0,04$). Mediana PFS wyniosła 5,5 miesiąca, szacowany odsetek 1-roczyń PFS wyniósł 39%, lepszy wynik PFS był obserwowany w grupie pacjentów z prawidłową aktywnością LDH (7,5 vs 4,5 miesiąca; $p = 0,02$). Lek był dobrze tolerowany — działania niepożądane wystąpiły u 14 pacjentów (26%), tylko w 2 przypadkach w stopniu 3. (4%): biegunka, cukrzyca.

Wnioski: Pembrolizumab potwierdził swoją aktywność i profil bezpieczeństwa w terapii poza badaniami klinicznymi chorych na przerzutowego czerniaka po progresji na wcześniejszym leczeniu. Leczenie przeciwciałami anty-PD-1 jest preferowaną opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowanego czerniaka.

Podziękowania — dziękujemy firmie MSD za zapewnienie leku dla naszych badań.

O5

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL) — trzy generacje leczenia indukcyjnego w latach 2000–2013 w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Michał Osowiecki, Beata Ostrowska, Joanna Romejko-Jarosińska, Katarzyna Domańska-Czyż, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Lidia Popławska, Monika Świerkowska-Czeneszew, Anna Dąbrowska-Iwanicka, Łukasz Targoński, Agnieszka Druzd-Sitek, Michał Szymczyk, Robert Konecki, Anna Borawska, Joanna Tajer, Barbara Brzeska, Elżbieta Wojciechowska-Lampka, Włodzimierz Osiadacz, Jan Walewski

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

Wstęp: PCNSL jest rzadkim typem chłoniaka pozawęzłowego umiejscowionego w mózgowiu, oponach mózgowych lub gałce ocznej. Stanowi około 2–3% chłoniaków nie-Hodgkina. Ponad 95% chłoniaków pierwotnych mózgu stanowi chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), ale rokowanie pacjentów jest znacznie gorsze niż DLBCL w innych lokalizacjach. Optymalna metoda leczenia (PCNSL) nie jest ustalona, powszechnie uznaje się istotną aktywność metotreksatu (MTX) w wysokich dawkach systemowych (HM). Przedstawiono wyniki leczenia kolejnych 91 chorych w latach 2000–2013 z zastosowaniem protokołów modyfikowanych według aktualnie dostępnych przesłanek klinicznych.

Materiał i metody: Rozpoznanie ustalono w wyniku biopsji stereotaktycznej u 45 (49%) chorych, kraniotomii — u 43 (48%), badania cytometrycznego płynu mózgowo-rdzeniowego — u 2 (2%) chorych. Radykalną resekcję guza wykonano u 20 (22%), zabieg redukcji masy guza u 23 (26%) chorych. Stosowano następujące programy indukcji remisji: 1) CHOP (lub podobne) + MTX $\geq 1,5 \text{ g/m}^2$ ($n = 27$ [30%]); 2) MTX $\geq 1,5 \text{ g/m}^2$ + cytarabina w dużych dawkach (HA) [$n = 12$ (13%)]; 3) R(rytuksymab)-CHOP + MTX $\geq 1,5 \text{ g/m}^2$ (R-CHOP-HM) [$n = 19$ (21%)] lub 4) leczenie paliatywne [$n = 33$ (36%)]. Napromienianie całego mózgowia (WBRT) zastosowano u 37 chorych (41%).

Wyniki: Kobiety stanowiły 55% chorych, mediana (zakres) wieku: 61 (19–79), stan sprawności (PS/ECOG) 0–1 stwierdzono u 31%, PS 3–4, u 48%, a zespół neurologiczny — u 84% chorych. Przeżycie całkowite (OS) 1 i 3-letnie wyniosło odpowiednio 51% i 33%. 1 i 3-letnie OS chorych leczonych programem CHOP-HM (1), HM $\pm$ HA (2), R-CHOP-HM (3) oraz paliatywnie (4) wyniosło odpowiednio 59%, 65%, 68%, 27% oraz 41%, 54%, 63%, 3%, a mediana OS 2,35; 2,17; 3,36 i 0,22 roku ($p = 0,00010$). 1 i 3-letnie OS po leczeniu z lub bez WBRT wyniosło odpowiednio 73% i 35% oraz 45% i 25%, a mediana OS — 2,40 i 0,26 roku ($p = 0,00335$). 1 i 3-letnie OS chorych ≤ 50 i > 50 lat wyniosło odpowiednio 78% i 43% oraz 55% i 28%, mediana OS: 2,69 i 0,52 roku ($p = 0,01$), 1 i 3-letnie OS chorych z PS ≤ 1 vs PS > 1 odpowiednio po roku 93% i 27% po 3 latach 71% i 12% ($p = 0,00$), OS chorych bez i z zespołem neurologicznym po roku 93% i 42%, po 3 latach 71% i 27% ($p = 0,00002$), 1- i 3-letnie OS chorych po biopsji stereotaktycznej, po zabiegu redukcijnym i radykalnym odpowiednio 22%, 69%, 90% oraz 13%, 44%, 65% ($p = 0,00$).

Omówienie: Zebrana i poddana analizie grupa chorych stanowi według mojej wiedzy najliczniejszą retrospektywną bazę danych pacjentów z rozpoznaniem PCNSL opisanych w Polsce. Obserwacja retrospektywna wiąże się z szeregiem znanych ograniczeń. W okresie obserwacji zmieniały się procedury diagnostyczne, podejście do pacjentów jak i schematy terapeutyczne. Zdołano jednak wykazać, że najlepsze przeżycie 1 i 3-letnie wystąpiło u chorych leczonych programem R-CHOP-HM w porównaniu do programów bez rytuksymabu i do leczenia paliatywnego. Do czynników, którym towarzyszyło statystycznie dłuższe przeżycie chorych należą: wiek ≤ 50 , PS ≤ 1 , nieobecność zespołu neurologicznego, radykalna resekcja guza i zastosowanie uzupełniającego napromieniania WBRT.

P1

Ocena przydatności nowego wskaźnika rokowniczego NCCN-IPI w porównaniu z IPI u 312 chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B leczonych programem R-CHOP w latach 2007–2011 w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie

Joanna Romejko-Jarosińska, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Michał Osowiecki, Agnieszka Druzd-Sitek, Martyna Kotarska, Łukasz Targoński, Marcin Szymański, Lidia Popławska, Anna Borawska, Grzegorz Rymkiewicz, Jan Walewski

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

Wstęp: Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy (IPI) został opracowany dla agresywnych chłoniaków leczonych w erze przed rytuksymabem. Obejmuje on niekorzystne czynniki prognostyczne jak wiek > 60 lat, stopień zaawansowania (CS) III i IV, stopień sprawności (PS) > 1, podwyższony poziom LDH, zajęcie 2 lub więcej miejsc pozawęzłowych. Nowo opracowany przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) IPI został zaprojektowany w celu lepszej stratyfikacji chorych co do ryzyka zgonu u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) leczonych immunochemioterapią. W porównaniu z IPI zawiera on dodatkowo podział na niekorzystne kategorie wiekowe, LDH i niekorzystne lokalizacje takie jak: płuco, szpik, przewód pokarmowy/wątroba i OUN. IPI i NCCN-IPI dzielą chorych na 4 grupy ryzyka zgonu i nawrotu: niskie, średnioniskie, średniowysokie i wysokie. Przeprowadzono retrospektywną oceną wyników leczenia chorych na chłoniaka DLBCL w zależności od grupy ryzyka wg IPI i NCCN-IPI i porównano je.

Metody: Do badania włączono 312 chorych leczonych w Centrum Onkologii — Instytucie w latach 2007–2011, z nowo rozpoznany DLBCL, mediana wieku (zakres) 67 (17–90) lat, CS III/IV — 147 (47%), PS > 1 — 107 (34%), niekorzystna lokalizacja — 97 (31%), podwyższone LDH 165 (52%) chorych. U chorych zastosowano leczenie immunochemioterapią R-CHOP, w tym u 92 chorych (29%) zredukowano dawki leków. Oceniono odpowiedź na leczenie, 5-letnie przeżycie całkowite (OS) i 5-letni czas bez progresji choroby (PFS) oraz 5-letnie OS w zależności grupy ryzyka wg IPI i NCCN-IPI.

Wyniki: Odpowiedź na leczenie i całkowitą remisję uzyskano odpowiednio u 287 (92%) i 243 (78%) chorych. Przy medianie obserwacji 42 miesiące (zakres 1–116), mediana PFS i mediana OS nie zostały osiągnięte. 5-letnie PFS i OS były odpowiednio: 62% (95% CI 58%, 67%), i 65% (95% CI 60%, 70%). U chorych z ryzykiem niskim, średnioniskim, średniowysokim i wysokim wg NCCN-IPI, 5-letnie OS wyniosło odpowiednio: 92%, 78%, 53%, i 29% ($p < 0.0001$). Dla grup ryzyka wg IPI niskiego średnioniskiego, średniowysokiego i wysokiego 5-letnie OS wyniosło odpowiednio: 81%, 67%, 40% i 40% ($p < 0.001$). Redukcja dawek leków była niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla OS: 5-letnie OS wyniosło 57% dla chorych, u których zredukowano dawki leku vs 67% przy pełnych dawkach ($p < 0.01$). **Wnioski:** Zebrane dane potwierdzają przydatność zastosowania NCCN-IPI dla wyodrębnienia chorych na DLBCL o bardzo złym rokowaniu z 5-letnim przeżyciem całkowitym poniżej 30% po leczeniu R-CHOP. Redukcja dawek leków chemioterapii jest negatywnym czynnikiem całkowitego przeżycia.

P2

Zmiany cytogenetyczne w szpiczaku mnogim i ich wpływ na wyniki leczenia — doświadczenia własne Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Agnieszka Druzd-Sitek¹, Jolanta Rygier², Joanna Romejko-Jarosińska¹, Anna Dąbrowska-Iwanicka¹, Anna Borawska¹, Ewa Paszkiewicz-Kozik¹, Michał Osowiecki¹, Beata Ostrowska¹, Katarzyna Domańska-Czyż¹, Robert Konecki¹, Elżbieta Wojciechowska-Lampka¹, Barbara Brzeska¹, Joanna Tajer¹, Włodzimierz Osiańczak¹, Lidia Popławska¹, Monika Świerkowska-Czeneszew¹, Marcin Szymański¹, Barbara Pieńkowska-Grela², Jan Walewski¹

¹Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

²Pracownia Cytogenetyki, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

Wstęp: Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów i ok. 10–15% rozrostów hematologicznych. Patomechanizm powstawania choroby jest złożony, a bezpośrednia przyczyna klonalnego, niekontrolowanego rozrostu plazmacytów dotychczas nie została

wyjaśniona. Zaburzenia cytogenetyczne stanowią, obok dysfunkcji w zakresie przekazywania sygnałów, zmian epigenetycznych, zaburzeń w zakresie miRNA czy nieprawidłowej sekrecji cytokin, jeden z postulowanych mechanizmów kancerogenezy w szpiczaku mnogim. Wydaje się, że kluczowym zjawiskiem dla zaburzeń cytogenetycznych w szpiczaku jest rearanżacja genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin (z udziałem tych genów przebiegają tzw. translokacje wzajemne). Poza tym istotną rolę odgrywają aberracje, polegające na zmianach ilościowych materiału genetycznego (hiper- i non-hiperdiploidia). Spośród aberracji o istotnym znaczeniu w szpiczaku mnogim (doprowadzają do tzw. nie zrównoważenia genomowego) wymienić należy trisomie chromosomów nieparzystych oraz delecje chromosomów 13 i 17. W oparciu o obecność lub brak poszczególnych zmian cytogenetycznych u pacjentów rozpoznaniem szpiczaka, w 2011 r. powstał pierwszy (w kolejnych latach sukcesywnie modyfikowany) tzw. system stratyfikacji ryzyka progresji choroby mSMART (*Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy*), który zapoczątkował dobór terapii w zależności od przynależności pacjentów do danej grupy ryzyka cytogenetycznego. Celem pracy było zbadanie obecności i rodzaju zmian cytogenetycznych u pacjentów Centrum Onkologii w Warszawie z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego i ich wpływu na odpowiedź na zastosowane leczenie systemowe (RR) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS).

Materiał i metody: Badany materiał stanowiły próbki płynnego szpiku pozyskane w wyniku trepanobiopsji od 59 pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka. W celu oceny zmian cytogenetycznych wykorzystano metodę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* „c-IgFISH”, polegającą na wcześniejszym znakowaniu komórek plazmatycznych przeciwciałami Anti-Human Lambda (Vector) dla wyodrębnienia nowotworowych plazmacytów z badanej populacji komórek szpiku. Badanie prowadzono w celu identyfikacji 6 zmian cytogenetycznych, po 2 z poszczególnych grup rokowniczych: t(11;14) i hiperdiploidia —ryzyko standardowe, t(4;14) i del.13q — ryzyko pośrednie oraz t(14;16) i del.17p — ryzyko wysokie.

Wyniki: Dodatni wynik badania cytogenetycznego (obecność co najmniej 1 zmiany) stwierdzono u 68% chorych (42 pacjentów), natomiast u 32% (17 pacjentów) nie znaleziono żadnej z badanych zmian. Najliczniej reprezentowana była del.13q (39%). Translokacji t(14;16) nie stwierdzono u żadnego chorego, a hiperdiploidia była drugą pod względem częstości zmianą w badanej grupie (28,8%). W identycznym odsetku pacjentów (po 11,9%) wystąpiły del.17p i t(11;14), natomiast t(4;14) reprezentowana była najrzadziej — u 8,4% chorych.

Omówienie: Zarówno brak del.13q, brak t(11;14), jak i obecność hiperdiploidii były związane ze zmienną statystycznie wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie systemowe w badanej grupie chorych. Obecność t(11;14) niekorzystnie wpływała na czas do progresji choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu choroby wynosiło 50% po upływie 1 roku od rozpoznania, a po 54 miesiącach obniżyło się do 0 w badanej grupie chorych. Zmiany cytogenetyczne w szpiczaku mnogim należą nie tylko do uznanych czynników rokowniczych. Mogą mieć one także znaczenie predykcyjne, co jest bardzo istotne w kontekście planowania leczenia i maksymalizacji efektu terapii, a w dobie nowych, drogich leków-racjonalizacji jej kosztów

P3

Doświadczenia własne ośrodka w leczeniu wemurafenibem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz monitorowanie i leczenie toksyczności skórnych w trakcie terapii

Jacek Calik, Piotr Hudziec, Emilia Filipczyk-Cisarż

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław, Polska

Wstęp: Wemurafenib (Zelboraf) jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF, ukierunkowanym na blokowanie białka będącego produktem zmutowanego w kodonie 600 genu BRAF. Lek został zarejestrowany w Europie dnia 20 lutego 2012. W Polsce wemurafenib jest dostępny od dnia 1 marca 2013 roku w ramach tzw. programu terapeutycznego NFZ w monoterapii czerniaka nieresekcyjnego lub z przerzutami który wykazuje mutację BRAF V600 u osób dorosłych. W Dolnośląskim Centrum Onkologii po raz pierwszy lek został podany 9 lipca 2013 roku, a do dnia 28 lutego 2016 roku leczeniem zostało objętych 28 pacjentów. Głównymi działaniami niepożądanymi w leczeniu inhibitorami kinazy BRAF są toksyczności skórne. Pacjenci w trakcie i po leczeniu są poddawani dokładnej ocenie makroskopowej oraz dermatoskopowej skóry z koniecznością dokumentacji obrazowej podejrzanych zmian. W pracy pokazano zdjęcia makro- i dermatoskopowe zmian skórnych pacjentów leczonych wemurafenibem w Dolnośląskim Centrum Onkologii oraz omówiono metody zarządzania toksycznościami skórными.

Materiały i metody: W analizie zostali ujęci pacjenci leczeni w Oddziale Chemioterapii w Dolnośląskim Centrum Onkologii. Średnia wieku leczonych pacjentów wynosiła 56 lat (31–84 lata). Średnia ilość kursów przyjętych przez pacjentów wynosiła 6 (1–33). Wszyscy pacjenci wdrożeni do leczenia byli w stopniu sprawności wg WHO 0 lub 1.

Wyniki: Średni poziom LDH w chwili rozpoznania wynosił 224 U/ml (norma do 240), gdzie po 4 kursach obserwowano nieznaczny spadek do 209 U/ml. U 85% pacjentów obserwowano toksyczności skórne w różnym stopniu nasilenia. Do najczęstszych należały: osutka płamisto-grudkowa, rogowacenie okołomieszkowe, fotouczulenia, rogowiaki kolczystokomórkowe, zespół ręka-stopą, nadmierne rogowacenie skóry, suchość skóry. Wszyscy pacjenci byli poddani edukacji oraz okresowej kontroli dermatoskopowej. Podczas leczenia wykryto 5 wtórnych nowotworów złośliwych skóry: 3 raki podstawnkomórkowe, 1 raka płaskonabłonkowy oraz 1 czerniaka skóry, który powstał w obrębie wcześniej obserwowanego znamienia barwnikowego. U 1 pacjenta w trakcie pierwszego miesiąca leczenia pojawiło się 46 rogowiaków kolczystokomórkowych.

Omówienie: Ze względu na nowo powstałe w trakcie i po leczeniu zmiany skórne pacjenci byli poddawani różnym zabiegom min: chirurgicznemu usuwaniu zmian patologicznych, krioterapii, elektrochirurgii. Zaobserwowano, iż najczęściej interwencji zabiegowych wymagają pacjenci podczas pierwszych czterech kursów leczenia. Podczas analizy toksyczności skórnych zaobserwowano iż włączenie profilaktyki zmian skórnych w postaci stosowania emolientów oraz odpowiednia ochrona przeciwsłoneczna a także usuwanie zmian tam gdzie jest taka możliwość (chirurgia, krioterapia, elektrochirurgia) znacznie zmniejsza nasilenie toksyczności a tym samym umożliwia podanie pełnej dawki leku bez konieczności redukcji co przyczynia się do poprawy efektów leczenia i jakości życia pacjentów leczonych paliatywnie. Ze względu na charakter i nasilenie toksyczności w leczeniu wemurafenibem konieczna jest obserwacja nie tylko makro ale i dermatoskopowa z prowadzeniem dokładnej dokumentacji obrazowej co umożliwia wczesne wykrycie podejrzanych zmian, oraz ocenę ich ewolucji i efektów leczenia.

P4

Związek między średnią wielkością krwinki (MCV) a czasem wolnym od progresji (PFS) u pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki (ccRCC) leczonych sunitynibem

Jakub Kucharz¹, Agnieszka Giza², Paulina Dumnicka³, Beata Kusnierz-Cabala⁴, Paweł Bryniarski⁵, Roman Maria Herman¹, Aneta L. Zygulska⁶, Krzysztof Krzemieniecki^{6,7}

¹Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Polska

²Katedra Hematologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Polska

³Zakład Diagnostyki Medycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Polska

⁴Katedra Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Polska

⁵Studenckie Koło Naukowe, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Polska

⁶Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Polska

⁷Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie, Polska

Wstęp: Sunitynib, inhibitor kinaz tyrozynowych (VEGFR1-3, PDGFR α - β , c-Kit, Flt-3, CSF-1R) stosowany jest w pierwszej linii leczenia chorych na ccRCC z grupy o niskim oraz pośrednim ryzyku według MSKCC oraz skali Henga. W trakcie leczenia sunitynibem obserwuje się szereg działań niepożądanych, w tym zaburzenia hematopoezy: niedokrwistość, leukopenię oraz trombocytopenię. W zakresie parametrów czerwonych krwinek obserwowany jest wzrost średniej objętości krwinki (MCV). U części chorych spełnia on kryteria rozpoznania makrocytozy (MCV > 100 fl). Celem niniejszej pracy była ocena związku wystąpienia zmian w parametrach czerwonych krwinek a PFS.

Materiał i metody: Do analizy włączono 27 chorych (9 kobiet, 18 mężczyzn) z ccRCC w IV stopniu zaawansowania, z dobrym lub pośrednim rokowaniem według MSKCC. Kryteria włączenia: rozpoznanie raka jasnokomórkowego nerki, przebyta nefrektomia (radikalna lub częściowa — NSS). Pacjenci otrzymywali sunitynib w standardowym schemacie dawkowania 50 mg/d. (4 tygodnie leczenia/2 tygodnie przerwy). Oceniano następujące parametry czerwonych krwinek: RBC, HGB, HCT, MCV, MCHC, MCH, RDW-CV. Ponadto oceniano w surowicy krwi stężenie TSH, kwasu foliowego oraz witaminy B12.

Wyniki: U 26 pacjentów (96%) po 3 cyklach leczenia stwierdzono wzrost wartości MCV. W grupie 6 pacjentów (22%), u których po trzech cyklach leczenia wystąpiła makrocytoza, mediana PFS była dłuższa niż w grupie z MCV < 100 fl (NR vs 11,2 miesiąca, $p < 0,001$). Stwierdzono związek między wartością MCV po pierwszym i trzecim cyklu, a ryzykiem wystąpienia progresji: odpowiednio HR 0,90 (0,81–0,99) oraz 0,76 (0,65–0,90) na każdy 1 fl wzrostu MCV. W trakcie leczenia niedoczynność tarczycy stwierdzono u 12 pacjentów (44%), nie stwierdzono jednak korelacji między jej wystąpieniem a MCV. U żadnego z chorych nie stwierdzono niedoboru kwasu foliowego, u 4 pacjentów stwierdzono w surowicy krwi stężenie witaminy B12 poniżej wartości referencyjnych. Obserwowano u nich wyższe wartości MCV niż u pacjentów z prawidłowym stężeniem cyjanokobalaminy, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (MCV po 3 cyklach leczenia: $104,9 \pm 4,9$ vs $100,0 \pm 0,6$ fl; $p = 0,2$).

Omówienie: Mechanizm, w jakim dochodzi do wzrostu MCV w trakcie leczenia sunitynibem nie został dotychczas jednoznacznie wyjaśniony. Jedną z prawdopodobnych przyczyn jest hamujący wpływ leku na kinazę c-kit. Za tą hipotezą przemawia m.in. występowanie makrocytozy u pacjentów otrzymujących inny inhibitor c-Kit, imatynib, z powodu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (według doniesień u 42% osób leczonych). Ponadto makrocytozy nie obserwuje się u chorych otrzymujących inne inhibitory kinaz takie jak sorafenib czy erlotynib, które nie wykazują aktywności wobec c-Kit. W przypadku pacjentów leczonych sunitynibem z powodu ccRCC zjawisko to może mieć znaczenie predykcyjne dla PFS oraz stanowić marker farmakodynamiczny aktywności leku. Ze względu na ograniczone dane w tym zakresie konieczne są dalsze badania.

P5

Wpływ wskaźnika masy ciała (BMI) na skuteczność leczenia fulwestrantem u pomenopauzalnych kobiet leczonych z powodu uogólnionego, hormonozależnego raka piersi

Agnieszka Jagiello-Gruszczyńska, Michał Kunkiel, Izabela Lemańska, Ewa Szombara, Elżbieta Brewczyńska, Anna Majstrak-Hulewska, Anna Górniak, Zbigniew Nowecki

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

Wstęp: Otyłość jest znanym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi, wiąże się także z gorszym rokowaniem co do nawrotu raka piersi oraz gorszymi wynikami leczenia uogólnionego raka piersi. Wartość otyłości jako czynnika predykcyjnego była do tej pory analizowana w aspekcie chemioterapii oraz leczenia tamoksifenem i inhibitorami aromatazy. Fulwestrant stosowany w leczeniu hormonozależnego, uogólnionego raka piersi stosowany w dawce 500 mg im co 4 tygodnie (w trakcie I kursu podawana dawka nasycająca: 500 mg i.m. w dniu 1. i 14.) jest powszechnie uważany za leczenie skutecznie niezależne od masy ciała pacjentki. Uznano, że warto przeanalizować odpowiedź na leczenie fulwestrantem w zależności od wyjściowego BMI.

Materiał i metody: Przeanalizowano 116 pomenopauzalnych chorych leczonych fulwestrantem z powodu uogólnionego, hormonozależnego raka piersi, w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej od 03.2014 do 01.2016, w wieku od 30 do 93 lat. BMI obliczano podczas rozpoczynania terapii fulwestrantem zgodnie ze wzorem: masa ciała/wzrost do kwadratu. Skuteczność leczenia fulwestrantem oceniono jako osiągnięcie CBR (CR + PR + SD > 24 tyg.).

Wyniki: Pacjentki otrzymywały fulwestrant jako terapię 1 linii (34 chore = 29%), 2 linii (44 chore = 38%) oraz 3 i kolejnych linii (38 chorych = 33%). Większość chorych miała jedynie przerzuty do kości lub kości i tkanek miękkich (62%). Pacjentki podzielono na kategorie zgodnie z uzyskanymi wynikami BMI: 17–18.49 — niedowaga (4 chore = 3%), 18.5–24.99 — wartość prawidłowa (32 chore = 28%), 25.0–29.99 — nadwaga (52 chore = 45%), 30 i więcej — otyłość (28 chorych = 24%). W grupie chorych z niedowagą oraz prawidłową masą ciała CBR uzyskano u 29 (80% pacjentek), w grupie z nadwagą u 41 (79%), natomiast w grupie chorych otyłych tylko u 16 chorych (57%). W sumie CBR odnotowano u 86 chorych (74%).

Wnioski: Otyłość negatywnie wpływa na wyniki leczenia raka piersi. Wyraźnie lepsze wyniki leczenia fulwestrantem udało się osiągnąć u chorych z prawidłową masą ciała i nadwagą w porównaniu z grupą chorych otyłych. Nasza praca jest kolejnym dowodem na to, że unikanie otyłości jest jednym z podstawowych czynników mających wpływ na rokowanie i wyniki leczenia chorych na raka piersi.

P6

Złośliwe nowotwory tchawicy

Aleksandra Piórek, Adam Płuzański, Dariusz Kowalski, Maciej Krzakowski

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

Wstęp: Złośliwe nowotwory tchawicy występują rzadko czego wyrazem jest niewielka liczba doniesień. Obecna praca została przeprowadzona w celu przeglądu podstawowych danych epidemiologicznych i klinicznych na temat nowotworów tchawicy w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie.

Materiał i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę danych 74 chorych z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem złośliwego nowotworu tchawicy. Pacjenci, ich cechy demograficzne i charakterystyka guza były analizowane w sposób opisowy. W analizach stosowane są statystyczne metody, jak porównywanie prawdopodobieństw przeżycia metodą Kaplana-Meiera; porównywanie różnic w przeżyciach: test log-rank; ocena siły rokowniczej wybranych parametrów przy użyciu wieloczynnikowego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Wyniki: Od 2000 roku, u 134 chorych rozpoznano złośliwy nowotwór tchawicy (C33). Prezentowanej analizie zostało poddanych 74 z nich z dostępnym rozpoznaniem histopatologicznym. U 40 (54%) rozpoznano raka płaskonabłonkowego (SCC), 18 (24%) raka gruczołowo-torbielowatego (ACC), a u 16 (22%) inne typy histopatologiczne. 67% chorych z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym tchawicy stanowili mężczyźni, natomiast rak gruczołowo-torbielowaty częściej dotyczył kobiet (78%). Chorzy po 60. roku życia stanowili 80% chorych z rozpoznaniem SCC. Nowotwór nie występował w grupie wiekowej poniżej 35. roku życia. Rak gruczołowo-torbielowaty rozpoznawany był w różnych grupach wiekowych (28% chorych poniżej 35. roku życia). Do najczęściej zgłaszanych objawów należała duszność (41%) i krwioplucie (35%). Wśród 19 chorych, dla których dostępny był wywiad dotyczący palenia papierosów 100% chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego było obecnymi lub byłymi palaczami. Pierwotne leczenie radykalne zostało przeprowadzone u 11 chorych (27,5%) z rozpoznaniem SCC i u 16 chorych (89%) z rozpoznaniem ACC. Leczenie chirurgiczne było najczęstszą metodą leczenia radykalnego w grupie chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołowo-torbielowatym (69%). Większość z nich otrzymała również radioterapię uzupełniającą (64%). Wśród chorych z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym radioterapię stosowano u 60%, radiochemioterapię sekwencyjną u 20%, leczenie chirurgiczne u 20% chorych leczonych radykalnie. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) dla wszystkich chorych leczonych radykalnie wyniosła 30,6 miesiąca. Zaobserwowano istotnie

dłuższe PFS u chorych leczonych radykalnie z rozpoznaniem raka gruczołowo-torbielowatego, mediana PFS- 45,6 miesiąca (95% CI 21,1–103,4) w porównaniu z chorymi z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego — mPFS 21,3 miesiąca (95% CI 11,2–30,6) ($p < 0,02$). Dla 13 chorych leczonych chirurgicznie mediana PFS wyniosła 74,8 miesiąca (95% CI 27,8–103,4) co stanowiło istotną różnicę ($p < 0,01$) w porównaniu z grupą 14. chorych, u których stosowano radiochemioterapię lub radioterapię jako samodzielną metodę leczenia radykalnego (mPFS 21,3 miesiąca (95% CI 11,2–30,6)). Leczenie chirurgiczne było ponadto jedynym czynnikiem istotnie wpływającym na wydłużenie PFS w analizie wielowariantowej (HR 1,73; 95% CI 1,17–2,65).

Omówienie: Pierwotne nowotwory tchawicy są bardzo rzadkie. Pomimo że prezentowana praca jest jedną z największych dostępnych w polskim piśmiennictwie, nasze wyniki należy traktować z ostrożnością, ponieważ ocenioną populację stanowiła nadal mała, niejednorodna grupa leczonych przez okres 15 lat. Mimo to prezentowane dane pokrywają się z danymi dostępnymi w literaturze. Rak płaskonabłonkowy występuje w starszej grupie wiekowej i dotyczy zwykle osób palących. Rak gruczołowo-torbielowy występuje w różnym wieku (również przed 35 rokiem życia), nieco częściej u kobiet. Radykalne leczenie chirurgiczne z uzupełniającą radioterapią lub samodzielną radioterapią jest stosowane u większości chorych. Istotny statystycznie wpływ na wyniki leczenia miało jedynie zastosowanie leczenia chirurgicznego.

P7

Późne wyniki chemioterapii indukcyjnej chorych na raka piersi opartej na antracyklinach i taksach w porównaniu z leczeniem sekwencyjnym 4 × AT/4 × CMF

Agnieszka Jagiello-Grusfeld¹, Joanna Placzke², Roman Dubiański¹, Ewa Glinka-Małaśnicka¹, Renata Sienkiewicz-Kozłowska¹, Elżbieta Brewczyńska¹, Zbigniew Nowecki¹

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

²ECZ Otwock, Polska

Wstęp: Od wielu lat w leczeniu indukcyjnym chorych na zaawansowanego miejscowo raka piersi stosowana jest chemioterapia. Zazwyczaj preferowane są w tym wskazaniu schematy zawierające antracykliny i taksany, podawane w sposób sekwencyjny lub jednoczasowy. W poprzednich latach w wielu ośrodkach stosowano chemioterapię składającą się z sekwencyjnie podawanych 4 cykli AT, następnie 4 × CMF, uważając ten sposób leczenia za bardziej aktywny.

Materiał i metody: Przeanalizowano 226 chorych leczonych chemioterapią przedoperacyjną w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej w latach 2002–2011. Minimalny okres obserwacji chorych wynosił 5 lat. 129 pacjentek (grupa 1) otrzymało schemat złożony z antracyklin i taksanów podawanych jednoczasowo. 97 pacjentek (grupa 2) było leczonych według schematu 4 × AT, następnie 4 × CMF. 66 (51%) i 56 (57%) chorych odpowiednio w 1 i 2 grupie było wstępnie kwalifikowanych do IIB i IIIA stopnia zaawansowania klinicznego. U pozostałych chorych w momencie kwalifikacji do leczenia stwierdzono stopień klinicznego zaawansowania IIIB lub IIIC.

Wyniki: Wszystkie analizowane chore otrzymały planowaną chemioterapię indukcyjną z dobrą tolerancją (w trakcie chemioterapii AT stosowano pierwotną profilaktykę G-CSF). Wszystkie chore ujęte w analizie zostały zoperowane i następnie poddane radioterapii uzupełniającej. Chore na hormonozależnego raka piersi otrzymały hormonoterapię uzupełniającą na co najmniej 5 lat (lub do wystąpienia progresji). Chore na raka piersi ze wzmoczoną ekspresją receptora HER2 otrzymały trastuzumab w leczeniu uzupełniającym zgodnie ze wskazaniami Programu Lekowego. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w grupie 1 wyniosła 107,5 miesiąca, w grupie 2 — 112,5 miesiąca.

Wnioski: Na uwagę zasługuje fakt uzyskania wieloletnich przeżyć w historycznej grupie chorych na zaawansowanego miejscowo raka piersi (mediana przeżycia około 9 lat). Nasza obserwacja potwierdza duże znaczenie leczenia chemioterapią indukcyjną tej grupy chorych. Zdecydowanym minusem prezentowanej analizy jest jednak brak przedstawienia wyników z podziałem na podtypy molekularne. Przeanalizowana grupa może być traktowana jako historyczne odniesienie dla oceny aktualnie stosowanych metod terapii indukcyjnej.

P8

Wyniki leczenia uzupełniającego trastuzumabem chorych na raka piersi — badanie obserwacyjne

Agnieszka Jagiello-Grusfeld¹, Iwona Głogowska², Katarzyna Pogoda¹, Renata Sienkiewicz-Kozłowska¹, Izabela Lemańska¹, Elżbieta Brewczyńska¹, Ewa Szombara¹, Zbigniew Nowecki¹

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

²Roche Polska, Warszawa, Polska

Wstęp: Uzupełniające leczenie trastuzumabem od wielu lat jest uważane za standard postępowania wobec chorych na wczesnego raka piersi. Toksyczność terapii jest stosunkowo niewielka, natomiast w wyniku terapii udaje się wydłużyć czas do progresji choroby oraz czas całkowitego przeżycia chorych.

Materiał i metody: Przeanalizowano retrospektywnie 365 kolejnych chorych leczonych uzupełniająco trastuzumabem w okresie od 29.09.2005 do 06.10.2010 roku w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej. U wszystkich chorych oceniono EF przed rozpoczęciem terapii oraz co 9 tygodni w trakcie jej trwania. Leczenie prowadzono zgodnie z założeniami Programu Lekowego przez rok.

Wyniki: Mediana wieku chorych wyniosła 54 lata (zakres 21–79 lat). Mastektomię radykalną przeprowadzono u 286 chorych (80%), a operację oszczędzającą u 73 chorych (20%). 61 chorych (17%) poddano chemioterapii przedoperacyjnej, a u 308 chorych (84%) zastosowano chemioterapię uzupełniającą. Średnia liczba podanych dawek trastuzumabu wyniosła 16,14, a średni czas terapii 47,1 tygodni. W okresie obserwacji terapię przerwano u 38 pacjentek (10,4%), z czego u 21 chorych z powodu progresji, u 12 pacjentek z powodu toksyczności terapii, a u 7 chorych z innych przyczyn. U 2 chorych (0,2%) obserwowano objawy śródmiąższowego zapalenia płuc. U 10 pacjentek zanotowano objawy kardi toksyczne, z czego u 1 pacjentki były to nadkomorowe zaburzenia rytmu serca (0,1%), u 9 (2,5%) doszło do bezobjawowego spadku frakcji wyrzutowej LK. Nie obserwowano zgonów spowodowanych leczeniem. Nawrót choroby nowotworowej wystąpił u 88 pacjentek (24% wszystkich chorych), w tym u 67 pacjentek po zakończeniu leczenia uzupełniającego trastuzumabem i u 21 chorych w trakcie tej terapii. Nie zaobserwowano żadnych korelacji między wiekiem leczonych, a częstością pojawiania się objawów niepożądanych, co jednak może wynikać z faktu, że tylko 23 osoby (6%) w opisywanej grupie miały powyżej 65 lat.

Wnioski: W obserwowanej grupie bardzo rzadko obserwowano przypadki toksyczności zastosowanej terapii trastuzumabem, co prawdopodobnie wynika z doboru pacjentek do leczenia. Odległe wyniki leczenia są bardzo dobre. Do chwili obecnej grupa nie osiągnęła mediany DFS ani OS. Odsetek osób bez objawów choroby po 5 latach wyniósł 78%, a po 8 latach 74%.

P9

Charakterystyka kliniczno-patologiczna raków piersi rozpoznanych u mężczyzn w latach 1997–2015 w Opolskim Centrum Onkologii

Marek Szwiec, Joanna Tomiczek-Szwiec, Marek Gelej, Wojciech Redelbach

Opolskie Centrum Onkologii im. Tadeusza Koszarowskiego, Opole, Polska

Raki piersi rozpoznawane u mężczyzn stanowią 1,0% wszystkich raków piersi. Ze względu na niską częstość informacje dotyczące cech kliniczno-patologicznych są ograniczone. Dostępne dane literaturowe wskazują na kilka odmienności kliniczno-patologicznych (późniejszy wiek zachorowania, wyższą częstość dodatnich receptorów estrogenowych, niższą częstość raków potrójnie ujemnych). Ocena podtypu molekularnego w oparciu o surogaty immunohistochemiczne była oceniana w kilku pracach (dominował podtyp luminalny A i B). W prezentowanej pracy określono dane kliniczne i histopatologiczne raków piersi rozpoznanych u 44 mężczyzn w latach 1997–2015 w Opolskim Centrum Onkologii. Retrospektywnie oceniono cechy kliniczne (wiek rozpoznania, stopień klinicznego zaawansowania) oraz histopatologiczne (typ histopatologiczny, stopień zróżnicowania guza, stan receptorów steroidowych, stan receptora HER2, wskaźnik proliferacji Ki-67, zajęcie pachowych węzłów chłonnych). Średni wiek zachorowania wyniósł 66,0 lat (zakres 44–85 lat). Rozpoznanie do 50 roku życia postawiono u 4 pacjentów (9,1%). Kolejny, pierwotny nowotwór rozpoznano u 5 pacjentów (11,4%). Chorobę miejscowo zaawansowaną i przerzutową stwierdzono w 16 przypadkach (36,4%). Dominującym typem histopatologicznym był rak przewodowy (97,2%). Dodatni status receptora estrogenowego stwierdzono w 94,9%, progesteronowego w 92,3%, nadekspresję HER2 w 3,0% guzów. Indeks proliferacyjny Ki-67 oznaczono w 34 przypadkach (wartość od 14% do 60%). Posługując się surogatami immunohistochemicznymi podtyp luminalny B stwierdzono w 63,6%, luminalny A w 30,3%, a potrójnie ujemny w 6,1%. Zajęcie pachowych węzłów chłonnych stwierdzono w 42,9%. Cechy kliniczne i patologiczne raków piersi rozpoznanych u mężczyzn charakteryzowały się: późnym wiekiem zachorowania, wysokim odsetkiem dodatnich receptorów estrogenowych i progesteronowych, niską częstością nadekspresji HER2 oraz dominującym podtypem luminalnym B. Uzyskane wyniki są zbliżone z publikowanymi danymi literaturowymi.

P10

Niedoczynność tarczycy indukowana sunitynibem jako czynnik predykcyjny czasu wolnego od progresji u pacjentów leczonych z powodu raka jasnokomórkowego nerki

Anna Buda-Nowak¹, Jakub Kucharz², Paulina Dumnicka³, Marek Kuźniewski⁴, Beata Kuśnierz-Cabala⁵, Roman Maria Herman², Krzysztof Krzemieniecki¹

¹Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Polska

²Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

³Zakład Diagnostyki Medycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

⁴Katedra Nefrologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

⁵Katedra Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

Wstęp: Sunitynib, inhibitor kinaz tyrozynowych (VEGFR1-3, PDGFR α - β , c-Kit, Flt-3, RET, CSF-1R), stosowany jest w leczeniu przerzutowego raka jasnokomórkowego nerki (ccRCC), guzów neuroendokrynnych oraz nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego. W trakcie leczenia sunitynibem obserwowany jest szereg działań niepożądanych, takich jak nadciśnienie tętnicze, zespół ręka–stopa, mielosupresja oraz niedoczynność tarczycy. Celem niniejszej pracy była ocena związku pomiędzy wystąpieniem niedoczynności tarczycy indukowanej sunitynibem, a czasem wolnym od progresji (PFS).

Materiał i metody: Do badania włączono 27 chorych (9 kobiet, 18 mężczyzn) na RCC w IV stopniu zaawansowania, z grupy o korzystnym lub pośrednim rokowaniu wg MSKCC. Kryteriami włączenia było: rozpoznanie jasnokomórkowego RCC, przebyta nefrektomia (całkowita lub częściowa — NSS). Pacjenci otrzymywali sunitynib w schemacie 50 mg/dobę przez 4 tygodnie, następnie 2 tygodnie przerwy. Oceniano wyjściowe stężenie TSH w surowicy krwi obwodowej, a następnie kontrolowano je co 12 tygodni. W razie stwierdzenia nieprawidłowości, u chorych oznaczano dodatkowo fT3 oraz fT4. Żaden z badanych nie miał stwierdzonej wyjściowo niedoczynności tarczycy. Badania obrazowe wykonywane były co 12 tygodni.

Wyniki: W badanej grupie niedoczynność tarczycy indukowaną stosowaniem sunitynibu stwierdzono u 12 pacjentów (44%). Jej wystąpienie było związane ze znacznie dłuższym PFS: mediana 28,3 miesiąca (95% CI 20,4–36,2 miesiąca) vs 9,8 miesiąca (6,4–13,1 miesiąca), $p = 0,022$. W analizie przeżycia stwierdzono, że wystąpienie niedoczynności tarczycy w trakcie leczenia jest czynnikiem predykcyjnym dla PFS.

Omówienie: W jednorodnej klinicznie grupie pacjentów leczonych sunitynibem wystąpienie niedoczynności tarczycy stanowiło czynnik predykcyjny dla PFS. Regularna ocena funkcji tarczycy jest wskazana przez cały okres leczenia nie tylko ze względu na bezpieczeństwo terapii, ale może również mieć znaczenie w ocenie skuteczności leczenia.

01

Immunoterapia w leczeniu rozsiańego czerniaka skóry

Natalia Cichowska, Renata Zaucha

Klinika Onkologii i Radioterapii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Gdańsk, Polska

Wstęp: Czerniaki złośliwe skóry są nowotworami wywodzącymi się z komórek melanocytarnych. W Polsce zachorowalność na te nowotwory jest względnie rzadka, wynosi około 6,5/100 000. Zwraca uwagę, wciąż rosnąca liczba zachorowań. W ostatnich 20 latach liczba ta potroiła się. Mediana wieku pacjentów, zarówno kobiet, jak i mężczyzn, wynosi 50 lat. W większości nowych przypadków, choroba ma charakter miejscowy. Stadium zaawansowania regionalnego lub choroby uogólnionej w chwili rozpoznania, dotyczy ok. 20% przypadków. Wyniki leczenia w tej grupie, mimo znacznego postępu, są niezadowolające. 5-letnie przeżycia wynoszą 20–70% w stadium zaawansowania regionalnego i jedynie 5–10% w chorobie rozsianej.

Opis przypadku: Chory w wieku, 38 lat, zgłosił się do Poradni Chirurgii Onkologicznej z powodu znamienia barwinkowego skóry szyi po stronie prawej o wymiarach (w badaniu USG) $10,5 \times 1,5 \times 8,2$ mm, z podejrzeniem czerniaka złośliwego. Dnia 20.10.2010 roku, przeprowadzono zabieg wycięcia zmiany pierwotnej z marginesem zdrowych tkanek. W trakcie zabiegu podano w okolicę guza, błękit metylenowy, w celu poszukiwania węzła wartownika, którego ostatecznie nie udało się zidentyfikować. Histopatologicznie rozpoznano czerniaka złośliwego typu SSN o średnicy 0,7 cm z owrzodzeniem, o długości 0,4 cm. Margines chirurgiczny tkanek zdrowych — 4 mm. W skali Breslow — 1,2 mm. TNM — pT2bNxMx.

W kwietniu 2013 roku rozpoznano wznowę węzłową na szyi po stronie zmiany pierwotnej. Wykonano limfadenektomię szyjną prawą. Przerzuty nowotworowe znaleziono w 2 z 23 węzłów chłonnych. Zastosowano uzupełniającą radioterapię w obszarze blizny po zabiegu i węzłów chłonnych szyi po stronie prawej, techniką IMRT, Dg = 48 Gy/22 fr. (11.06.2013–5.07.2013). W lutym 2014 roku wykryto kolejną wznowę czerniaka, tym razem nieoperacyjną w przestrzeni zaotrzewnowej. Ponowne badanie materiału histopatologicznego wykazało obecność mutacji BRAF (V600E). Ze względu na doskonały stan ogólny pacjenta, oraz stosunkowo niewielką masę nowotworu postanowiono zastosować immunoterapię. Podano 4 dawki ipilimumabu z bardzo dobrą tolerancją. Z działań niepożądanych wystąpiła tylko wysypka skórna i bielactwo (oba w CTC-1). Chory kontynuował swoje pasje, wziął udział w biegu maratońskim. W badaniu TK stwierdzono częściową remisję zmian mierzalnych. Po 20 miesiącach od ostatniej dawki ipilimumabu chory zgłosił dyskomfort w jamie brzusznej. W badaniu tomokomputerowym zaobserwowano powiększenie niektórych ze zmian, inne pozostawały w SD lub nawet PR. Mogło to zjawisko odpowiadać tzw. odczynowi autoimmunologicznemu (tzw. pseudoprogresji), w połączeniu z bardzo dobrym stanem ogólnym pacjenta. Po konsultacji z lekarzami z Kliniki Radiologii poszerzono diagnostykę o eneterografię MR (03.2015). W opisie badania: pseudoguzowata masa odpowiadająca nacieczzonej, wgłębiającej się pętli jelita czczego, mogąca świadczyć o wtórnym wglębieniu jelita. Znalaziono również patologiczne węzły w prawej okolicy pachwinowej oraz silnie wzmacniające się ogniska w mięśniach pośladkowych mniejszym oraz lewej głowie kości udowej.

W Klinice Chirurgii Onkologicznej wykonano odcinkową resekcję jelita cienkiego potwierdzając nawrót. Niedługo po operacji u chorego pojawiły się objawy neurologiczne pod postacią niedowidzenia i zawrotów głowy. W TK mózgowia uwidoczono dwa ogniska wtórne w okolicy ciemieniowej lewej. Pacjent został zakwalifikowany do zabiegu neurochirurgicznego większej ze zmian. Drugą planowano napromienienie stereotaktycznie. W trakcie planowania SBRT OUN na mniejszą zmianę, wykryto w MR większą liczbę przerzutów (9). Zastosowano WBRT w dawce Dg = 30 Gy/10 fr. z dobrą tolerancją oraz z ustąpieniem objawów neurologicznych. Po napromienianiu rozpoczęto leczenie pembrolizumabem, które chory kontynuuje przez rok z niemal całkowitą remisją większości zmian. Znacznie nasiliło się bielactwo — obejmuje znaczną powierzchnię skóry, wybieleniu uległy także włosy, brwi i rzęsy. Inne objawy uboczne nie wystąpiły.

Pytania:

1. Rola immunoterapii u chorych w stopniu III czerniaka. Kiedy rozpocząć leczenie?
2. Status mutacji *BRAF* a leczenie. Czy można zaczynać od immunoterapii u chorych z obecnością mutacji *BRAF*?
3. Rola radioterapii w leczeniu czerniaka skóry. Na czym polega „efekt abskopalny”?

Komentarz Eksperta

Piotr Rutkowski

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

Ipilimumab jest pierwszym lekiem w historii leczenia uogólnionego czerniaka, który istotnie wydłużył czas przeżycia całkowitego chorych. W Polsce od 2 lat możliwe jest leczenie ipilimumabem (4 podania w dawce 3 mg/kg mc.) chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego czerniaka skóry i błony śluzowej po niepowodzeniu jednej linii leczenia systemowego w ramach programu lekowego. Choć odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wynosi jedynie około 10%, u części chorych (20–25%) obserwuje się znaczące wydłużenie przeżycia całkowitego. Dane łączne z grupy 1861 z badań klinicznych wskazują na medianę całkowitego przeżycia 11,4 miesiąca (zakres 10,7–12,1 miesiąca) i odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych 22% (95% CI 20–24). Nieco dłuższe przeżycia uzyskano w grupie chorych na zaawansowane czerniaki bez wcześniejszego leczenia systemowego (mediana 13,5 miesiąca, odsetek 3-letnich przeżyć 26%) niż dla chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (mediana OS 10,7 miesiąca, odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych 20%). Brak jak dotąd czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie ipilimumabem [1–7].

Przełomowe w leczeniu uogólnionych czerniaków są ostatnie cztery lata, co jest związane z rozwojem zarówno leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i immunoterapii. Inhibitory punktu kontrolnego układu immunologicznego PD-1/PD-L1 stanowią trzeci rodzaj współczesnego armamentarium w leczeniu systemowym nowotworów złośliwych poza chemioterapią i leczeniem ukierunkowanym molekularnie, mają one unikalny mechanizm działania. Dotychczasowe dane dla 2 z tych leków — pembrolizumabu i niwolumabu — wskazują na ich podobną aktywność, znacznie większą niż immunoterapia poprzedniej generacji za pomocą przeciwciał anti-CTLA-4 (gdyż ich wpływ na układ immunologiczny zachodzi na głębszym efektorowym stadium), co więcej leki te wykazują lepszy profil bezpieczeństwa i działają również po leczeniu przeciwciałami anti-CTLA-4 [8]. Ciekawą obserwacją jest to, że rozwój hipopigmentacji w trakcie terapii pembrolizumabem u chorych na zaawansowane czerniaki jest jednym z klinicznych biomarkerów lepszej odpowiedzi na leczenie [9]. W chwili obecnej ciężar leczenia przerzutowego czerniaka przesuwają się w kierunku leczenia przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) w przypadku wykrycia nieoperacyjnych przerzutów czerniaka, lub wdrożenia leczenia skojarzonego za pomocą przeciwciał anti-CTLA-4 i anti-PD-1 (przy uwzględnieniu większej toksyczności i kosztów tej kombinacji lekowej, oraz ewentualnego wpływu ekspresji PD-L1). Jedynie w przypadku grupy chorych na czerniaka z obecnością mutacji *BRAF* nie jest obecnie wiadomo, u których chorych powinniśmy rozpoczynać terapię od leczenia ukierunkowanego molekularnie za pomocą skojarzenia inhibitora *BRAF* i MEK [10], a u których zastosować początkowo immunoterapię, gdyż mediana OS z badań klinicznych dla obu tych klas leków wynosi obecnie około 2 lat.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. (red.) Złośliwe nowotwory skóry. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2014.
2. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 711–723.
3. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2517–2526.
4. Lebbe C., Weber J.S., Maio M. i wsp. Five-year survival rates for patients (pts) with metastatic melanoma (MM) treated with ipilimumab (ipi) in phase II trials. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 9): 363–364.
5. Wolchok J.D., Weber J.S., Maio M. i wsp. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2174–2180.
6. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. i wsp. Pooled Analysis of Long-term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Metastatic or Locally Advanced, Unresectable Melanoma. *ECC 2013. Abstract number 24LBA.*
7. Świtaj T., Wysocki P., Wojtukiewicz M. i wsp. Ipilimumab — postęp w terapii chorych na zaawansowanego czerniaka. *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7: 231–245.
8. Robert C., Karaszewska B., Schachter J. i wsp. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 30–39.
9. Sanlorenzo M., Vujic I., Daud A. i wsp. Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. *JAMA Dermatol.* 2015. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1916.
10. Robert C., Schachter J., Long G.V. i wsp.; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2521–2532.

02

Ostra reakcja alergiczna na wemurafenib

Maciej Mazurkiewicz, Ewa Pietrzak-Pajor, Sylwia Kaźmierczak-Łukaszewicz, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Wstęp: Wemurafenib, inhibitor kinazy serynowo-treoninowej *BRAF*, jest standardowo stosowany u chorych na rozsiały czerniak skóry ze stwierdzoną mutacją *BRAF V600*. Lek jest stosowany w Polsce od niedawna, a występujące działania niepożądane mogą wymagać zindywidualizowanego postępowania.

Opis przypadku: Pacjentka w wieku 68 lat z rozsianym do wątroby i mięśni ramienia prawego czerniakiem skóry została przyjęta do Kliniki Chemioterapii w dniu 6.10.2015 roku w celu kwalifikacji do leczenia. Pacjentka spełniła kryteria programu lekowego MZ i została do niego włączona. Pierwszą dawkę leku przyjęła w trakcie hospitalizacji w Klinice 9.10.2015 roku. Nie wystąpiły żadne działania niepożądane i została wypisana do domu. Po 2–3 dniach stosowania leku, podczas rozmowy telefonicznej, pacjentka zgłosiła pojawienie się wysypki na plecach, bólów palców rąk i bólów ogólnostawowych — zalecono leczenie objawowe (ibuprofen, lewocetyryzyna) i utrzymano leczenie przeciwnowotworowe. Dzień później wystąpiło znaczne pogorszenie samopoczucia, wymioty, uogólniona wysypka, gorączka 38,4–39,5°C. Po kolejnym kontakcie telefonicznym zalecono wstrzymanie stosowania leku, w razie nasilenia lub nieustępowania dolegliwości zgłoszenie się do najbliższego szpitala.

W dniu 19.10.2015 roku z uwagi na nieustępujące dolegliwości chora została przyjęta do oddziału chorób wewnętrznych rejonowego szpitala, gdzie rozpoznano zapalenie płuca prawego, infekcję dróg moczowych, pokrzywkę polekową. Hospitalizację zakończono 23.10.2015 roku, pacjentka kontynuowała antybiotykoterapię doustnie.

W dniu 4.11.2015 po kontroli parametrów laboratoryjnych krwi zalecono telefonicznie ponowne rozpoczęcie przyjmowania wemurafenibu. Pacjentka przyjęła dawkę leku o godz. 08:00, 2 godziny później pojawiły się wymioty, drgawki (według relacji członków rodziny) i utrata przytomności. Pacjentka została przewieziona przez zespół pogotowia na izbę przyjęć szpitala rejonowego, gdzie podano leczenie przeciwzuculeniowe (hydrokortyzon, antazolinę, 0,9% NaCl 500 ml, metoklopramid), po ustąpieniu objawów wypisano pacjentkę tego samego dnia do domu. Wemurafenib odstawiono do czasu wizyty w Klinice.

W dniu 9.11.2015 roku pacjentka została przyjęta do Kliniki w celu podjęcia dalszych decyzji terapeutycznych. Z uwagi na wyraźne zmniejszenie się zmiany w mięśniach prawej kończyny górnej po zastosowaniu tylko kilku dawek leku, po rozmowie z pacjentką podjęto wspólną decyzję o próbie ponownego włączenia wemurafenibu w warunkach szpitalnych i po podaniu intensywnej premedykacji i leczenia przeciwalergicznego. Z uwagi na dotychczasowe objawy niepożądane (na podstawie badania podmiotowego rozpoznano

reakcję alergiczną 3. lub 4. stopnia) zastosowano następujące leczenie osłonowe: deksametazon 20 mg *p.o.* w przeddzień podania, 20 mg w dniu podania, oraz 16 mg dożylnie 1 h przed podaniem łącznie z klemastyną 2 mg *i.v.* Czynności życiowe (RR, HR, EKG, saturacja krwi tlenową) monitorowano w sposób ciągły, a sam wemurafenib podano w zmniejszonej o połowę dawce (zgodnie z ChPL). Nie wystąpiły żadne działania niepożądane. W trakcie hospitalizacji stopniowo zmniejszano dawki leków wspomagających oraz drogę ich podawania z dożylnej na doustną. Ostatecznie pacjentka została wypisana do domu 17.11.2015 roku z zaleceniem przyjmowania premedykacji: prednizon 20 mg *p.o.* i klemastyna 2 mg *p.o.* 1 h przed porannym podaniem wemurafenibu oraz klemastyna 2 mg *p.o.* 1 h przed wieczornym podaniem leku.

Obecnie (kwiecień 2016) chora kontynuuje leczenie wemurafenibem w warunkach ambulatoryjnych i nie występują żadne objawy nadwrażliwości. Utrzymuje się remisja choroby nowotworowej.

Pytania:

Czy wystąpienie objawów nadwrażliwości 3. lub 4. stopnia zawsze nakazuje odstawienie leku?

Jakie jest doraźne postępowanie u chorych ze wstrząsem anafilaktycznym?

Komentarz Eksperta

Piotr Rutkowski

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

Wemurafenib jest pierwszym lekiem ukierunkowanym molekularnie, który został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego czerniaka. Wprowadzenie do praktyki klinicznej wemurafenibu rozpoczęło erę intensywnych badań w obszarze terapii celowanej w czerniaku. Wszystkie badania kliniczne prowadzone u chorych na zaawansowanego czerniaka z obecnością mutacji *BRAF V600* wykazały wysoką skuteczność tego leku w postaci wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie (48–53%) i wydłużonego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby PFS (6–8 miesięcy i przeżycia całkowitego OS (13,2–15,9 miesiąca). Wemurafenib jest dość dobrze tolerowanym lekiem, wśród działań niepożądanych dominują objawy toksyczności skórnej (w tym wtórne nowotwory skóry i nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe), bóle stawowe, nudności, biegunka i zmęczenie. W badaniach klinicznych II i III fazy około 40 % chorych wymagało redukcji dawki z powodu toksyczności. Omawiany opis przypadku pokazuje właściwe zindywidualizowane postępowanie w przypadku ciężkiej toksyczności podczas leczenia wemurafenibem, które pozwoliło na utrzymanie terapii lekiem. Przyszłość monoterapii inhibitorami *BRAF* jest ograniczona względnie krótkim okresem trwania odpowiedzi na leczenie u większości chorych i narastającą opornością. Wyniki badań nad leczeniem skojarzonym inhibitorem *BRAF* i MEK niezbicie wykazują dłuższe OS i PFS. Mediana OS w grupie chorych na czerniaka z obecnością mutacji *BRAF*, którzy rozpoczynają leczenie kombinacją inhibitora *BRAF* i MEK, wynosi obecnie około 2 lat, a jeszcze 5 lat temu osiągała wartość 6 miesięcy, to mediana PFS kształtuje się na poziomie 11–13 miesięcy. Interesującym faktem związanym z leczeniem inhibitorami *BRAF* + MEK jest, że przy skojarzeniu tych leków w porównaniu z monoterapią inhibitorem *BRAF* zmniejsza się odsetek powikłań skórnych, związanych z paradoksalną aktywacją szlaku MAPK, ale występują objawy uboczne charakterystyczne dla inhibitora MEK.

O3

Progresja szpiczaka plazmocytozy czy drugi nowotwór?

Agata Adamczuk¹, Paweł Nurzyński^{1,2}, Andrzej Deptała^{1,2}

¹Klinika Onkologii i Hematologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, Warszawa, Polska

²Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Wstęp: Szpiczak plazmocytozy (PCM) jest trzecim co do częstości występowania nowotworem układu limfoidalnego w Polsce. Do głównych objawów choroby należą: bóle kostne, niedokrwistość oraz niewydolność nerek. Poniżej przedstawiamy opis przypadku, w którym z uwagi na nietypowy przebieg choroby należy wykluczyć współwystępowanie drugiego nowotworu.

Opis przypadku: 47-letni pacjent z powodu postępującego osłabienia, utraty masy ciała oraz bólów kostnych był hospitalizowany w grudniu 2014 roku w SPZOZ w Makowie Mazowieckim. W wykonanych wówczas badaniach laboratoryjnych zwracała uwagę: niedokrwistość normocytarna II° wg WHO, hiperkalcemia oraz podwyższona wartość parametrów nerkowych. W RTG kości czaszki, miednicy cechy osteolizy. Chorego na początku stycznia 2015 przeniesiono do Kliniki Onkologii i Hematologii CSK MSWiA w stanie ogólnym ciężkim (WHO/ECOG 4). Na podstawie wykonanych badań zdiagnozowano szpiczaka plazmocytozy IgA lambda w stadium zaawansowania IIIB wg Durie-Salmona oraz 3 wg ISS. W wykonanej trepanobiopsji szpiku: PCM *high grade*, z masowym 95% zajęciem kości. Chorego wstępnie zakwalifikowano do chemioterapii indukcyjnej wg schematu VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), po której w momencie rozpoznania CR/VGPR miałyby nastąpić auto-HSCT. W okresie I–II 2015 podano łącznie dwa kursy terapii indukującej remisję wg schematu VTD, uzyskując znaczną poprawę stanu ogólnego chorego (WHO/ECOG2), normalizację wartości kreatyniny oraz stężenia wapnia.

W marcu 2015 roku w terminie podania 3. cyklu VTD pacjent był w stanie sprawności 3 wg WHO. W badaniu przedmiotowym zwracała uwagę hepatosplenomegalia i limfadenopatia obwodowa. W badaniach laboratoryjnych: niedokrwistość IV°, małopłytkowość II°, neutropenia II° wg WHO, przy redukcji o około 50% stężenia białka monoklonalnego w surowicy. Wartość kreatyniny oraz wapnia pozostawała w normie. W wykonanym USG opisano liczne hipoechogeniczne zmiany w wątrobie. Z uwagi na nietypowy przebieg choroby zdecydowano o wykonaniu dodatkowych badań w celu wykluczenia współwystępowania drugiego nowotworu. W wykonanej TK opisano liczne guzy w płucach, w wątrobie oraz powiększone węzły chłonne we wnętrzu wątroby oraz okołoaortalnie. W trepanobiopsji

70% nacieku szpiku stanowił agresywny morfologicznie PCM, pozostałe 30% podejrzane o drugi nowotwór najpewniej niskodojrzały rak. Konsultujący ponownie preparaty patomorfolog uznał, że mogą one odpowiadać niedojrzałym komórkom szeregu granulocytowego o atypowej morfologii. W cytometrycznej analizie komórek nowotworowych w materiale pobranym techniką BAC z węzła chłonnego nadobojczykowego wykryto jednak naciek PCM.

Z powodu progresji szpiczaka pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii ratunkowej wg schematu D-PACE. W kwietniu 2015 roku podano pierwszy kurs leczenia. Z uwagi na objawową małopłytkowość IV^o wg WHO wymagał przetoczenia KKP. Na podanie 2. kursu chory się nie zgłosił. W połowie kwietnia 2015 nastąpił zgon.

Omówienie: W przedstawionym przypadku początkowo podejrzewano, że pogorszenie wartości parametrów morfotycznych krwi, obecność zmian ogniskowych w płucach, wątrobie oraz limfadenopatia wynikają z współwystępowania drugiego nowotworu. Obecność poniżej 20% plazmacytów w rozmazie krwi obwodowej pozwoliło wykluczyć białaczkę plazmatycznokomórkową, ujemny wynik immunohistochemicznej reakcji CKAE1/AE3 współwystępowanie niskozróżnicowanego raka, a brak ekspresji markerów mieloidalnych AML. Na podstawie wykonanych badań, zwłaszcza cytometrii przepływowej, potwierdzono progresję PCM. Dodatkowo z uwagi na agresywny przebieg oraz złą odpowiedź na zastosowaną chemioterapię indukcyjną VDT należy rozpoznać PCM wysokiego ryzyka, postać niehiperdiploidalną związaną z obecnością translokacji t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p. W przypadku postaci PCM o standardowym ryzyku PR można uzyskać u 92%, a CR u 21% chorych, mediana OS dla stopnia zaawansowania ISS3 wynosi 29 miesięcy.

Komentarz Eksperta

Barbara Radecka

Oddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii, Opole, Polska

Autorzy przedstawili przypadek agresywnie przebiegającego szpiczaka plazmacytowego wysokiego ryzyka. Mimo szybkiej diagnostyki i niezwłocznego zastosowania nowoczesnego leczenia systemowego, uzyskano jedynie krótkotrwałą poprawę stanu chorego i poprawę w zakresie wybranych parametrów laboratoryjnych. Podjęto również próbę ratunkowego leczenia, jednak bezskuteczną.

Obecnie na świecie żyje około 1 mln osób chorych na szpiczaka. W Polsce liczbę tę szacuje się na ponad 10 tys. Szpiczak mnogi ciągle jest chorobą nieuleczalną, jednak w ostatniej dekadzie dokonał się ogromny postęp w leczeniu tej choroby, dziś przeciętny chory będzie żył 7–8 lat, podczas gdy 10 lat temu jego czas przeżycia szacowano na 1,5 roku do 3 lat. Skuteczność leczenia szpiczaka poprawiła się, bowiem oprócz stosowanych od lat 90. XX wieku autologicznych przeszczepów komórek macierzystych krwi, pojawiły się nowe leki — immunomodulatory (talidomid i lenalidomid) oraz inhibitor proteasomu (bortezomib). Wpłynęły one na wydłużenie życia przede wszystkim chorych po 65. roku życia, którzy stanowią około dwie trzecie wszystkich chorych na szpiczaka. Poprawiła się też jakość życia chorych, bo nowe leki mają mniej uciążliwych skutków ubocznych, dzięki czemu pacjenci mogą brać aktywny udział w życiu zawodowym, towarzyskim i rodzinnym. Obecnie w badaniach różnych faz jest około 20 nowych leków na szpiczaka, m.in. daratumumab, monoklonalne przeciwciało anti-CD38. Spektrum aktywności przeciwszpiczakowej daratumumabu obejmuje cytotoksyczność zależną od układu dopełniacza, cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał i fagocytozę komórek zależną od przeciwciał. Jest to bardzo obiecujący lek także dla chorych na szpiczaka opornego i nawrotowego.

Ważnym punktem w przedstawionym przypadku był fakt ponownej oceny histopatologicznej preparatów z trepanobiopsji, co jest dowodem docieklowości lekarzy opiekujących się chorym. Współistnienie dwóch synchronicznie występujących nowotworów obserwuje się rzadko, a jeśli obraz kliniczny nie jest spójny z uzyskanym rozpoznaniem patologicznym, należy zawsze dążyć do weryfikacji tegoż rozpoznania.

04

Moczówka prosta ośrodkowa jako objaw rozwijającej się histiocytozy z komórek Langerhansa (LCH)

Joanna Tajer, Joanna Romejko-Jarosińska, Elżbieta Wojciechowska-Lampka, Jan Walewski

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

Wstęp: Histiocytoza Langerhansa dorosłych jest rzadką chorobą, występującą z częstością 1-2 do 8-9 przypadków na milion osób z ogólnej populacji na rok. Charakteryzuje się naciekiem różnych tkanek i narządów, zwłaszcza kości (78% przypadków), płuc (20–40%), skóry (50%), węzłów chłonnych (33%), centralnego układu nerwowego (50%), przez komórki Langerhansa, należącymi do komórek dendrytycznych prezentujący antygen. W badaniach immunohistochemicznych oznaczane jest białko S-100, antygen CD1a. Etiopatogeneza LCH nie została w pełni poznana. Moczówka prosta stanowi najczęstszą manifestację endokrynologiczną histiocytozy Langerhansa. Jest rozpoznawana u około 25% chorych. W rzadkich przypadkach może poprzedzać rozpoznanie histiocytozy. Ryzyko wystąpienia moczówki wzrasta w przypadkach zmian wieloukładowych oraz w przypadkach niedoboru hormonów płata przedniego przysadki.

Przypadek 1: 50-letni mężczyzna diagnozowany w 2009 roku w szpitalu w Olsztynie z powodu polidypsji i poliurii do 8 l/dobę, występujących o lutego 2009 roku, ponadto w wywiadzie zaburzenia potencji. W badaniach dodatkowych: ciężar właściwy moczu poniżej 1,005, obniżone stężenie testosteronu. W badaniu rezonansem magnetycznym okolicy siodła tureckiego uwidoczono przysadkę mózgową wielkości 8 × 17 × 11 mm, w tylnej części gruczołowej zmiana ogniskowa 6 mm. Po rozpoczęciu leczenia desmopresyną uzyskano normalizację ciężaru właściwego moczu oraz zmniejszenie ilości wydalanego moczu do 2–2,5 l. Od grudnia 2010 roku chory obserwował stopniowo narastające dolegliwości bólowe prawej okolicy biodrowej, ograniczające zakres ruchów w prawym stawie biodrowym. W badaniu tomografii komputerowej miednicy w lutym 2011 roku opisano patologiczną masę tkankową naciekającą prawy mięsień zasłonowy, niszczącą trzon kości

biodrowej, kość kulszowa, masa o podobnym charakterze niszcząca część boczną kości krzyżowej po stronie lewej, ogniska osteolityczne w talerzu kości biodrowej po stronie prawej, okolicy międzykrętarzowej kości udowej prawej. Z tego powodu chorego operowano w kwietniu 2011 roku w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości COI. Wykonano diagnostyczne wycięcie części guza kości biodrowej prawej. W badaniu histopatologicznym rozpoznano granuloma eosinophilicum. W lipcu 2011 roku, mężczyzna został uzupełniająco napromieniony na okolicę prawego biodra, otrzymał dawkę całkowitą 40 Gy/t. W wykonanej w październiku 2013 roku tomografii komputerowej miednicy opisano progresję choroby w okolicach wcześniej napromienianych i pojawienie się nowych ognisk destrukcji: w szyjce lewej kości udowej penetrujące do krętarza większego. Pacjenta napromieniono w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego. Zastosowano technikę RAD3D z 2 izocentrami: na guz kości krzyżowej — dawka całkowita 40 Gy/t, oraz lewy staw biodrowy z objęciem 1/3 odcinka proksymalnego lewej kości udowej — dawka całkowita 40 Gy/t. Leczeniem uzyskano poprawę stanu ogólnego i ustąpienie dolegliwości bólowych. W grudniu 2013 roku pacjent trafił do Kliniki Ortopedii WUM, gdzie był operowany z powodu złamania częściowo dokonanego szyjki kości udowej lewej (zespolecie gwoździem gamma), a w lutym 2014 roku z powodu złamania częściowo dokonanego szyjki kości udowej prawej. Wykonano osteosyntezę stabilną gwoździem śródszpikowym blokowanym typu gamma. W lipcu 2014 roku pacjent ponownie diagnozowany z powodu dolegliwości bólowych okolicy prawej łopatki i ograniczenia zakresu ruchu w prawym stawie barkowym. W wykonanym radiogramie prawej łopatki opisano duże ognisko osteolityczne w prawej łopatce. Chorego napromieniono na tę okolicę, otrzymał 40 Gy/t. W marcu 2015 roku wykonano kontrolne badania stężeń hormonów w surowicy — opisano prawidłowe wyniki dla prolaktyny, TSH, ACTH, oraz obniżone stężenie testosteronu. Pacjent od 2009 roku otrzymuje leczenie substytucyjne: testosteron, Minirin Melt 120 2 × 1 tabletka podjęzykowo. W badaniu kontrolnym rezonansem magnetycznym z marca 2015 roku uwidoczniono przysadkę, która uległa zmniejszeniu, podobnie jak lejek. Opisano także brak fizjologicznego wysokiego sygnału w obrębie części nerwowej przysadki, związane z nieprawidłową produkcją wazopresyny. Z powodu uogólnionych dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego wykonano badanie PET-CT, w którym opisano obecność wielogniskowego aktywnego metabolicznie nacieku kośćca w przebiegu LCH — progresja choroby. W kwietniu 2015 roku rozpoczęto leczenie chemiczne, do sierpnia 2015 chory otrzymał 6 kursów kładrybiny iv. Po zakończonej chemioterapii obserwowano ustąpienie bólów kostnych, pomimo utrzymywania się w kontrolnych radiogramach zmian osteolitycznych oraz redukcję dawki przyjmowanej desmopresyny. Chory pozostaje pod obserwacją bez klinicznych i radiologicznych cech progresji.

Przypadek 2: 59-letnia kobieta po prawostronnej nefrektomii z powodu raka jasnokomórkowego nerki w 2002 roku diagnozowana w styczniu 2016 roku w Klinice Endokrynologii WUM z powodu podejrzenia moczówki prostej. Od września 2015 roku występowała polidypsja z poliurią z obniżonym ciężarem właściwym moczu, ogólne osłabienie, senność, okresowo wieczorne stany gorączkowe do 38 stopni Celsjusza z towarzyszącymi dreszczami, bez wzmożonej potliwości nocnej. Pacjentka przyjmowała 7,5 l płynów dziennie, wstawała do 4 × w nocy w celu konieczności mikcji. W badaniach laboratoryjnych obserwowano hiperprolaktynemię, obniżone stężenia gonadotropin. W MR przysadki mózgowej opisano brak typowego sygnału w sekwencjach T1 zależnych części nerwowej przysadki, pogrubiały lejek. W badaniu tomografii komputerowej opisano liczne ogniska osteolityczne w obu łopatkach, rozsiane w kościach biodrowych — największe po stronie prawej średnicy 23 mm, w talerzu kości biodrowej z naciekiem miękkiego tkankowego mięśnia biodrowego prawego, ogniska 10–24 mm w trzonach kręgów Th10, L2, L3, w szyjce kości udowej lewej, w głowie kości udowej prawej. Objawy moczówki prostej ustąpiły po włączeniu leczenia Minirin Melt 60 2 × 1 tabletka. Ostatecznie rozpoznano moczówkę prostą centralną oraz częściową niedoczynność przysadki mózgowej w zakresie wydzielania gonadotropin z hiperprolaktynemią. Od lutego 2016 roku pacjentka diagnozowana w COI. Konsultowano preparaty z trepanobiopsji szpiku i wykluczono przerzuty raka nerki: CD10, EMA–, CK–. Znalezione kilka ognisk zbudowanych z dość dużych komórek: S100+, CD1a+, HLA DR+, CD4+; obraz sugerujący nacieki z komórek Langerhansa, bez istotnej atypii komórek ani wysokiej aktywności mitotycznej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność grudkowej wysypki na skórze klatki piersiowej oraz powiększone węzły chłonne o średnicy 1,5–5,5 cm w obu okolicach szyjno-nadobojczykowych i obu dołach pachowych. Za pomocą cystometrii przepływowej zbadano zawiesinę komórek uzyskanych dzięki FNAB węzła chłonnego szyjnego, w której znaleziono 30% patologicznych komórek histiocytarnych CD14+, CD1a+, CD4+, CD71+ + +, HLADR+. W wykonanych preparatach cytologicznych opisano komórki Langerhansa charakteryzujące się szczelinowatą strukturą błony jądrowej, brakiem wyraźnych jąder. Rozpoznano zajęcie węzłów chłonnych przez LCH, a także szpiku, układu kostnego, przysadki mózgowej, skóry. Z powodu dolegliwości bólowych okolicy kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego, u pacjentki zastosowano paliatywną radioterapię na odcinek Th9–L4 kręgosłupa w dawce całkowitej 20 Gy/t, a następnie wdrożono leczenie systemowe wg schematu CHOP.

Omówienie: Rozpoznanie moczówki prostej w obu przedstawionych przypadkach wyprzedziło występowanie innych objawów klinicznych LCH, w przypadku mężczyzny o 26 miesięcy, w przypadku kobiety o 6 miesięcy. Podłoże rozwijającej się moczówki prostej w tym schorzeniu jest złożone i może wiązać się z występowaniem nacieku z histiocytów, wpływu bliznowacenia oraz obecnością u części chorych mechanizmu autoimmunologicznego — obecnością przeciwciał przeciwko komórkom wytwarzającym wazopresynę. Moczówka prosta w przebiegu LCH ma prawie zawsze charakter nieodwracalny i wymaga przewlekłego leczenia substytucyjnego. Opisano jednak sporadyczne przypadki regresji objawów moczówki prostej w przebiegu LCH po leczeniu kładrybiną. U pacjenta leczonego w COI zaobserwowano podobny efekt, co spowodowało redukcję dawki zażywanej desmopresyny. Sposób postępowania u chorych z LCH zależy od stopnia zaawansowania choroby: postać jednoukładowa czy wieloukładowa. W postaci wieloukładowej lub wielogniskowej w jednym narządzie stosowane są leki cytostatyczne w monoterapii, np. kładrybina jak też programy wielolekowe, np. CHOP a w przypadkach opornych — ICE, EPIG. Postać jednoukładowa leczona jest chirurgicznie i/lub napromienianiem i/lub chemicznie. W przypadkach LCH przebiegających z zajęciem jednego układu rokowanie jest dość dobre. W postaci wieloukładowej szansą na długotrwałe przeżycie może być przeprowadzenie allo-HSCT. Jednakże standard postępowania terapeutycznego jak dotąd nie jest zdefiniowany.

Komentarz Eksperta

Barbara Radecka

Oddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii, Opole, Polska

Histiocytoza Langerhansa dorosłych należy do rzadko występujących chorób (*rare diseases*). Prezentacja doniesień dotyczących chorób rzadkich jest szczególnie cenna, bowiem nie spotykamy takich schorzeń w codziennej praktyce i mogą one stanowić poważny problem diagnostyczny. Warto przypomnieć, że występują z częstością mniejszą niż 5 przypadków na 10 tys. mieszkańców. Mają zwykle charakter przewlekły i najczęściej są uwarunkowane genetycznie. Mimo że do tej pory zdiagnozowano, w ramach definicji chorób rzadkich i bardzo

rzadkich, od 5 do 8 tysięcy różnych jednostek chorobowych, wiedza na ich temat jest wciąż znikoma. Do chorób rzadkich należy również wiele nowotworów. W Europie, zgodnie z propozycją zgłoszoną w ramach projektu *Surveillance of rare cancers in Europe* (RARECARE), do grupy rzadkich chorób zalicza się te nowotwory złośliwe, które stanowią źródło szczególnych problemów w kwestii podejmowania decyzji klinicznych, organizacji opieki zdrowotnej i badań klinicznych z powodu małej częstości występowania. Rzadkie nowotwory złośliwe to takie, na które zachorowalność wynosi $< 6/100$ tys.

Autorzy zaprezentowali rzadkie przypadki, w których objawy moczówki prostej wyprzedziły występowanie innych objawów klinicznych histiocytozy Langerhansa, o 6 i 26 miesięcy. Mimo że moczówka prosta w przebiegu histiocytozy Langerhansa ma prawie zawsze charakter nieodwracalny i wymaga przewlekłego leczenia substytucyjnego, w jednym z przypadków po zastosowaniu kladrybiny zaobserwowano zmniejszenie dawki zazywanej desmopresyny. Warto dodać, że w zależności od mechanizmu odpowiedzialnego za wielomocz, moczówkę prostą dzieli się na postać ośrodkową (podwzgórzowo-przysadkową), w której dochodzi do niedostatecznej sekrecji wazopresyny, oraz postać obwodową (nerkową), charakteryzującą się niezdolnością wazopresyny do wykazania swoich efektów biologicznych na poziomie nerek. Postać ośrodkowa może towarzyszyć guzom pierwotnym (czaszko gardlak, guzy germinalne OUN) oraz przerzutom nowotworowym naciekającym przysadkę i podwzgórze. Najczęściej występuje w przebiegu raka piersi i płuc, jednak bardzo rzadko rozpoznawanie stawiane jest przed zgonem pacjenta.

05

Nowe leki — nowe toksyczności — nowe wyzwania

Marek Gelej, Barbara Radecka

Opolskie Centrum Onkologii, Opole, Polska

Wstęp: Wprowadzanie nowych form terapii do armamentarium onkologicznego daje szansę na poprawę wyników leczenia, ale wiąże się z nowymi wyzwaniami w zakresie ich wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej. Rewolucja, z jaką mamy do czynienia w immunoterapii nowotworów, jest tego najlepszym przykładem. Przedstawiamy opis przypadku, który stanowił właśnie takie wyzwanie dla zespołu leczącego.

Opis przypadku: 51-letni aktywny zawodowo mężczyzna 19.11.2015 roku rozpoczął leczenie ipilimumabem z powodu zaawansowanego czerniaka złośliwego. Dwa tygodnie po podaniu pierwszej dawki leku zgłosił pierwsze niepokojące objawy neurologiczne. Skarżył się na bóle kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym (L-S), osłabienie siły mięśniowej i drętwienia kończyn dolnych. Dwa dni później dołączyły się bóle głowy i gorączka. W badaniach laboratoryjnych poza podwyższonym CRP (54,2 mg/dl), LDH (283 I/U), CPK (340 I/U) nie odnotowano innych odchyleń od normy. W badaniu neurologicznym zwracało uwagę zniesienie odruchów głębokich w stawach kolanowych i skokowych. Ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) wykazała podwyższone wartości cytozy i białka przy obniżonym poziomie glukozy. Rozpoznano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o nieustalonej etiologii. Włączono antybiotykoterapię i jednocześnie wykonano tomografię komputerową (TK) i rezonans magnetyczny (MR) głowy, stwierdzając przerzuty w mózgu. Z uwagi na ryzyko wglóbenia nie zdecydowano się na powtórzenie punkcji PMR. Po 2 dniach leczenia gorączka ustąpiła, uzyskano spadek CRP, ale zgłaszane objawy neurologiczne utrzymywały się. Wykonane badanie MR kręgosłupa L-S nie wykazało zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych, stwierdzono wielopoziomą dyskopatię. Postawiono diagnozę polineuropatii czuciowo-ruchowej i zespół korzeniowy L-S o niewielkim nasileniu. Do leczenia wprowadzono deksametazon w dawce 8 mg na dobę. Samopoczucie chorego nie uległo znaczącej poprawie. Podjęto decyzję o stopniowym odstawieniu deksametazonu i wznowieniu leczenia ipilimumabem. W dniu 15.01.2016 roku pacjent otrzymał drugą dawkę leku. Po 10 dniach doszło do pogorszenia stanu ogólnego, nasiliły się zaburzenia chodu i osłabienie kończyn dolnych. Wykonano badanie elektromiograficzne — parametry przewodzenia w włóknach czuciowych i ruchowych pozostawały w normie. Do leczenia włączono prednizon w dawce 1 mg/kg mc. Po 5 dniach steroidoterapii stan ogólny pogorszył się, pacjent chodził o kulach, nie był w stanie wejść po schodach. Pojawiły się bóle głowy i zaburzenia równowagi. W badaniu przedmiotowym odnotowano dodatnią próbę Romberga, chód na szerokiej podstawie. W dniu 3.02.2016 r. w kontrolnym badaniu TK głowy stwierdzono progresję — liczne nowe zmiany przerzutowe do OUN. Chory został napromieniony na mózgowie łączną dawką 20 Gy. Nie uzyskano poprawy stanu ogólnego. Zdecydowano się definitywnie zakończyć leczenie ipilimumabem i objąć chorego domową opieką paliatywną. W ciągu następnych 2 miesięcy obserwowano dalsze pogorszenie stanu ogólnego, w tym cechy postępującego niedowładu czterokończynowego. Chory zmarł w dniu 9.04.2016.

Ustalenie etiologii działań niepożądanych podczas leczenia ipilimumabem może być bardzo trudne. Objawy neurologiczne u chorego mogły mieć związek z progresją choroby podstawowej, jak również być powikłaniem immunoterapii. Należy rozważyć, czy rodzaj toksyczności może zależeć od lokalizacji choroby nowotworowej i być wyrazem nasilonej reakcji zapalnej. Ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie terapii ipilimumabem mogą dotyczyć każdego narządu i występują u około 10% chorych. Szerokie i nie do końca poznane spektrum działań niepożądanych nowych terapii może stanowić duże wyzwanie dla leczącego onkologa.

Komentarz Eksperta

Nie nadesłano

06

Dziedziczny, miejscowo zaawansowany rak piersi związany z ciążą — czy warto leczyć cisplatyną?

Joanna Kufel-Grabowska

Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Wstęp: Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce, jednak rzadko występuje u kobiet młodych (< 40 rż.). Szacuje się, że kobiety < 35 rż. stanowią zaledwie około 0,5% spośród wszystkich chorych na raka piersi. W tej populacji pacjentek częściej spotyka się nosicielki mutacji wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi, najczęściej zlokalizowane w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Diagnostyka patogennych mutacji oraz odpowiednie postępowanie terapeutyczne i profilaktyczne umożliwiają poprawę rokowania chorych.

Materiał i metody: U 34-letniej kobiety rozpoznano związanego z ciążą, miejscowo zaawansowanego raka piersi (cT3cN1cM0). Badania immunohistochemiczne wykazały, że nowotwór należy do kategorii tak zwanych raków potrójnie ujemnych (nie stwierdzono ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, ani nadekspresji receptora HER2). Chorą zakwalifikowano do leczenia cystostatykami wg schematu 12 × paklitaksel (80 mg/m² i.v. co 7 dni), następnie 4 × AC (doksorubicyna 60 mg/m², cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. co 14 dni z zastosowaniem pegfilgrastimu), rozpoczęto diagnostykę genetyczną. Wstępne wyniki wskazywały na brak mutacji w genie *BRCA1*. W trakcie chemioterapii opartej o taksany nastąpiło powiększenie wymiaru guza, pogłębiono wówczas diagnostykę genetyczną w poszukiwaniu mutacji w genie *BRCA1*. Wynik poszerzonego badania genetycznego był ujemny. Po 8 kursach paklitakselu włączono chemioterapię wg schematu AC, po 5 kursach nastąpiła znaczna poprawa. Zalecono także sekwencjonowanie genu *BRCA1*. Wynik badania genetycznego potwierdził mutację w genie *BRCA1* (c.116G>A) o patogennym charakterze. Z tego względu i z powodu braku zadawalającej poprawy po wcześniejszym leczeniu włączono leczenie cisplatyną (75 mg/m² i.v. co 21 dni), a następnie u chorej wykonano mastektomię lewostronną z limfadenektomią pachową.

Wyniki: W materiale pooperacyjnym potwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną w guzie i w węzłach chłonnych pachy. Chorą zakwalifikowano do radioterapii uzupełniającej, a po zakończeniu napromieniowania wykonano zabieg usunięcia jajników i jajowodów, nie znajdując komórek nowotworowych. Obecnie pacjentka oczekuje na usunięcie drugiej piersi z jednoczasową rekonstrukcją obu piersi. Mutację w genie *BRCA1* stwierdzono także u 2 siostr chorej — u 31-letniej rozpoznano wczesnego „potrójnie ujemnego” raka piersi również związanego z ciążą, wykonano zabieg mastektomii z biopsją węzła wartowniczego (pT2pN0) oraz zastosowano chemioterapię uzupełniającą (4 × AC co 21 dni). Chorej zaproponowano udział w badaniu klinicznym OlympiA z zastosowaniem olaparibu, ale nie wyraziła zgody. Zaplanowane są profilaktyczne zabiegi operacyjne jak u starszej siostry. Najmłodsza (23-letnia) siostra została objęta programem profilaktycznych badań w poradni genetycznej.

Omówienie: Mutacje w genie *BRCA1* wiążą się z upośledzeniem funkcji naprawczej komórek. Zmutowane komórki produkują nieprawidłowe białka, które w niewystarczający sposób usuwają uszkodzenia DNA, a ich akumulacja może doprowadzić do rozwoju nowotworu. Przeprowadzenie szybkiej diagnostyki genetycznej u chorych wysokiego ryzyka (obciążonych wywiadem rodzinnym lub nowotworowym, z zachorowaniem na raka piersi w młodym wieku < 50 rż., bądź < 60 rż. z rozpoznaniem raka „potrójnie ujemnego”) i wykrycie mutacji w genie *BRCA1* implikuje dalsze postępowanie terapeutyczne i profilaktyczne.

W literaturze światowej można znaleźć opisy przypadków, gdzie zastosowanie cisplatyny, która uszkadza podwójną nić DNA, w leczeniu neoadjuwantowym raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA1*, wiązało się z uzyskaniem wyższego odsetka całkowitych odpowiedzi patologicznych w porównaniu z innymi schematami chemioterapii. Dlatego też zdecydowaliśmy się na leczenie cisplatyną u naszej chorej, u której wcześniejsza chemioterapia nie przyniosła zamierzonego efektu.

Komentarz Eksperta

Nie nadesłano

07

Zmiany płucach u chorego na raka jądra nie zawsze mają charakter przerzutów

Agata Adamczuk¹, Paweł Nurzyński^{1, 2}, Andrzej Deptała^{1, 2}

¹Klinika Onkologii i Hematologii, CSK MSW, Warszawa, Polska

²Zakład Profilaktyki Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Wstęp: W pracy przedstawiono przypadek pacjenta z rozsianym rakiem jądra z jednoczesnym czynnym zakażeniem gruźlicą leczonego chemioterapią i terapią przeciwpłaskową

Opis przypadku: 37-letni pacjent trafił do poradni urologicznej CSK MSW z ogromnym guzem jądra. W Klinice Urologii został zakwalifikowany do lewostronnej orchidektomii wykonanej w dniu 3.11.2015 roku. W badaniu histopatologicznym stwierdzono guz o wymiarze 14 cm, mikroskopowo: *tumor germinalis mixtus testis sinistae* (pT3) — *carcinoma embryonale*, *yolk sac tumor* i *seminoma*. W wykonanej

tomografii komputerowej klatki piersiowej opisano liczne zmiany ogniskowe o morfologii meta oraz grubościenne jamy w obu płucach, dodatkowo w jamie brzusznej powiększone, tworzące pakiety węzły chłonne okołoortalne i okołokawalne. Obraz w pierwszej kolejności przemawiał za zmianami w przebiegu gruźlicy, do różnicowania ze zmianami przerzutowymi drogą naczyń chłonnych. W wykonanej bronchoskopii nie stwierdzono bezpośrednio cech rozrostu npl, i cech zakażenia swoistego. W preparacie bezpośrednim nie stwierdzono obecności prątków kwasoopornych. Posiew popłuczyn oskrzelowych pozostawał w opracowaniu. Pacjent podawał kontakt z gruźlicą przed kilkoma laty — chora matka.

Przy przyjęciu do Kliniki Onkologii w grudniu 2015 roku chory w stanie sprawności 1 wg WHO, nieco osłabiony. Zgłaszał dolegliwości bólowe lędźwiowego odcinka kręgosłupa, kaszel z odkaszuszaniem jasnej płwociny, duszność wysiłkową oraz utratę masy ciała. W badaniach laboratoryjnych zwracała uwagę znacznie podwyższona wartość markerów nowotworowych: HCG+ frakcja β , AFP oraz LDH. Ze względu na stadium zaawansowania III B oraz pośrednią kategorię rokowniczą zdecydowano o podaniu 4 kursów chemioterapii wg schematu BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna). Chory otrzymał dwie części pierwszego kursu leczenia. Po otrzymaniu wyniku badania bakteriologicznego popłuczyn oskrzelowych, w których wyhodowano *Mycobacterium tuberculosis complex*, chorego skierowano do Mazowieckiego Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy (MCGiChP) w Otwocku. Wdrożono pięciolekowe leczenie przeciwprątkowe: izoniazyd, ryfampicynę, pyrazynamid, etambutol oraz streptomycynę. Po zastosowanym leczeniu uzyskano znaczną poprawę stanu ogólnego pacjenta. W kontrolnym badaniu bezpośrednim płwociny nie stwierdzono obecności prątków kwasoopornych.

W styczniu 2016 roku chory został ponownie przyjęty do Kliniki Onkologii. W badaniach laboratoryjnych znaczne obniżenie wartości markerów nowotworowych. Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia włóknienia płuc zdecydowano o odstawieniu bleomycyny i kontynuowaniu leczenia wg schematu EP. Zastosowano G-CSF w profilaktyce pierwotnej gorączki neutropenicznej. Chory nadal pozostawał pod opieką MCGiChP, w lutym 2016 roku odstawiono streptomycynę. Po otrzymaniu trzech ujemnych wyników rozmazów płwociny w kierunku prątków kwasoopornych oraz uzyskaniu regresji zmian płucnych w obrazie radiologicznym zdecydowano o dalszej opiece ambulatoryjnej.

Pacjent otrzymał łącznie 3 kursy chemioterapii wg schematu EP oraz 1 kurs chemioterapii BEP z dobrą tolerancją leczenia. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych uzyskano normalizację wartości LDH, AFP, znaczne zmniejszenie wartości β -HCG. W badaniach laboratoryjnych z marca 2016 roku nadal utrzymywała się podwyższona wartość β -HCG. W TK pojawił się lity guzek w płucu prawym. Chorego zakwalifikowano do zabiegu limfadenektomii zaotrzewnowej (RPLND) oraz splenektomii (wykonanej w dniu 25.05.16) — histopat. masy martwicze oraz resztkowe utkanie raka embrionalnego. W kolejnym badaniu TK stwierdzono pojawienie się nowych zmian guzkowych w płucach.

Omówienie: Przypadek tego pacjenta stanowi duże wyzwanie dla multidyscyplinarnych zespołów klinicznych. Poważnym dylematem klinicznym jest jednoczesna terapia przeciwnowotworowa i przeciwprątkowa oraz wpływ interakcji lekowych na skuteczność obu terapii.

Komentarz Eksperta

Kazimierz Drosik¹, Jarosław Woron²

¹Oddział Onkologii Klinicznej w Opolskim Centrum Onkologii, Opole, Polska

²Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii UJ CM w Krakowie, Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków, Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia, Kraków, Polska

Przedstawiony w pracy przypadek 37-letniego pacjenta z mieszanym embrionalnym rakiem jądra i zmianami w płucach o niejasnym charakterze stworzył lekarzom poważne problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Na podstawie badań bakteriologicznych, radiologicznych i wywiadu epidemiologicznego rozpoznano współistniejącą gruźlicę płuc. Przypadek pokazuje, jak ważne jest wyjaśnienie zmian w różnych narządach, które przecież nie zawsze muszą być związane z chorobą nowotworową.

Drugim poważnym problemem było ustalenie, w jaki sposób leczyć chorego na dwie poważne choroby. Po pierwszym cyklu leczenia BEP to leczenie przerwano i zastosowano 5-lekową terapię gruźlicy. Po ok. miesięcznej przerwie wrócono do leczenia EP (odstawiono bleomycynę). Takie, sekwencyjne postępowanie wynikało z obawy o interakcję pomiędzy stosowanymi lekami. Ze wzrostem liczby leków poważnie wzrasta ryzyko istotnych interakcji. W omawianej sytuacji okazuje się jednak, że izoniazyd, pyrazynamid i etambutol nie wchodzi w interakcję z terapią BEP. Natomiast ryfampicyna będąca induktorem CYP3A4 obniża stężenie etopozydu oraz może nasilać nefrotoksyczne działanie cisplatyny. Synergizm w zakresie nefrotoksyczności dotyczy też streptomycyny. Te leki, które wpływają na funkcję nerek, powodują wzrost stężenia bleomycyny i nasilają jej toksyczne działanie na płuca. O tym należy zawsze pamiętać stosując schemat BEP.

08

Mnogie guzy brunatne a zmiany przerzutowe w kośćcu

Konrad Tałasiewicz, Beata Jagielska, Aleksandra Czachowska, Anna Skrzypczyk-Ostaszewicz

Klinika Diagnostyki Onkologicznej i Kardioonkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

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.

Opis przypadku: 65-letni chory został przyjęty do Kliniki w trybie nagłym w celu diagnostyki i leczenia rozsianych zmian o charakterze przerzutowym w kośćcu o nieznanym punkcie wyjścia. Wcześniej przed przyjęciem choremu udzielono pomocy doraźnej na ostrym dyżurze szpitala ortopedycznego w rejonie z powodu silnego bólu ramienia prawego, który wystąpił podczas wsiadania do samochodu.

W badaniach dodatkowych stwierdzono złamanie patologiczne końca bliższego kości ramiennej prawej. Założono miękki opatrunek Desaulta oraz skierowano pacjenta na konsultację onkologiczną w trybie pilnym. Około 3 lata przed w/w incydentem pacjent hospitalizowany był kilkakrotnie z powodu zerwanych przyczepów dużych grup mięśniowych, przeżył epizod OZW, zabieg CABG. W trakcie zabiegów kardiologicznych w tym koronarografii z podaniem kontrastu rozpoznano przewlekłą niewydolność nerek.

Przy przyjęciu pacjent leżący, w stopniu sprawności 4 (ECOG 4), asteniczny, adynamiczny, osłabiony z obniżonym nastrojem. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono podwyższonych markerów nowotworowych, uwagę zwracał podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej 1069 IU/ml, cechy niewydolności nerek z kreatyniną 3,09 mg/dl, a także niedokrwistość normocytarna. W wykonanym badaniu scyntygraficznym kośćca uwidoczniło się bardzo liczne ogniska patologicznego gromadzenia znacznika. W wykonanych badaniach radiologicznych obrazowano bardzo liczne zmiany osteolityczne zagrażające złamaniem w kości udowej lewej, prawej, destrukcję kręgu C7, oraz liczne zmiany w pozostałych częściach kręgosłupa opisywane jako zmiany o charakterze przerzutowym. W trakcie diagnostyki różnicowej wykonano badania w kierunku szpiczaka mnogiego, w tym biopsję szpiku z trepanobiopsją nie potwierdzając rozrostu plazmacytowego. W wykonanym badaniu TK kłp, jamy brzusznej i miednicy mniejszej wykazano obecność niejednorodnego guza w śródpiersiu górnym o wymiarach 45 × 43 mm przemieszczającego prawy płat tarczycy i tchawicę. Na podstawie biopsji cienkoigłowej przeprowadzonej pod kontrolą USG uzyskano rozpoznanie zmiany łagodnej tarczycy. Celem dokładnej lokalizacji zmiany i oceny morfologicznej wykonano EUS – stwierdzono dobrze odgraniczony guz o średnicy 55 × 25 mm o wyraźnie niejednorodnej echostrukturze. Na podstawie badania cytologicznego rozpoznano: „*cellulae carcinomatose* – obraz cytologiczny najpewniej odpowiada *carcinoma folliculare glandulae thyroidea*”. Po wykonaniu dodatkowych barwień immunohistochemicznych stwierdzono, iż komórki mogą odpowiadać zmianie wywodzącej się z tarczycy: gruczolak pęcherzykowy/rak/tarczyca ektopiczna. Z uwagi jednak na niejasny charakter rozpoznania przed rozpoczęciem leczenia zdecydowano o ponownej konsultacji preparatów, gdzie w toku przeprowadzonej diagnostyki wykazano obecność komórek o morfologii przypominającej komórki przytarczyc. Wobec powyższego celem wykluczenia mnogich guzów brunatnych w przebiegu dystrofii przytarczycowej kości wykonano oznaczenie parathormonu, uzyskując znacznie podwyższony wynik (1359 pg/ml). Chory został zakwalifikowany do zabiegu operacyjnego podczas którego usunięto zmianę o śr. 6 cm w całości. Po zabiegu przejściowo obserwowano „zespół głodnych kości”, podczas którego suplementowano wapń (doustnie i dożylnie) oraz witaminę D3. Pacjent zrezygnował z opieki hospicjum domowego pod opieką którego przebywał. Obecnie po kilku latach wrócił do pracy i pełnej sprawności.

Omówienie: Pierwotna nadczynność przytarczyc, czyli stan wzmożonego wydzielania PTH przebiegający z hiperkalcemią (najczęściej w przebiegu pojedynczego gruczolaka), może być przyczyną zmian wtórnych w kośćcu, które w przypadku wystąpienia tzw. guzów brunatnych mogą przypominać ogniska o charakterze przerzutowym. Nadczynność przytarczyc często przebiega pod maską nefrologiczną, reumatologiczną, gastroenterologiczną, endokrynologiczną, kardiologiczną, hematologiczną. Pomimo iż guzy brunatne uznawane są za rzadkie powikłanie przewlekłej hiperkalcemii, w piśmiennictwie dostępnych jest wiele opracowań dotyczących błędnego traktowania ich jako zmiany przerzutowe, co nieraz prowadziło do włączenia niepotrzebnego leczenia onkologicznego czy wręcz amputacji kończyn.

Komentarz Eksperta

Kazimierz Drosik

Oddział Onkologii Klinicznej w Opolskim Centrum Onkologii, Opole, Polska

Omawiana praca pokazuje, jak racjonalne zastosowanie nowoczesnych badań diagnostycznych w istotny sposób wpływa na ustalenie właściwego rozpoznania a przez to może mieć decydujący wpływ na losy chorego. Dostępność technik diagnostycznych powinna spowodować zdecydowane zmniejszenie liczby przypadków tzw. przerzutów z nieujawnionego ogniska pierwotnego. Omawiana praca pokazuje, że różne zmiany patologiczne, imitujące przerzuty nowotworowe, mogą okazać się w procesie prawidłowej diagnostyki tylko zmianami łagodnymi związanymi z nienowotworową chorobą.

09

Cechy paraneoplastycznego zespołu Cushinga u chorej na drobnokomórkowego raka płuca

Anna Zadrozna, Sylwia Dębska-Szmich, Urszula Czernek, Magdalena Krakowska, Agnieszka Zięba, Monika Ryś-Bednarska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi, Łódź, Polska

Wstęp: Zespoły paraneoplastyczne występują u około 10% chorych na nowotwory. Zespół Cushinga (ZC) związany z ektopowym wydzielaniem ACTH stanowi 5–10% przypadków ZC, z czego połowa towarzyszy drobnokomórkowemu rakowi płuca (SCLC) lub guzom neuroendokrynnym oskrzela. Ogółem, paraneoplastyczny ZC występuje u 1–5% chorych na SCLC.

Opis przypadku: W styczniu 2016 roku do Kliniki Chemioterapii Nowotworów UM w Łodzi przyjęto 58-letnią chorą na SCLC w IV stopniu zaawansowania. Dolegliwości związane z chorobą rozpoczęły się w październiku 2015 roku. Pacjentka nie poddała się jednak diagnostyce. W listopadzie 2015 roku chorą hospitalizowano na oddziale internistycznym z powodu pogorszenia tolerancji wysiłku i narastających obrzęków kończyn dolnych. Rozpoznano cukrzycę typu 2. Włączono insulinoterapię. Poszerzono diagnostykę o TK klatki piersiowej i jamy brzusznej. Uwidocznił się guz płuca prawego, guz okolicy trzustki, przerzut do lewego nadnercza. W grudniu 2015 roku w poradni onkologicznej wykonano biopsję cienkoigłową zmiany w trzustce. Ze względu na niejednoznaczny wynik badania cytologicznego wykonano oligobiopsję. Następnie pacjentka trafiła na szpitalny oddział ratunkowy z powodu pogorszenia stanu sprawności, narastającej

duszności spoczynkowej, zmniejszenia diurezy. W badaniach laboratoryjnych uwidoczniło się znaczną hipokaliemię. Uzyskano również wynik badania histopatologicznego zmiany okolicy trzustki. Rozpoznano niskozróżnicowanego raka drobnokomórkowego (Ki67 — ok. 100%) wywodzącego się najprawdopodobniej z płuca.

W styczniu 2016 r. przy przyjęciu do Kliniki Chemioterapii Nowotworów chora pozostawała w średnim stanie sprawności (PS2), z dusznością spoczynkową, nasilonymi obrzękami kończyn dolnych. Dodatkowo rozpoznano: cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, nadczynność tarczycy, niedomykalność zastawek mitralnej i trójdzielnej, nikotynizm (35 paczkalet).

W badaniu przedmiotowym stwierdzono cushingoidalną sylwetkę ciała, bordowe rozstępy na skórze brzucha, wytrzeszcz gałek ocznych, cechy zespołu żyły głównej górnej, limfadenopatię w okolicy nadobojczykowej lewej, ciastowate obrzęki kończyn dolnych, nad pólami płuca prawego ściszony szmer płucny, brzuch wysklepiony ponad poziom klatki piersiowej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipokaliemię (2,8 mmol/l), limfopenię ($1,09 \times 10^3/\mu\text{l}$). Z powodu podejrzenia paranowotworowego ZC oznaczono stężenie ACTH w surowicy — 173,0 pg/ml (norma 7,9–66,1 pg/ml). W RTG klatki piersiowej uwidoczniło się guzowate zmiany ku przodowi od wnęki płuca prawego o śr. 40 mm i 26 mm, poszerzone prawe górne śródpiersie, powiększoną sylwetkę serca. W USG jamy brzusznej potwierdzono obecność guzowatej zmiany (98 × 54 × 60 mm) w okolicy ogona trzustki, guz lewego nadnercza (86 × 50 mm). Ze względu na nadczynność tarczycy odstąpiono od badania TK.

Włączono suplementację potasu, digoksynę, chlortalidon, furosemid, eplerenon, propranolol. Kontynuowano insulinoterapię.

Ze względu na upośledzenie hemodynamiki przez guz w śródpiersiu oraz współistniejące schorzenia, po uzyskaniu normalizacji kalii, rozpoczęto u chorej leczenie systemowe karboplatiną z etopozydem z intencją podania w przyszłości cispłaty. Podczas 2. kursu chemioterapii u chorej stwierdzono znaczną poprawę stanu ogólnego, ustąpienie obrzęków kończyn dolnych. Zmieniono leczenie na typowe — cispłatiną z etopozydem.

Podczas 4. kursu chemioterapii pacjentka była w dobrym stanie sprawności (PS1), z prawidłową kaliemią, wartościami stężeń ACTH i NSE. W kontrolnym RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej opisano częściową odpowiedź.

Chemioterapię zakończono na 6 kursach z uzyskaniem stabilizacji. Chorą skierowano na konsultację radioterapeutyczną w celu kwalifikacji do elektywnej radioterapii mózgu.

Wnioski: U prezentowanej chorej, u której podejrzewano paranowotworowy ZC, adekwatne leczenie objawowe wraz z aktywnym leczeniem przeciwnowotworowym umożliwiły uzyskanie ustąpienia objawów ZC, istotną poprawę stanu sprawności chorej oraz uzyskanie częściowej odpowiedzi.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 57–66.
2. Potempa M., Jonczyk P., Zalewska-Ziob M. Endokrynologiczne oblicze raka płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11: 121–128.
3. Jeong C., Lee J., Ryu S. i wsp. A Case of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone Syndrome in Small Cell Lung Cancer. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)* 2015; 7: 436–439.
4. Nagy-Mignotte H., Shestaeva O., Vignoud L. i wsp. Prognostic impact of paraneoplastic Cushing's syndrome in small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9: 497–505.

Pytania:

U jakiego odsetka chorych na SCLC występuje paranowotworowy ZC?

Jak rozpoznać paranowotworowy ZC?

Czy wystąpienie paraneoplastycznego ZC u chorych na SCLC pogarsza rokowanie?

Komentarz Eksperta

Nie nadesłano

O10

Chora na drobnokomórkowego raka pęcherza moczowego

Agnieszka Zięba

Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi, Polska

Wstęp: Drobnokomórkowy rak pęcherza moczowego jest niezwykle rzadką jednostką chorobową. Częściej występuje u mężczyzn, u przedstawicieli rasy białej i palaczy, głównie w 6. i 7. dekadzie życia. Najczęściej nowotwór manifestuje się krwimoczem i innymi objawami dyzurycznymi.

Opis przypadku: W styczniu 2016 roku do Kliniki Chemioterapii UM w Szpitalu im. M. Kopernika w Łodzi przyjęto 56-letnią chorą z rozpoznaniem raka neuroendokrynnego miednicy mniejszej. Miesiąc wcześniej pacjentka zgłosiła się do szpitala rejonowego w Kutnie z powodu krwimoczem, krwawienia z dróg rodnych, osłabienia, oligurii oraz dolegliwości bólowych brzucha. W USG miednicy uwidoczniło się masę patologiczną o średnicy 15 cm obejmującą narząd rodny i pęcherz moczowy. Z powodu zanerkowej niewydolności nerek założono prawostronną nefrostomię oraz skierowano chorą do oddziału ginekologicznego. Pobrano wycinki ze zmienionej nowotworowo szyjki macicy, a następnie na oddziale urologii wykonano cystoskopię, uwidaczniając pęcherz wypełniony skrzepami oraz rozpadającą się tkanką nowotworową. Badanie histopatologiczne wykazało nacieki drobnokomórkowego neuroendokrynnego/niezróżnicowanego raka z odczynami immunohistochemicznymi: CKAE1/E3+, CD56+. W RTG klatki piersiowej uwidoczniło się zmiany przerzutowe w płucach. Przy przyjęciu do Kliniki Chemioterapii chora znajdowała się w złym stanie sprawności ogólnej (PS 3), miała silne dolegliwości bólowe miednicy mniejszej, krwawienie z dróg rodnych, masywne obrzęki dolnej połowy ciała oraz zanerkową niewydolność nerek odbarczoną

nefrostomią prawostronną. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęki obejmujące kończyny dolne oraz dolną połowę tułowia, obecność słabo odgraniczonego guza o ograniczonej ruchomości, o średnicy około 15 cm, wystającego ponad spojenie łonowe. Ze względu na niewydolność nerek (stężenie kreatyniny 2 mg/dl) odstąpiono od badania TK, powtórzono RTG klatki piersiowej i USG brzucha i miednicy, potwierdzając obecność guza miednicy mniejszej wywodzącego się z pęcherza moczowego z przerzutami do płuc. Z uwagi na potencjalnie dużą wrażliwość nowotworu na chemioterapię ze względu na upośledzony stan sprawności ogólnej i niewydolność nerek zdecydowano o włączeniu chemioterapii wg programu CAV (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna). Pierwsze podanie powikłane było gorączką neutropeniczną z zapaleniem płuc i małopłytkowością, które leczono zgodnie z zaleceniami. W RTG wykonanym w ramach diagnostyki zapalenia płuc stwierdzono częściową remisję zmian przerzutowych.

W trakcie hospitalizacji obejmującej prawie cały pierwszy cykl chemioterapii odnotowano odpowiedź kliniczną: częściowe ustąpienie obrzęków, normalizację parametrów nerkowych, ustanie krwawienia z dróg rodnych oraz znaczną poprawę stanu sprawności ogólnej (PS1/2). Podczas 2. cyklu chora zgłosiła się bez istotnych dolegliwości i odchyień w wynikach badań laboratoryjnych. Zdecydowano o włączeniu optymalnej chemioterapii wg schematu PE (cisplatyna i etopozyd) wspartej wtórną profilaktyką gorączki neutropenicznej (G-CSF). Po 2. cyklu chemioterapii chora została przyjęta do Kliniki Chemioterapii w trybie dyżurowym z powodu osłabienia, biegunki oraz pogorszenia stanu sprawności ogólnej (PS 3/4). Wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na niedokrwistość, hipokalcemię, hipoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe. W badaniu przedmiotowym obecne były cechy zapalenia płuc. RTG klatki piersiowej potwierdziło zmiany zapalne oraz progresję zmian przerzutowych. Zastosowano antybiotykoterapię, leczenie objawowe oraz przetoczono koncentrat krwinek czerwonych. Pomimo leczenia chora zmarła.

Omówienie: Ze względu na rzadkie występowanie nie ustalono standardów leczenia drobnokomórkowego raka pęcherza moczowego. Podstawą leczenia jest chemioterapia i radioterapia. Chirurgia ma zastosowanie w leczeniu radykalnym. U chorych z rozsianą chorobą nowotworową podstawową rolę odgrywa chemioterapia. Najczęściej stosowanym schematem pierwszej linii jest PE. W ramach 2. linii leczenia zastosowanie mają schemat CAV, topotekan czy winorelbina.

Pytania:

1. Czy zaleca się stosowanie elektywnej radioterapii OUN w drobnokomórkowym raku pęcherza moczowego?
2. Jakie zespoły paranowotworowe mogą poprzedzać lub towarzyszyć drobnokomórkowemu rakowi pęcherza?

Komentarz Eksperta

Nie nadesłano

O11

Wpływ powikłań infekcyjnych na przebieg choroby i terapii u młodego pacjenta z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej

Agnieszka Druzd-Sitek¹, Joanna Romejko-Jarosińska¹, Anna Dąbrowska-Iwanicka¹, Anna Borawska¹, Robert Konecki¹, Ewa Paszkiewicz-Kozik¹, Michał Osowiecki¹, Monika Świerkowska-Czeneszew¹, Barbara Brzeska¹, Elżbieta Wojciechowska-Lampka¹, Joanna Tajer¹, Włodzimierz Osiadacz¹, Jan Walewski¹

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

Wstęp: Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszym typem białaczki rozpoznawanym u dorosłych. Szczyt zachorowań przypada na 6. i 7. dekadę życia (65–75 lat). Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 72 lata. Prezentowany przypadek stanowi kazuistykę przede wszystkim ze względu na młody wiek zachorowania na PBL. Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej w 2008 roku u wówczas 24-letniego mężczyzny poprzedziło występowanie objawów choroby kilka lat wcześniej (głównie limfadenopatia obwodowa ulegająca samoistnej regresji). Po uzupełnieniu diagnostyki o możliwe do oceny w tamtym czasie czynniki prognostyczne (del.11q, ekspresja CD38, ekspresja ZAP-70), ze względu na młody wiek pacjenta i jego dobry stan ogólny oraz brak schorzeń współistniejących, zakwalifikowano chorego do aktywnego leczenia systemowego schematem FC z intencją konsolidacji allo-HCT. W chwili kwalifikacji chorego do leczenia nie znano jeszcze roli przeciwciała anty CD-20 w leczeniu PBL. Badanie CLL8 wykazało m.in., że analogi puryn stosowane łącznie z endoksanem są bardziej skuteczne niż podane w monoterapii, oraz, że dodanie przeciwciała monoklonalnego antyCD20 (rytuksymab) do programu FC (fludarabina, cyklofosfamid) istotnie poprawia odsetek całkowitych remisji w porównaniu do FC-odpowiednio 44,1% vs 21,8%. Dodatkowo wykazano, że u chorych z del 11q czas wolny od progresji (PFS) w ramieniu R-FC jest wyraźnie dłuższy w porównaniu z FC (odpowiednio 43,4. vs 27,3 miesiąca). Ewentualną korzyść kliniczną z dołączenia rytuksymabu do leczenia systemowego odnieśli nie tylko chorzy w leczeniu pierwszej linii (wyniki badania CLL8), ale także pacjenci z nawrotową postacią choroby (badanie REACH). W trakcie przebiegu choroby w opisywanym przypadku, na przestrzeni kilku lat, obserwowano coraz bogatszą prezentację kliniczną choroby, narastającą oporność na leczenie oraz cały wachlarz powikłań infekcyjnych. Do klasycznych objawów PBL, takich jak limfadenopatia, hiperleukocytoza z hiperlimfocytózą czy splenomegalia i hepatomegalia, stopniowo dołączały rekwizyty nowotworu w postaci zakrzepicy czy zmian skórnych. Mimo stosunkowo nowoczesnego leczenia (w kolejnych liniach terapii, poza klasycznymi cytostatykami, zastosowano 2 generacje przeciwciał antyCD-20-rytuksymab i ofatumumab oraz przeciwciała antyCD52-alemtuzumab), praktycznie po każdej linii leczenia obserwowano coraz krótszy czas do progresji choroby oraz narastającą oporność na leczenie ze współistniejącymi powikłaniami infekcyjnymi. Reaktywacja wirusa cytomegalii (wysokie gorączki, obecność licznych kopii wirusa CMV w surowicy krwi i w moczu potwierdzona badaniem PCR) i konieczność leczenia gancyklovirem wymusiły

przerwę w terapii drugiej linii alemtuzumabem w momencie uzyskanie bardzo dobrej częściowej remisji choroby. Rozległy półpasiec ściany klatki piersiowej uniemożliwił prawidłowy rytm podawania ofatumumabu. Chory wymagał hospitalizacji na oddziale chorób zakaźnych. Grzybicza infekcja dróg oddechowych spowodowała konieczność intubacji i leczenia pacjenta w ramach oddziału intensywnej terapii (obustronne zmiany naciekowe w miąższu płuc i płyn w jamach opłucnowych). Sepsa gronkowcowa, stwierdzona bezpośrednio przed zgonem pacjenta, pogłębiła niewydolność nerek i wątroby. Przebyte powikłania infekcyjne świadczą o głębokiej dekompozycji układu odpornościowego zarówno w przebiegu samej choroby, jak i jej leczenia.

Komentarz Eksperta

Nie nadesłano

O12

Polineuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa w trakcie leczenia brentuximabem vendotin 40-letniej chorej z rozpoznaniem nawrotowego chłoniaka Hodgkina

Joanna Romejko-Jarosińska, Joanna Tajer

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

Wstęp: Polineuropatia obwodowa jest częstym powikłaniem leczenia alkaloidami *Vinca rosea* u chorych na nowotwory układu chłonnego. Brentuximab vendotin jest kolejnym, zarejestrowanym lekiem dla chorych na chłoniaki, którego jednym z działań niepożądanych jest uszkodzenie nerwów obwodowych. Brentuximab vendotin jest połączeniem przeciwciała monoklonalnego anty CD30 z aurystatyną E. Mechanizm działania aurystatyny E jest podobny działaniu alkaloidów *Vinca rosea*. Leki te wiążą się do tubuliny (białka składowego mikrotubul), hamując w komórkach polimeryzację tubulin, zaburzają strukturę aparatu mitotycznego, hamują podział komórki i zaburzają działania neuronów obwodowych.

Opis przypadku: Przedstawiono przypadek 40-letniej pacjentki chorej na nawrotowego chłoniaka Hodgkina, u której wystąpiła ciężka polineuropatia obwodowa w trakcie leczenia Brentuximabem vendotin. W październiku 2012 roku u chorej rozpoznano chłoniaka Hodgkina CD30(+) w stopniu zaawansowania IIA (węzły chłonne szyi i śródpiersia). Jako pierwsze leczenie otrzymała 4 kursy programu ABVD i uzupełniającą radioterapię na okolice pierwotnie zajęte. W październiku 2013 w badaniu PET-TK wykryto wznowę w kościach TH11–L3 i węzłach chłonnych jamy brzusznej. Pacjentka została zakwalifikowana do drugiej linii leczenia i chemioterapii mieloablacyjnej z autologicznym przeszczepieniem komórek CD34. Od października 2013 roku leczona 4 kursami programu DHAP, następnie dwukrotnie mobilizowana uzyskała odpowiednią liczbę komórek CD34 do przeszczepu. W lipcu 2014 roku w badaniu PET-TK wykonanym przed przeszczepem stwierdzono progresję chłoniaka w węzłach chłonnych jamy brzusznej i śledzionie. Chorej zaproponowano leczenie brentuximabem vendotin. Przed leczeniem przeprowadzono badanie neurologiczne, które było bez odchyleń od normy. Chora rozpoczęła przyjmowanie leku w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie. Do 8. cyklu leczenia u chorej nie występowały istotne działania niepożądane, w badaniach obrazowych opisywano powolną regresję zmian węzłowych. Przed 9. kursem chora zgłosiła okresowe bóle brzucha, drętwienie dłoni, ale w badaniu neurologicznym stwierdzono jedynie niewielkie zaburzenia czucia w rękach stopnia 1. W kwietniu 2015 roku, w 7 dni po podaniu 9. cyklu nasiliły się dolegliwości — bóle brzucha, zaparcie, pojawiło się znaczne drętwienie dłoni i stóp, osłabienie siły w rękach, zaburzenie chodu, sztywność i bóle mięśni. W badaniu neurologicznym stwierdzono spowolnienie ruchowe chorej, upośledzenie odwodzenia gałek ocznych, osłabienie czucia powierzchniowego w obrębie palców dłoni, na stopach i podudziach, zaburzenie czucia głębokiego, zniesienie czucia wibracji w kończynach dolnych i na tułowie, osłabienie siły mięśniowej obu stóp — polineuropatia czuciowo-ruchowa 3v. Zakończono leczenie brentuximabem. Chora rozpoczęła rehabilitację ruchową i podjęła leczenie neuropatii liponeksinem neuralem i wellafaksinem — w pierwszych miesiącach bez poprawy. Ze względu na konieczność leczenia aktywnej choroby nowotworowej chorej włączono program z bendamustyną, gemzarem i deksametazonem (6 cykli). Uzyskano częściową remisję choroby i w listopadzie 2015 chorej podano chemioterapię mieloablacyjną z przeszczepieniem komórek macierzystych CD34. Obecnie pacjentka jest w obserwacji, bez leczenia chłoniaka Hodgkina. Po roku od wystąpienia pierwszych objawów polineuropatii utrzymuje się polineuropatia czuciowo-ruchowa 2. stopnia, poprawiło się czucie powierzchowne, jest mniejsza sztywność chodu. Nadal wymaga kontynuacji leczenia neurologicznego i rehabilitacji. Brentuximab vendotin jest połączeniem przeciwciała monoklonalnego antyCD30 oraz aurystatyny E, leku hamującego polimeryzację mikrotubul w komórkach, w tym w obrębie neuronów.

Omówienie: Prawie połowa chorych leczonych brentuximabem doświadcza różnego stopnia polineuropatii czuciowej, a u około 10% chorych stwierdza się polineuropatię ruchową. Mediana czasu do pojawienia się pierwszych objawów polineuropatii każdego stopnia wynosi 13 tygodni (4 cykle leczenia), kolejne cykle mogą nasilać stopień neuropatii. Po zmniejszeniu dawki lub opóźnieniu leczenia u większości chorych dochodzi do ustąpienia objawów neurologicznych. Ważnym elementem leczenia brentuximabem jest badanie neurologiczne przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, aby jak najwcześniej zapobiec rozwinięciu się objawów uszkodzenia neuronów obwodowych. U przedstawionej chorej pierwsze objawy neuropatii rozwinęły się w 25. tygodniu leczenia, a kolejna dawka nasiliła stopień uszkodzenia neuronów ze stopnia 1. do 3. Mimo rehabilitacji oraz leczenia polineuropatii u chorej proces wycofywania się objawów neurologicznych przebiega bardzo powoli.

Komentarz Eksperta

Nie nadesłano

P1

Transformacja gruczolaka neuroendokrynnego ucha środkowego w raka neuroendokrynnego

Katarzyna Soter^{1, 2}, Marcin Ekiert^{1, 2}, Aleksandra Łacko^{1, 2}

¹Katedra Onkologii — Zakład Leczenia Systemowego Nowotworów Litych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Oddział Onkologii Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu

Wstęp: Nowotwory ucha środkowego o cechach neuroendokrynnych i ich transformacja w postać złośliwą występują bardzo rzadko. Podstawową metodą terapii jest leczenie operacyjne. Brak jest standardów postępowania w przypadku choroby zaawansowanej. W takiej sytuacji niezbędne jest podejście wielodyscyplinarne.

Opis przypadku: 36-letni pacjent trafił w marcu 2015 roku na Oddział Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego we Wrocławiu z powodu nawrotu nowotworu lewego ucha środkowego. Chory przebył w lipcu 2007 roku usunięcie gruczolaka neuroendokrynnego lewego ucha środkowego (*Middle ear adenoma, neuroendocrine adenoma*; Ki67 5–10%, *chromogranina* (+)). Chorobę rozpoznano w trakcie diagnostyki niedosłuchu trwającego od kilku miesięcy.

W listopadzie 2013 roku przeprowadzono radykalną resekcję wznowy z ucha środkowego i wyrostka sutkowatego po stronie lewej. W badaniu histopatologicznym stwierdzono ponownie utkanie gruczolaka neuroendokrynnego z Ki67 20–25%.

W sierpniu 2014 roku pacjent przebył zabieg nieradykalnej resekcji kolejnej wznowy. Badanie histopatologiczne wykazało ponownie utkanie gruczolaka neuroendokrynnego oraz nacieki npl okolicy nerwu twarzowego; Ki67 14%.

W lutym 2015 roku wystąpiło nagłe podwójne widzenie z pogorszeniem ostrości wzroku, zaburzeniami przełykania, mowy i równowagi. W MRI głowy i szyi (ryc. 1) stwierdzono guz o wymiarach 7 × 4 cm szerzący się po stronie lewej wzdłuż żyły szyjnej wewnętrznej z podejrzeniem jej nacieku, wewnątrzczaszkowo w okolicy kąta mostowo-mózdzkowego i podstawy czaszki oraz zewnątrzczaszkowo do poziomu kręgu C2. Obraz kliniczny wskazywał na znaczną dynamikę choroby.

W marcu 2015 roku przeprowadzono lewostronną kraniotomię podpotyliczną z częściowym usunięciem guza. W badaniu histopatologicznym z oceną poprzednich preparatów stwierdzono raka neuroendokrynnego jako ciągłość zmian opisywanych wcześniej (*Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma*, Ki67 70%, *chromogranina A* (+)). Po zabiegu objawy uległy zmniejszeniu.

Od marca do lipca 2016 roku pacjentowi podano 6 kursów PE (cisplatyna, etopozyd) z bardzo dobrą tolerancją. W trakcie leczenia obserwowano poprawę widzenia i mowy. Całkowicie ustąpiły zaburzenia równowagi i przełykania. W badaniach laboratoryjnych nie wykazano istotnych odchyleń, a stężenie chromograniny A było prawidłowe. W kontrolnych badaniach MRI po 6 kursach zobrazowano częściową regresję choroby. W sierpniu i wrześniu 2015 roku przeprowadzono radioterapię techniką V-MAT fotonami 6MeV na obszar pierwotnie zajęty 50,4 Gy i guz resztkowy 66 Gy. Podczas ostatniej kontroli w kwietniu 2016 roku w badaniu MRI (ryc. 2) wykazano resztkowe zmiany okolicy lewego kąta mózgowo-mózdzkowego do 0,5 cm; klinicznie ustąpienie wcześniej zgłaszanych objawów.

Omówienie: Nowotwory ucha występują bardzo rzadko. Średni wiek zachorowania na gruczolaka neuroendokrynnego ucha środkowego wynosi 37 lat. Równie często chorują kobiety i mężczyźni. Nie wykazano jego związku ze stanem zapalnym czy perlakiem. Średnia wielkość guza wynosi 1 cm, a pierwszym objawem jest zwykle niedosłuch. Przed rozpoznaniem objawy występują zwykle 18 miesięcy. Choroba należy do dobrze rokujących, choć u 20% chorych dochodzi do nawrotu po nieradykalnym zabiegu. Bardzo rzadko opisywano transformację w postać złośliwą. Do kazuistyki zalicza się przypadki wykazujące czynność hormonalną (peptydy trzustkowe, glukagon, serotoninina). Raki neuroendokrynnego mają zdolność naciekania miejscowego, rzadko dochodzi do przerzutowania — zwykle do ipsilateralnej przysznicy, węzłów chłonnych, wątroby.



W 2013 wg Krajowego Rejestru Nowotworów zarejestrowano w Polsce zaledwie 114 nowotworów złośliwych łącznie jamy nosowej i ucha. W literaturze dane ograniczają się do opisów przypadków oraz niewielkich analiz retrospektywnych. Z powodu rzadkości występowania nie opracowano optymalnego sposobu postępowania. Podejmowane są próby chemioterapii zawierające sole platyny i etopozyd stosowane w rakach neuroendokrynnych innych lokalizacji.

Opisany przypadek stanowi przykład skutecznego leczenia skojarzonego rzadkiego nowotworu neuroendokrynnego ucha. Uwagę zwraca stopniowy wzrost agresywności choroby w kolejnych nawrotach (Ki67 wzrosło z 10% do 70%) świadczący o stopniowej transformacji do postaci złośliwej pierwotnie łagodnego nowotworu. Niezbędne jest wielodyscyplinarne leczenie tego nieczęstego nowotworu.

Piśmiennictwo

1. Martinez Subias J.J., El Uali M., del Rey F.J., del Valle M. Middle ear neuroendocrine carcinoma. Acta Otorrinolaringol. Esp. 2014; 65: 214–216. doi: 10.1016/j.otorri.2012.12.002.
2. Xu B., Chetty R., Perez-Ordoñez B. Neuroendocrine neoplasms of the head and neck: some suggestions for the new WHO classification of head and neck tumors. Head Neck Pathol. 2014; 8: 24–32. doi: 10.1007/s12105-014-0531-y.
3. Torske K.R., Thompson L.D. Adenoma versus carcinoid tumor of the middle ear: a study of 48 cases and review of the literature. Mod. Pathol. 2002; 15: 543–555.

Komentarz Eksperta

Andrzej Kawecki

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

Nowotwory neuroendokrynnego ucha środkowego występują niezwykle rzadko i choćby z tego względu przedstawiana praca jest wartościowa. Kazuistyczny charakter choroby przekłada się na brak standardów terapeutycznych i w tej sytuacji wybór leczenia musi opierać się na danych dotyczących podobnych nowotworów w innych lokalizacjach. W przedstawionym przypadku wątpliwości mogą dotyczyć czasu zastosowania leczenia uzupełniającego chirurgię. W ocenie materiału operacyjnego z trzech kolejno wykonanych zabiegów w latach 2007–2014 rozpoznawano gruczolaka neuroendokrynnego, za każdym razem charakteryzującego się znaczącą aktywnością proliferacyjną (Ki67 od 5–10% do 25%). Odnosząc się do nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego można stwierdzić, że Ki67 > 20% jest kryterium odpowiadającym już rakowi o wysokiej złośliwości. Pomimo to, chory pozostawał w obserwacji, niezależnie od dodatkowego czynnika, jakim był makroskopowy brak radykalizmu resekcji (R2) w trzecim zabiegu operacyjnym. Ograniczenie się w tej sytuacji wyłącznie do obserwacji jest niezrozumiałe, ponieważ progresja nowotworu była nieunikniona i rzeczywiście w krótkim czasie do niej doszło. Czwarty zabieg operacyjny polegał na częściowej resekcji guza (R2), a badanie histopatologiczne wykazało progresję złośliwości nowotworu z bardzo wysokim indeksem Ki67 (70%). Zastosowana metoda dalszego leczenia nie budzi wątpliwości. Zwykle w przypadku nowotworów neuroendokrynnych w pierwszym rzucie podawana jest chemioterapia złożona z pochodnych platyny i etopozydu. Pomimo braku wiarygodnych dowodów odnośnie skuteczności radioterapii wiązkami zewnętrznymi, zastosowanie napromieniania w przypadku lokalizacji guza w okolicy piramidy kości skroniowej i podstawy czaszki bez wątpienia jest uzasadnione. Doraźny efekt terapeutyczny jest korzystny, tym niemniej chory musi pozostawać w dalszej, ścisłej obserwacji.

P2

Metachroniczny nowotwór piersi: rak przewodowy i pierwotny kostniakomięsak drugiej piersi

Michał Kunkiel, Agnieszka Jagiełło-Grusfeld, Zbigniew Mentrak, Zbigniew Nowecki

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

Wstęp: Pozaszkieletowe kostniakomięsaki są bardzo rzadkimi guzami stanowiącymi mniej niż 1 % wszystkich mięsaków. Główną lokalizacją kostniakomięsaków w tkankach miękkich jest udo. Pierwotne zmiany w piersi są ekstremalnie rzadkie. Mała liczba opisów w literaturze światowej oraz wynikający z tego brak wytycznych postępowania skłoniły nas do przedstawienia przypadku chorej leczonej w naszej Klinice.

Opis przypadku: 55-letnia chora obciążona obustronnym, głębokim niedosłuchem, wielokrotnie operowana z powodu perłaków ucha wewnętrznego zgłosiła się w maju 2011 z rozpoznaniem raka piersi lewej. Wykonano tumorektomię z procedurą węzła wartowniczego. W ostatecznym rozpoznaniu histopatologicznym: rak NST G2, pT1bN0(sn), ER 90% PgR 100% HER2(–) Ki67 10% (podtyp luminalny A). U pacjentki zastosowano radioterapię uzupełniającą, włączono hormonoterapię tamksofenem. Chora pozostawała w obserwacji do kwietnia 2015 kiedy to zgłosiła się z powodu guza w piersi prawej wielkości około 15 cm (według słów chorej zmianę cechowała bardzo duża dynamika wzrostu). W ocenie histopatologicznej materiału z biopsji guza: utkanie złośliwego nowotworu mezenchymalnego z wytwarzaniem osteoidu, mikroskopowo-osteosarcoma. Ze względu na dużą dynamikę wzrostu guza w krótkim czasie zdecydowano o rozpoczęciu leczenia systemowego. Zastosowano chemioterapię indukcyjną według schematu AP3 (cisplatyna 30 mg/m² oraz doksorubicyna 20 mg/m² przez 3 dni) — podano 3 kursy uzyskując częściową remisję. 16 września 2015 roku wykonano mastektomię radykalną, zmodyfikowaną prawostronną. W makroskopowej ocenie — guz 10 × 10 × 11 cm z cechami martwicy (> 50%) po leczeniu, węzły chłonne (15) bez utkania nowotworu. W weryfikacji mikroskopowej: kostniakomięsak z licznymi komórkami blastycznymi, z tworzeniem osteoidu, z ogniskowym utkaniem chrzęstniakomięsaka. Pacjentka

otrzymała pooperacyjnie 2 cykle AP3. W grudniu 2015 roku zakwalifikowana do radioterapii na ścianę klatki piersiowej (ze względu na duży rozmiar guza oraz mały margines chirurgiczny ok. 0,1 cm od strony powięzi). W grudniu w trakcie planowania radioterapii w obrazie TK klatki piersiowej rozpoznano przerzuty do płuc. Rozpoczęto paliatywną chemioterapię gemcytabiną 1000 mg/m² D1, D8 oraz docetakselem 60 mg/m² D8 w osłonie peg-GCSF. Chora otrzymała 2 cykle leczenia, nie uzyskano odpowiedzi na terapię. Pacjentka zmarła z objawami niewydolności oddechowej w marcu 2016 roku.

Omówienie: Opisany powyżej przypadek jest przykładem agresywnie przebiegającego kostniakomięsaka piersi. Ustalenie wskaźnika zapadalności dla tego nowotworu jest trudne — szacuje się, że stanowią one mniej niż 0,1% wszystkich pierwotnych guzów piersi. Chorzy z podtypem osteoblastycznym, jak w opisywanym przypadku, mają gorsze rokowanie niż w postaci fibroblastycznej. Wielkość guza jest najistotniejszym czynnikiem wpływającym na przeżycie zaś najczęstszym miejscem przerzutowania jest rozsiew krwio pochodny do płuc (80% przypadków). Dotychczas rola pooperacyjnej chemioterapii i radioterapii w leczeniu kostniakomięsaków piersi nie została ustalona. Rzadkość występowania powyższej jednostki chorobowej powinna skłaniać do prowadzenia dalszych badań oraz raportowania kolejnych przypadków w celu stworzenia optymalnego schematu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

Komentarz Eksperta

Barbara Radecka

Oddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii, Opole, Polska

Pierwotne kostniakomięsaki piersi występują niezwykle rzadko, co powoduje, że trudno dokładnie ocenić zapadalność na ten nowotwór. Prawdopodobnie stanowi on mniej niż 0,1% wszystkich pierwotnych nowotworów piersi. Pierwszy opis przypadku pierwotnego nowotworu piersi zawierającego tkankę kostną i chrzęstną pochodzi z 1700 roku (Bonet). W diagnostyce różnicowej należy wykluczyć wtórne zajęcie gruczołu piersiowego przez guz rozwijający się pierwotnie w kości. W kostniakomięsakach rozwijających się pierwotnie w gruczole piersiowym (podobnie jak w przypadku innych pierwotnych pozakostnych lokalizacji) nie stwierdza się bezpośredniego połączenia guza i tkanki kostnej. Obraz mammograficzny pierwotnego kostniakomięsaka piersi często nie wskazuje na nowotwór złośliwy, obserwuje się zwykle dobrze ograniczone ognisko o wzmożonej gęstości z towarzyszącymi ogniskowymi lub rozsianymi makrozwapnieniami. Chorobę charakteryzuje agresywny przebieg, szybki wzrost guza pierwotnego, wysoka skłonność do nawrotów i rozsiewu.

Rzadkość występowania tego nowotworu skutkuje brakiem standardów postępowania. W przypadku miejscowego zaawansowania optymalne wydaje się leczenie operacyjne z zachowaniem marginesu. Kompletna resekcja pachowych węzłów chłonnych nie jest uzasadniona, rzadko bowiem są one miejscem przerzutów (rozsiew zwykle ma charakter krwio pochodny i najczęściej dotyczy płuc). W stadiach uogólnienia stosuje się chemioterapię opartą, podobnie jak w przypadku pierwotnych guzów kości, o antracykliny, ifosfamid czy cisplatynę, a wrażliwość na leczenie systemowe jest ograniczona.

Prezentowano dobrze udokumentowany przypadek kliniczny z dwukrotną oceną histopatologiczną i typowym dla tego rzadkiego nowotworu przebiegiem. Opisy takich przypadków mają znaczną wartość edukacyjną, służą dzieleniu się wiedzą nt. bardzo rzadkich sytuacji klinicznych, których nie obserwujemy na co dzień. Niejednokrotnie są to przypadki na granicy prawdopodobieństwa. W medycynie jednak, nawet w typowych jednostkach nozologicznych, praktycznie nie ma rzeczy niemożliwych.

P3

Ostra białaczka powikłaniem leczenia nowotworu neuroendokrynnego płuca

Agata Adamczuk¹, Paweł Nurzyński^{1, 2}, Andrzej Deptała^{1, 2}

¹Klinika Onkologii i Hematologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, Warszawa, Polska

²Zakład Profilaktyki Onkologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

Wstęp: W pracy przedstawiono przypadek chorego, u którego leczenie nowotworu neuroendokrynnego płuca było powikłane ostrą białaczką.

Opis przypadku: U 51-letniego pacjenta w październiku 2004 roku w Klinice Urologii CMKP w Warszawie wykonano rozdzielanie nerki podkowiastej z radykalną nefrektomią lewostronną z powodu guza nerki (*Carcinoma papillare renis sinistrae pT1*), a następnie w sierpniu 2010 roku częściową resekcję nerki prawej z powodu wznowy choroby. W wykonanej we wrześniu 2010 roku tomografii komputerowej opisano zmiany w płucach podejrzane o przerzutowe. Jednakże w badaniu histopatologicznym usuniętego w obrębie języčka guza wykryto *Carcinoid atypicum pulmonis sinistri* pT4N0R1V0. Po konsultacji patomorfologicznej uznano, że całość obrazu przemawia za współwystąpieniem drugiego pierwotnego nowotworu narządowego. Biorąc pod uwagę stan ogólny, powolny przebieg choroby, pacjenta nie zakwalifikowano do leczenia onkologicznego. W SRS z lipca 2011 roku pojawiły się nowe zmiany meta w krezce, przestrzeni zaotrzewnowej, wątrobie oraz w węzłach chłonnych jamy brzusznej. Z związku z powyższym w sierpniu 2011 roku w Klinice Onkologii i Hematologii CSK MSWiA rozpoczęto leczenie „zimnymi” analogami somatostatyny (SST) podawanymi co 28 dni. Z powodu dalszej progresji choroby, zakwalifikowano chorego do leczenia „gorącymi” analogami somatostatynowymi (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*). Pacjent otrzymał łącznie 4 dawki terapii chlorkiem itru (Y90) po 3,7 GBq w okresie od grudnia 2012 do maja 2013 roku oraz piątą dawkę uzupełniającą w maju 2014 roku. Leczenie przerwano z powodu wystąpienia objawów niewydolności nerek. Kontynuowano leczenie „zimnymi” analogami SST.

Podczas 52. podania SST w badaniach laboratoryjnych stwierdzono: małopłytkowość IV°, niedokrwistość III°, neutropenię II° wg WHO, pogorszenie czynności nerek oraz 37% komórek blastycznych w rozmazie mikroskopowym krwi obwodowej. Rozpoznano ostrą białaczkę, w celu uściślenia podtypu wykonano trepanobiopsję szpiku, gdzie nie stwierdzono przerzutów raka, a immunofenotyp komórek

wymagał różnicowania pomiędzy DLBCL, NOS, GCB-like, a chłoniakiem/białaczką limfoblastyczną z komórek B. Takie rozpoznanie nie korespondowało z całokształtem obrazu klinicznego i dlatego w styczniu 2016 roku wykonano badanie cytometrii przepływowej z krwi obwodowej, na podstawie którego rozpoznano ostatecznie: *Mixed Phenotype Acute leukemia NOS (Acute Lymphoblastic Leukemia > Acute Myeloid Leukemia)*. W badaniu cytogenetycznym wykryto kariotyp złożony. Z uwagi na zły stan ogólny i choroby współistniejące, chorego zdyskwalifikowano z dalszego leczenia hematologicznego. Pacjent zmarł w marcu 2016 roku.

Omówienie: Leczenie nowotworów neuroendokrynnych jest uzależnione od stopnia zróżnicowania, zaawansowania choroby, objawów hormonalnych oraz stanu ogólnego chorego. Podstawową rolę w leczeniu nowotworów zaawansowanych i nieresekcyjnych dobrze zróżnicowanych odgrywają analogi SST, których działanie polega głównie na zmniejszaniu wydzielania hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolowaniu objawów oraz hamowaniu progresji choroby. Leczenie to jest na ogół dobrze tolerowane przez chorych oraz niesie za sobą występowanie małej liczby działań niepożądanych. Do najczęstszych z nich należą: ból brzucha, biegunka, zaparcia, nudności, hiper/hipoglikemia, kamica żółciowa, ból głowy. W literaturze brak jest jednoznacznych informacji dotyczących toksycznego wpływu na szpik. Leczenie radioizotopowe jest natomiast zalecane u chorych z silną ekspresją receptora SST. Jest to bardzo skuteczna forma leczenia, częściową remisję uzyskano u około 10–40% chorych. Wiąże się jednak z poważniejszymi działaniami niepożądanymi. Jednym z nich jest supresja szpiku mogąca wystąpić w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu. W niektórych przypadkach może mieć charakter utrwalony i powodować zespół mielodysplastyczny.

Komentarz Eksperta

Dariusz Kowalski

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

51-letni chory z rozpoznaniem rakiem brodawkowatym nerki lewej po nefrektomii lewostronnej w październiku 2004 i częściowej resekcji nerki prawej z powodu wznowy w sierpniu 2010. We wrześniu 2010 wykonano badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej uwidoczniając zmiany w płucach (czyli liczne) podejrzane o charakter przerzutowy (cytat). Jak wynika z opisu przypadku, usunięto języczek płata górnego lewego (ze względu na skośny przebieg szczeliny i położenia wcięcia sercowego przednio-dolny odcinek płata górnego lewego płuca wydłuża się w cienką wypustkę bardzo zmiennej wielkości, tzw. języczek). Nie jest znana przyczyna nie wykonania lobektomii z lymfadenektomią co jest rekomendowaną operacją w przypadku nowotworów płuca w tym również rakowiaków. Ustalono rozpoznanie rakowiaka atypowego płuca lewego w stopniu zaawansowania patologicznego pT4 N0R1V0. Pomimo operacji nieradykalnej mikroskopowo nie zdecydowano o leczeniu uzupełniającym. Ze względu na progresję choroby stwierdzoną w lipcu 2011 chory leczony analogami somatostatyny (zimne i gorące). Leczenie powikłane niewydolnością nerek, a następnie neutropenią, niedokrwistością i trombopenią oraz 3-cim nowotworem pierwotnym — ostrą białaczką limfoblastyczną.

Pierwotne rakowiaki płuca należą do nowotworów neuroendokrynnych. Jedynie 3/10 wszystkich nowotworów neuroendokrynnych ma lokalizację płucną. Częstość występowania została określona na 0,6/100.000. Stanowią 1–2% wszystkich nowotworów złośliwych płuca. Obecnie w klasyfikacji WHO rakowiaki atypowe należą do grupy nowotworów neuroendokrynnych płuca wspólnie z rakowiakami typowymi, rakiem wielkokomórkowym z cechami neuroendokrynnymi i rakiem drobnokomórkowym płuca. Rakowiaki atypowe są rozpoznawane zdecydowanie rzadziej niż rakowiaki typowe. Jedynie 1/10 rozpoznawanych rakowiaków to rakowiak atypowy. W około 25–39% przypadków wykrywane są bezobjawowo. Rakowiaki atypowe rokują z pewnością gorzej niż rakowiaki typowe wobec całkowitego czasu przeżycia. Średnia częstość występowania receptorów somatostatynowych w rakowiakach wynosi 36%. Częściej występują w rakowiakach typowych niż atypowych (71 wobec 51%). Częściej występują u chorych w stadium rozsiewu (szczególnie wątroba) niż w stadium miejscowego zaawansowania. W przypadku miejscowego zaawansowania leczeniem rekomendowanym jest leczenie chirurgiczne jak w nie drobnokomórkowym raku płuca. U chorych w stadium rozsiewu można rozważyć chemioterapię (głównie rakowiaki atypowe). Analogi somatostatyny mogą być zastosowane pod warunkiem obecności receptorów somatostatynowych stwierdzonych w badaniu scyntygraficznym lub badaniu PET. Najlepsze efekty uzyskuje się u chorych z rozwiniętym zespołem rakowiaka (częstość występowania 1–2%). Do powikłań tego typu leczenia należą: nudności, wymioty, niedokrwistość, neutropenia, niewydolność nerek i wtórne nowotwory (głównie limfoproliferacyjne).

Na podstawie badania III fazy RADIANT-4 porównującego ewerolimus do placebo, FDA zarejestrowała ewerolimus do leczenia chorych z NET o typie non-funkcjonal i wysokim stopniu zróżnicowania w stadium nieoperacyjnym lub rozsiewu. Wykazano znamienne różnice statystyczną w czasie wolnym od progresji choroby na korzyść ewerolimusu (11,0 wobec 3,9 miesiąca). Wykazano zmniejszenie ryzyka progresji i zgonu o 52% w grupie chorych leczonych ewerolimusem.

P4

Guz Askina u 53-letniego pacjenta

Dominika Kulejewska, Sylwia Dębska-Szmich, Urszula Czernek, Agnieszka Zięba, Monika Ryś-Bednarska, Anna Zadrozna, Sylwia Pogoda-Złotkowska, Magdalena Kędzierska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów UM w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi, Łódź, Polska

Wstęp: Rodzina mięsaków Ewinga to grupa niskozróżnicowanych guzów obejmująca mięsaka Ewinga i pierwotne nowotwory neuroektodermalne (PNET). PNET, nazwany guzem Askina, opisany pierwotnie u dzieci i nastolatków, dotyczy ściany klatki piersiowej, często wykrywany przypadkowo ma tendencję raczej do lokalnych nawrotów niż rozsiewu. Częstość jego występowania ocenia się na 1–3 przypadków/milion mieszkańców/rok, nieznacznie przeważa u płci męskiej i rasy białej, średnia wieku zachorowania wynosi 15 lat.

Rozpoznanie histopatologiczne należy uzupełnić w ramach diagnostyki różnicowej o badanie immunohistochemiczne i genetyczne w kierunku charakterystycznych translokacji, najczęściej t(11;22) (q24;q12).

Opis przypadku: W marcu 2015 roku do Kliniki Chemioterapii Nowotworów UM w Łodzi, Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika przyjęto 53-letniego chorego z rozpoznaniem guza Askina. W styczniu 2015 roku chorego hospitalizowano na oddziale chorób płuc z powodu trwającego od około 1,5 miesiąca bólu kręgosłupa piersiowego promieniującego do prawej połowy klatki piersiowej oraz bólu prawej kończyny górnej. Chory negował kaszel, krwiotłucie, chudnięcie. W TK uwidoczono rozległą masę patologiczną w obrębie bocznej ściany klatki piersiowej po stronie prawej o wym. 118 × 78 mm, z destrukcją środkowego odcinka 3. prawego żebra, naciekiem opłucnej oraz płynem w jamie opłucnej prawej. W USG brzucha oraz bronchoskopii nie stwierdzono patologii. Na podstawie badania histopatologicznego materiału biopsyjnego rozpoznano guz Askina: Ki 67 70%, TTF 1–, CD 99 3+ błonowo, NSE–, CD138–, MUM1–, LCA–, chromogranina–, cytokeratyny–.

W chwili przyjęcia do Kliniki Chemioterapii Nowotworów chory był w stanie sprawności ogólnej PS 2/3, miał duszność spoczynkową oraz silne dolegliwości bólowe. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęki podudzi, tkanek miękkich prawego boku na wysokości klatki piersiowej i brzucha z tkliwością w badaniu palpacyjnym, ściszenie szmeru pęcherzykowego nad prawym płucem oraz cechy wodobrzusza. W związku ze stabilnym stanem chorego wdrożono chemioterapię paliatywną wg schematu VAC (winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid) w dawkach zmniejszonych do 80%. W terminie 2. cyklu chemioterapii stwierdzono znaczną poprawę stanu sprawności ogólnej chorego i ustąpienie obrzęków kończyn dolnych. Terminowo podano 5 kolejnych cykli chemioterapii, uzyskując częściową odpowiedź potwierdzoną w badaniach obrazowych. Po 9 cyklach chemioterapii u chorego nasiliły się dolegliwości bólowe, dlatego zmodyfikowano leczenie przeciwbólowe oraz wykonano TK, w którym stwierdzono progresję choroby. Pacjentowi podano 3 cykle chemioterapii 2. linii (ifosfamid, etopozyd) z progresją choroby potwierdzoną w TK. Ze względu na silną determinację chorego i jego rodziny, aby kontynuować leczenie, pomimo średniego stanu sprawności ogólnej podjęto próbę chemioterapii 3. linii (docetaksel, gemcytabina). Po 3 podaniach cytostatyków w styczniu 2016 roku ze względu na postępujące pogorszenie stanu sprawności ogólnej oraz cechy klinicznej progresji zakończono leczenie przyczynowe i skierowano chorego do leczenia objawowego.

Omówienie: Wiek zachorowania pacjenta jest nietypowy, ale kliniczne objawy choroby odpowiadają doniesieniom z piśmiennictwa. Rozpoznanie postawiono na podstawie badania histopatologicznego, niestety nie wykonano potwierdzających je badań molekularnych. Po wstępnej dobrej odpowiedzi na chemioterapię 1 linii u chorego wystąpiła oporność na kolejne linie leczenia, a czas przeżycia od rozpoznania wyniósł około rok.

Komentarz Eksperta

Jarosław Kuźdzał

Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Chirurgii Onkologicznej, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie, Polska

Guz Askina rzadko występuje u dorosłych, co jednak nie powinno być powodem przedłużania diagnostyki, ponieważ w przypadku klinicznego i radiologicznego obrazu guza ściany klatki piersiowej obowiązuje biopsja i badanie histologiczne. Ze względu na możliwe trudności w różnicowaniu z innymi nowotworami bogatokomórkowymi, takimi jak chłoniaki, wskazane są badania immunohistochemiczne i molekularne. Najlepsze wyniki leczenia osiąga się w przypadku zastosowania terapii skojarzonej, łączącej wielolekową chemioterapię i następową radykalną resekcją. Wątpliwości odnośnie do postępowania z przedstawionym chorym budzi kwalifikacja a priori do leczenia paliatywnego. U chorego z PS 2/3 z płynem w jamie opłucnej i dusznością spoczynkową nie wykonano odbarczającej punkcji opłucnej, co mogłoby w istotny sposób poprawić jego stan ogólny. W opisie brak jest cech potwierdzających uogólniony charakter choroby, również sama wielkość guza (118 × 78 mm, z destrukcją zaledwie jednego żebra) nie wyklucza radykalnej resekcji. Co więcej, w wyniku chemioterapii uzyskano znaczną poprawę stanu sprawności ogólnej chorego i częściową odpowiedź potwierdzoną w badaniach obrazowych. Wydaje się, że na tym etapie należało rozważyć leczenie operacyjne.

Rokowanie w przypadku guza Askina jest poważne, niemniej u opisanego chorego zabrakło wielodyscyplinarnego podejścia, które w takiej sytuacji powinno być standardem.

P5

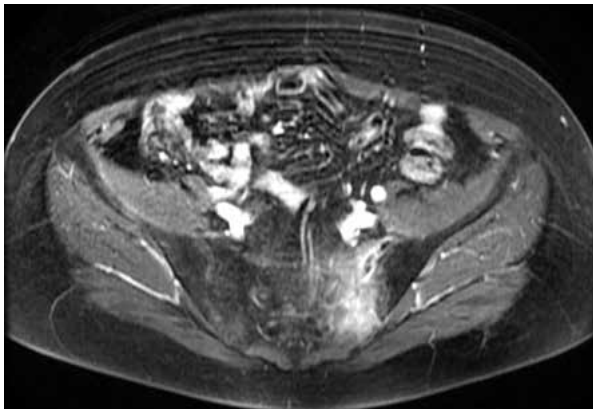
Opis przypadku chorej na raka trzonu macicy po uzupełniającej pooperacyjnej radioterapii, leczonej z powodu późnych powikłań popromiennych w postaci złamań przeciążeniowych kości miednicy

Tomasz Bogusz¹, Adam Caban², Bogusław Lindner¹, Jakub Pałucki¹, Maciej Partycki¹, Katarzyna Wiśniowska¹

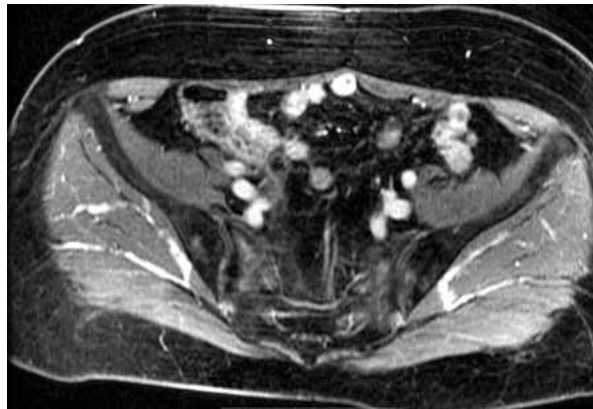
¹Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

²Klinika Ortopedii CMKP, Oddział VII — Uszkodzeń i Patologii Miednicy, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. Adama Grucy w Otwocku, Otwock, Polska

Wstęp: Radioterapia stosowana jest w leczeniu chorych na raka trzonu macicy jako metoda samodzielna lub skojarzona z zabiegiem chirurgicznym. W ramach radioterapii chorych na raka trzonu macicy (RTM), można stosować brachyterapię, teleradioterapię lub skojarzenie metod. Odczyny popromienne stanowią nieuchronne następstwo radioterapii i dotyczą zdrowych tkanek i narządów znajdujących się w obszarze napromienianym. Opis przypadku przedstawia powikłanie ze strony układu kostnego, które należy uwzględnić w czasie



Rycina 1. MR miednicy z dnia 23.04.2014. Obraz T1-zależny po podaniu i.v. kontrastu. Widoczna jest szczelina złamania (↑) biegnąca przez masę boczną kości krzyżowej po stronie lewej, równoległa do szpary stawu krzyżowo-biodrowego. Obrzęk szpiku i przekrwienie w otoczeniu widoczne jest jako obszar silnego wzmocnienia po podaniu i.v. kontrastu



Rycina 2. MR miednicy z dnia 20.04.2016. Obraz T1-zależny po podaniu i.v. kontrastu. Całkowite wygojenie szczeliny złamania. Nie widać obrzęku ani patologicznego wzmocnienia kontrastowego. Pozostał obszar przebudowy kostnej

obserwacji po leczeniu chorych na RTM. Jednym z miejscowych powikłań późnych po leczeniu są złamania przeciążeniowe miednicy (*insufficiency fracture*). Na przykładzie przypadku klinicznego przedstawiono nowoczesną metodę leczenia złamań przeciążeniowych kości miednicy powstałych po radioterapii.

Opis przypadku: Chora lat 71, z rozpoznaniem w 2008 roku rakiem gruczołowym trzonu macicy w stopniu zaawansowania FIGO IIA(p-T2aN0M0 G2) przeszła radykalne leczenie chirurgiczne z uzupełniającą pooperacyjną brachyterapią. Otrzymała dawkę całkowitą 18 Gy (2×9 Gy) na bliźnię w szczycie pochwy. W 2013 roku stwierdzono wznowę w szczycie pochwy i zastosowano radioterapię konformalną 3D w dawce całkowitej 5040 cGy oraz brachyterapię w dawce całkowitej 21,5 Gy ($3 \times 7,5$ Gy) obejmującą guz i regionalny spływ chłonny. 9 miesięcy po leczeniu pacjentka zgłosiła bóle biodra lewego. Wykonano diagnostykę TK oraz MR i rozpoznano złamania przeciążeniowe okolic lewego masywu bocznego kości krzyżowej oraz panewki prawego stawu biodrowego. Na oddziale ortopedycznym przeprowadzono leczenie złamań z wykorzystaniem autogennych płytkopochodnych czynników wzrostu podanych w uszkodzone okolice kości krzyżowej oraz codzienną rehabilitację. Czynniki wzrostu uzyskano z krwi obwodowej pacjentki pobierając 500 ml krwi pełnej, która następnie została poddana preparatyce w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. W 3 miesiące po zakończonym leczeniu oceniono odpowiedź przeciwbólową. Uzyskano znaczne zmniejszenie dawki przyjmowanych leków przeciwbólowych oraz poprawienie jakości życia chorej.

Dyskusja: Definicja „złamania przeciążeniowego” opisuje sytuację złamania powstałego w wyniku fizjologicznego obciążenia kości, której struktura wewnętrzna i elastyczność jest osłabiona z powodu różnych czynników zewnętrznych. Jednym z nich jest miejscowe zaburzenie prawidłowej funkcji osteoblastów i osteoklastów jako późne powikłanie po radioterapii. Istotną grupą chorych u których mogą występować takie zaburzenia są pacjentki poddane radioterapii z powodu nowotworów narządu rodowego np. RTM.

Według literatury złamania zmęczeniowe są późnym powikłaniem występującym u około 18% pacjentek poddawanych radioterapii miednicy [1–3]. Średni czas od końca radioterapii do powstania złamania wynosił około 17 miesięcy. Najczęstszym miejscem ich występowania jest kość krzyżowa, mogą występować też w innych kościach miednicy.

Różnicowanie złamań zmęczeniowych ze złamaniami o typie przerzutowym warunkuje dalsze postępowanie lecznicze i opiera się na identyfikacji charakterystycznego obrazu w MR i TK. W porównaniu z innymi stosowanymi metodami, wykorzystanie autogennych płytkopochodnych czynników wzrostu umożliwia przywrócenie prawidłowej regeneracji tkanki kostnej w pobliżu złamania w okolicy uprzednio napromienianej. Jest to metoda dobrze tolerowana, mniej inwazyjna w porównaniu do innych zabiegowych, znaczne zmniejszająca dolegliwości bólowe, co istotnie polepsza jakość życia pacjenta. Ważnym aspektem jest działanie przyczynowe stymulujące regenerację kości autologicznym materiałem pacjenta. W porównaniu z alternatywnym leczeniem stabilizującym przy użyciu cementu kostnego może prowadzić do zmniejszenia ilości powikłań miejscowych. Jej wadą jest konieczność jednorazowego pobrania 500 ml krwi, czas oczekiwania niezbędny do przeprowadzania preparatyki hematologicznej i konieczność sterylnych warunków czynników wzrostu w okolicę złamania. Metoda ta wydaje się być warta stosowania szczególnie u chorych poddanych uprzednio radioterapii.

Piśmiennictwo

1. Kwon J.W., Seung J.H., Young C.Y. i wsp. Pelvic bone complications after radiation therapy of uterine cervical cancer: evaluation with MRI. *AJR* 2008; 191: 987–994.
2. Tokumaru S., Toita T., Oguchi M. i wsp. Insufficiency Fractures After Pelvic Radiation Therapy for Uterine Cervical Cancer: An Analysis of Subjects in a Prospective Multi-institutional Trial, and Cooperative Study of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) and Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 84: e195–e200.
3. Oh D., Huh S.J., Nam H. i wsp. Pelvic insufficiency fracture after pelvic radiotherapy for cervical cancer: analysis of risk factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 70: 1183–1188.

Komentarz Eksperta

Radosław Mądry

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Szpital Przemienienia Pańskiego w Poznaniu, Polska

Występowanie złamań przeciążeniowych miednicy (PIF, *pelvic insufficiency fracture*) jest rzadkim powikłaniem radioterapii. Występuje najczęściej po leczeniu nowotworów ginekologicznych (raka szyjki macicy, endometrium) ale także nowotworów prostaty, odbytu, czy odbytnicy.

Wraz z zastosowaniem coraz bardziej wyrafinowanych technik obrazowania częstość rozpoznawania PIF rośnie. Podstawą diagnostyki jest w chwili obecnej spektroskopopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) lub pozytonowa tomografia emisyjna (PET/CT). Za pomocą NMR występowanie PIF rozpoznano u 36,9% wszystkich chorych oraz u 16,1% chorych objawowych [1]. Za pomocą PET/CT rozpoznano PIF w ciągu roku u 16,1% chorych w porównaniu do 3,8% bez tej techniki [2]. W prospektywnym badaniu stwierdzono, że PIF nie występuje przed upływem 7–8 tygodni od zakończenia radioterapii, najczęściej rozpoznawany jest między 3. a 18. miesiącem i występować może aż u 89% chorych w okresie 30 miesięcznej obserwacji [3]. Do czynników ryzyka występowania PIF należą: przekroczenie dawki całkowitej powyżej 50 Gy, technika napromieniania, osteoporoza i osteopenia, stosowanie HTZ, niskie BMI, palenie tytoniu, stosowanie kortykosteroidów. Zastosowanie chemioterapii nie zwiększa ryzyka występowania PIF [4]. U ponad połowy pacjentów złamania są wielopunktowe. Przedstawiona praca pokazuje typowy przebieg kliniczny PIF u chorej leczonej z powodu nawrotu raka trzonu macicy. Niestandardowa jest metoda leczenia polegająca na podawaniu płytkopochodnego czynnika wzrostu. Niestety autorzy nie cytują na podstawie jakiej literatury stosują tę formę terapii oraz czy jest ona stosowana powszechnie czy też jest elementem prowadzonych badań. W podstawnych bazach danych brak jest publikacji wskazujących na stosowanie płytkopochodnego czynnika wzrostu, (PDGF, *platelet-derived growth factor*) w leczeniu PIF.

Piśmiennictwo

1. Tokumaru S., Toita T., Oguchi M. i wsp. Insufficiency Fractures After Pelvic Radiation Therapy for Uterine Cervical Cancer: An Analysis of Subjects in a Prospective Multi-institutional Trial, and Cooperative Study of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) and Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 84: e195–e200.
2. Park S., Jae-Chul Kim J.-C., Lee J.-E., Park I.-K. Pelvic Insufficiency Fracture after Radiotherapy in Patients with Cervical Cancer in the Era of PET/CT. *J. Radiat. Oncol.* 2011; 29: 269–276.
3. Blomlie V., Rofstad E.K., Talle K., Sundfjord K., Winderen M., Lien H.H. Incidence of Radiation-Induced Insufficiency Fractures of the Female Pelvis: Evaluation with MR imaging. *Am. J. Roentgenol.* 1996; 167: 1205–1210.
4. Shih K.K., Folkert M.R., Kollmeier M.A. i wsp. Pelvic insufficiency fractures in patients with cervical and endometrial cancer treated with postoperative pelvic radiation. *Gynecol. Oncol.* 2013; 128: 540–543.

P6

Rak piersi u mężczyzn — odmienności w biologii i leczeniu w porównaniu z chorobą występującą u kobiet

Marek Gelej, Barbara Radecka

Opolskie Centrum Onkologii, Opole, Polska

Wstęp: Rak piersi u mężczyzn występuje 100 razy rzadziej niż u kobiet. Mediana wieku w momencie zachorowania jest większa u mężczyzn, choroba zwykle jest bardziej zaawansowana niż u kobiet; częściej występuje ekspresja ER, a rokowanie jest gorsze. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi u mężczyzn obejmują predyspozycje genetyczne, starszy wiek, rasę czarną, narażenie na promieniowanie jonizujące, stany ze zwiększonym stężeniem estradiolu. Mężczyźni z rozpoznaniem raka piersi mają zwiększone ryzyko zachorowania na drugi nowotwór. U ok. 10% występują predyspozycje genetyczne (*BRCA2*, *BRCA1*, zespół Klinefeltera).

Opis przypadku: W sierpniu 2014 roku do Kliniki Chemioterapii zgłosił się 64-letni pacjent w stanie sprawności ogólnej 2 z powodu narastającej duszności, bólów odcinka piersiowego kręgosłupa i guzkowej wysypki na skórze klatki piersiowej. W przeszłości pacjent był leczony z powodu raka piersi lewej. W marcu 2012 roku był poddany lewostronnej radykalnej mastektomii z limfadenektomią. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym rozpoznano raka przewodowego naciekaającego G2, pT1c, N2a, ER100%, PR20%, HER2 1+. Chory został skierowany do Oddziału Chorób Rozrostowych, gdzie otrzymał uzupełniającą chemioterapię (4 × AC oraz 4 × docetaksel), został zakwalifikowany do uzupełniającej hormonoterapii letrozolem oraz zalecono u niego konsultację radioterapeutyczną, na którą się nie zgłosił; zrezygnował również z przyjmowania letrozolu w ciągu pierwszych tygodni terapii. W 1989 roku pacjent przeszedł usunięcie guza pachy prawej, w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym uwidoczono przerzut czerniaka do węzła chłonnego z nieznanego punktu wyjścia. W 1990 r. u chorego wykonano mastektomię prawostronną z powodu ginekomastii. U chorego nie wykonywano badań genetycznych. U pacjenta wysunięto podejrzenie nawrotu raka piersi. Wykonane badania obrazowe potwierdziły wznowę pod postacią przerzutów do płuc, płynu w jamie opłucnej, przerzutów do kości, guzkowego rozsiewu na skórze klatki piersiowej.

Chory został zakwalifikowany do I linii paliatywnej hormonoterapii tamoksyfenem wraz z pamidronianem i leczeniem przeciwbólowym. Wykonano punkcję płynu z jamy opłucnej, uzyskując znaczne zmniejszenie duszności. Zastosowane leczenie doprowadziło do częściowej odpowiedzi zmian przerzutowych oraz istotnej poprawy klinicznej trwającej do kwietnia 2015 roku. Po progresji klinicznej potwierdzonej w badaniach obrazowych rozpoczęto paliatywną chemioterapię kapecytabiną. W lipcu 2015 roku z powodu braku odpowiedzi na lek pacjent otrzymał paklitaksel w rytmie co tydzień. Częściowa odpowiedź kliniczna i znaczna poprawa stanu ogólnego utrzymywały się do stycznia 2016 roku. W lutym 2016 roku z powodu progresji choroby u chorego zastosowano paliatywną radioterapię na odcinek piersiowy kręgosłupa, po której rozpoczęto chemioterapię winorelbina. W kwietniu 2016 roku w kontrolnym badaniu obrazowym uwidoczono stabilizację choroby przy znacznej poprawie stanu klinicznego.

Omówienie: Zalecenia postępowania u mężczyzn chorych na raka piersi opierają się na ekstrapolacji danych dotyczących leczenia kobiet, chociaż nowotwór ten u mężczyzn charakteryzuje się pewnymi odmiennościami w biologii i podejściu diagnostyczno-terapeutycznym. Obecnie u wszystkich mężczyzn chorych na raka piersi należy rozważyć wykonanie konsultacji genetycznej. W hormonoterapii uzupełniającej u mężczyzn zastosowanie ma jedynie tamoksyfen. W leczeniu paliatywnym chorych opornych na tamoksyfen można rozważyć zastosowanie inhibitora aromatazy w skojarzeniu z analogiem LHRH, analogu LHRH, estrogenów, progestagenów czy orchidektomię.

Pytania:

1. Jakie są zasady leczenia uzupełniającego mężczyzn chorych na raka piersi?
2. Jakie są predyspozycje genetyczne zachorowania na raka piersi u mężczyzn?

Komentarz Eksperta

Katarzyna Pogoda

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

Rak piersi stanowi 1% wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn; w Polsce w 2013 roku odnotowano 144 nowe przypadki. Ryzyko zachorowania jest większe u mężczyzn — nosicieli mutacji *BRCA2*. Szacuje się, że życiowe ryzyko zachorowania na raka piersi wynosi wtedy 6%, czyli jest 100 razy większe w porównaniu z mężczyznami bez takiej mutacji. W 2014 roku zaprezentowano wyniki *The International Male Breast Cancer Program*. Jest to ważna analiza z uwagi na małą zachorowalność w tej grupie pacjentów. Ocenie poddano 1822 mężczyzn chorych na raka piersi. Hormonozależnego raka piersi stwierdzono u 99% chorych, HER2-dodatniego u 9%, natomiast podtyp potrójnie ujemny rozpoznano jedynie u 1% mężczyzn. Wykazano, że leczenie mężczyzn chorych na raka piersi często jest suboptymalne, rzadziej stosuje się uzupełniającą radioterapię lub hormonoterapię, mimo wskazań do takiego postępowania.

Zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami diagnostyka, leczenie miejscowe oraz chemioterapia nie różnią się w porównaniu z postępowaniem u kobiet. Natomiast w ramach uzupełniającej hormonoterapii zdecydowanie zaleca się tamoksyfen. Z kolei w przypadku nawrotu choroby w ramach paliatywnej hormonoterapii po wcześniejszym leczeniu tamoksyfenem należy stosować inhibitor aromatazy w połączeniu z analogiem LHRH.

Również w omawianym przypadku uzupełniające leczenie było suboptymalne – chory zrezygnował z hormonoterapii (tamoksyfen z wyboru), jak i radioterapii. W ramach paliatywnej terapii u chorych na ER-dodatniego raka piersi zawsze należy rozważać hormonoterapię. Takie leczenie należy stosować również w ramach kolejnych linii, jeśli tylko wcześniej uzyskano odpowiedź. Tym samym przy porównywalnej skuteczności i lepszej jakości życia podczas hormonoterapii można odroczyć stosowanie chemioterapii na później.

P7

Rectal metastases from breast invasive lobular carcinoma

Abdalla Saad Abdalla Al-Zawi

Basildon & Thurrock University Hospital, Basildon, England

Introduction: Breast cancer is the most common cancer in the UK, accounting (15%) of all cases in both genders. One in eight women in the UK will develop breast cancer at some point in their lifetime. About 50,000 women are diagnosed with breast cancer each year in UK. 30% of the patients develop metastatic disease after surgery, radiotherapy, hormonal manipulation or chemotherapy. Breast cancer is second most common cancer to metastasise to gastrointestinal tract after the malignant melanoma. Breast cancer metastases to the gut lumen is rare, can be found anywhere in the area between the oropharynx and anus. The commonest seen in stomach, then small intestine, the colorectal area is the least affected. Presentation could be symptomatic or incidental. Clinical, endoscopic or radiological presentations cannot distinguish them if they are gastrointestinal primary in origin or metastatic

Case presentation: A 72 year old female with history of left breast cancer diagnosed 13 years earlier, underwent wide local excision, breast radiotherapy & hormonal manipulation. 10 years later developed cervical, hilar and peritoneal nodal disease, she had chemotherapy. Her re-staging CT scan & MRI revealed abnormal thickening of rectal mucosa. A biopsy from the area revealed metastatic breast lobular carcinoma. ER5/8, PR0/8, Her2- negative, Ki67 is 15%. Also the immuno-histochemistry profile of the cancer cells is positive for CAM5.2 and CK7, but negative for CD45, CD68, CD20, CDX2 & S100.

Discussion: The usual sites for breast cancer metastases are liver, bone, lung, brain and nodes. The metastases to gastrointestinal tract are found in 0.5–0.7% of cases. The autopsy studies suggested that, it is more common than clinically suspected; therefore the true incidence is unknown. As a histological subtype, breast lobular cancer predominates in comparison to ductal carcinoma. The mechanism underlying the metastatic behaviour is controversial. The low mitotic rate in low grade malignant tumours results in delayed metastatic recurrence. It has been suggested that surgical manipulation results in tumour cells dislodgment and due to its loss of cell-cell adhesion molecules. Tumour size and regional nodal involvement at diagnosis time contemplate to the distant metastases. Lobular breast cancer due to its behaviour considered as a chronic illness and a suspicion of a recurrence should be raised when relevant.

The difficulty in distinguishing, the metastatic breast lobular cancer to the colorectum from the primary colorectal malignancy is due to some factors. One reason is, long period between the primary breast cancer onset and the occurrence of the metastatic relapse. In such cases, recognition of the medical history is a crucial element. Other challenge is the radiological and endoscopic features of the lesion. It is reported that circumferential stricture and wall thickening of the rectal mucosa are the most typical presentations.

Conclusion: Awareness of the possibility of silent metastatic focus on imaging, will aid in relevant and proper management. Palliative chemotherapy is usually considered as first line of treatment to control disease progression. Surgery have a small role, however still could be indicated in obstruction and perforation

Komentarz Eksperta

Nie nadesłano

Indeks Autorów

Adamczuk A.	A13, A17, A25	Lindner B.	A27
Bogusz T.	A27	Łacko A.	A23
Borawska A.	A3, A4, A21	Ługowska I.	A1
Brewczyńska E.	A7, A8, A8	Majstrak-Hulewska A.	A7
Bryniarski P.	A6	Mazurkiewicz M.	A12
Brzeska B.	A3, A4, A21	Mądry R.	A28
Buda-Nowak A.	A9	Mentrak Z.	A24
Caban A.	A27	Nowecki Z.	A7, A8, A24
Calik J.	A5	Nurzyński P.	A13, A17, A25
Cichowska N.	A11	Osiadacz W.	A3, A4, A21
Czachowska A.	A18	Osowiecki M.	A3, A4, A21
Czernek U.	A19, A26	Ostrowska B.	A3, A4
Czubek A.	A1	Pałucki J.	A27
Dąbrowska-Iwanicka A.	A3, A4, A21	Partycki M.	A27
Deptała A.	A13, A17, A25	Paszkwicz-Kozik E.	A3, A4, A21
Dębiec-Rychter M.	A1	Pieńkowska-Grela B.	A1,
Dębska-Szmich S.	A19, A26	Pietrzak-Pajor E.	A12
Długosz-Danecka M.	A2	Piórek A.	A7
Domańska-Czyż K.	A3, A4	Placzke J.	A8
Drosik K.	A18, A19	Plużański A.	A7
Druzd-Sitek A.	A3, A4, A21	Pogoda K.	A8, A30
Dubiański R.	A8	Pogoda-Zlotkowska S.	A26
Dumnicka P.	A6, A9	Popławska L.	A3, A4
Dzikielewska-Beranek G.	A2	Potemski P.	A12, A19, A26
Ekiert M.	A23	Radecka B.	A14, A15, A16, A25, A29
Filipczyk-Cisarz E.	A5	Redelbach W.	A9
Gełej M.	A9, A16, A29	Rogała P.	A2
Giza A.	A6	Romejko-Jarosińska J.	A3, A4, A14, A21, A22
Glinka-Małańska E.	A8	Romejko-Jarosińska J.	A4
Głogowska I.	A8	Rutkowski P.	A1, A2, A11, A13
Górniak A.	A7	Rygier J.	A4
Herman R.M.	A6, A9	Rymkiewicz G.	A4
Hudziec P.	A5	Ryś-Bednarska M.	A19, A26
Jagiello-Gruszczyński A.	A7, A8	Saad A.	A30
Jagielska B.	A1, A18	Sienkiewicz-Kozłowska R.	A8
Jagiello-Gruszczyński A.	A24	Skrzypczyk-Ostaszewicz A.	A1, A18
Kalinka-Warchocha E.	A2	Soter K.	A23
Kawecki A.	A24	Szombara E.	A7, A8
Kaźmierczak-Łukaszewicz S.	A12	Szwiec M.	A9
Kędzierska M.	A26	Szymański M.	A4
Klimczak A.	A1	Szymczyk M.	A3
Konecki R.	A3, A4, A21	Świerkowska-Czeneszew M.	A3, A4, A21
Kotarska M.	A4	Świtaj T.	A1, A2
Kowalski D.	A7, A26	Tajer J.	A3, A4, A14, A21, A22
Kozak K.	A2	Tałasiewicz K.	A1, A18
Krakowska M.	A19	Targoński Ł.	A3, A4
Krzakowski M.	A1, A7	Tomiczek-Szwiec J.	A9
Krzemieniecki K.	A6, A9	Twarowski A.	A1
Kucharz J.	A6, A9	Walewski J.	A3, A4, A14, A21
Kufel-Grabowska J.	A17	Wądrodzki M.	A1
Kulejewska D.	A26	Wiśniowska K.	A27
Kunkiel M.	A7, A24	Wojciechowska-Lampka E.	A3, A4, A14, A21
Kusnierz-Cabala B.	A6, A9	Woroń J.	A18
Kuźniewski M.	A9	Zadrożna A.	A19, A26
Kuździał J.	A27	Zaucha R.	A11
Lemańska I.	A7, A8	Zięba A.	A19, A20, A26
		Zygulska A.L.	A6

