



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

2017, tom 3, suplement B



XX Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Kraków
14–16 września 2017 roku

Streszczenia

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. med. Krzysztof Składowski
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Przewodniczący Rady Naukowej

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki

Rada Naukowa

dr Edyta Baltruskeviciene (Wilno, Litwa)
prof. dr hab. med. Witold Bartnik
prof. Tomasz M. Beer (Portland, Stany Zjednoczone)
dr med. Joanna Didkowska
dr hab. med. Renata Duchnowska
dr med. Beata Jagielska
dr med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. med. Jacek Jassem

prof. dr hab. med. Arkadiusz Jeziorski
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 (Rzym, Włochy)
dr hab. med. Radosław Mądry
dr med. Janusz Meder
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak
prof. dr hab. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
dr hab. med. Ewa Sierko
dr Ryszard Szydło (Londyn, Wielka Brytania)
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. med. Jan Walewski
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgia)
prof. Christoph Zielinski (Wiedeń, Austria)

Redaktor Prowadzący

Daria Woźniak

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450–1646) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

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

Adres Redakcji

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

Prenumerata

Cena prenumeraty dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną, 125 zł za prenumeratę papierową oraz 155 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną, 250 zł za prenumeratę papierową oraz 310 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru (sprzedaz@viamedica.pl) w cenie: dla odbiorców indywidualnych — 20 zł za wersję elektroniczną oraz 25 zł za wersję papierową, a dla instytucji — 40 zł za wersję elektroniczną oraz 50 zł za wersję papierową. Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

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

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

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

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

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



**XX Kongres Polskiego
Towarzystwa Onkologii
Klinicznej**

**Kraków,
14–16 września 2017 roku**

Streszczenia

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2017, tom 3, suplement B

Spis treści

Doniesienia naukowe ustne.....	B1
Doniesienia naukowe plakatowe	B6
Opisy przypadków ustne	B21
Opisy przypadków plakatowe.....	B29
Indeks Autorów	B46

01

Ocena ryzyka wystąpienia obustronnego raka piersi

Marek Szwiec, Joanna Tomiczek-Szwiec, Tomasz Sachanbiński, Wojciech Redelbach

Opolskie Centrum Onkologii im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego, Opole, Polska

Wstęp: Przesiewowe badania mammograficzne oraz leczenie uzupełniające wpłynęły na poprawę rokowania i wydłużenie czasu przeżycia pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi. Wydłużenie przeżycia zwiększyło częstość wystąpienia innych pierwotnych nowotworów. Najczęstszym kolejnym pierwotnym nowotworem jest rak drugiej piersi. Częstość waha się od 2,4% do 20% [1]. U około 1% pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi wystąpi zachorowanie na raka drugiej piersi [2]. W przypadku drugiego rozpoznania do 6 miesięcy mówimy o zachorowaniu synchronicznym, a powyżej o metachronicznym. Określono liczne czynniki ryzyka obustronnego raka piersi: wiek rozpoznania pierwszego raka piersi poniżej 45 roku życia, przeżyta radioterapia, wieloogniskowość, podtyp raka zrazikowego, mutacje germinalne w genach *BRCA* [3–6].

Materiał i metody: Analizę przeprowadzono w grupie 3906 pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi leczonych w Opolskim Centrum Onkologii w latach 2001–2014. Określono częstość występowania obustronnego raka piersi w całej nieselekcjonowanej grupie pacjentek. W grupie 3705 pacjentek w stopniu zaawansowania klinicznego I–III oceniono czynniki kliniczne, histopatologiczne i molekularne zwiększające ryzyko wystąpienia obustronności. Oceniono znaczenie rozpoznania raka piersi do i powyżej 50 roku życia, podtypu zrazikowego, statusu receptora estrogenowego, progesteronowego i HER2. Oszacowano znaczenie przebytej radioterapii i leczenia hormonalnego. Określono znaczenie nosicielstwa germinalnych mutacji w genach *BRCA*. Dane uzyskano poprzez retrospektywną analizę dokumentacji medycznej. Istotność statystyczną i poziom ryzyka oceniono w oparciu o test χ^2 .

Wyniki: Obustronnego raka piersi rozpoznano u 177 pacjentek (4,5%). Synchroniczne zachorowanie stwierdzono u 50 kobiet (1,3%) a metachroniczne u 127 (3,2%). Największe ryzyko wystąpienia obustronności stwierdzono w przypadku nosicielstwa germinalnych mutacji w genach *BRCA* (21,2% vs 4,1%; $p < 0,0001$; OR = 6,27; 95% CI: 3,87–10,16). Poza obecnością mutacji ujemny status receptora estrogenowego zwiększał ryzyko obustronności (6,2% vs 4,2%; $p = 0,02$; OR = 1,51; 95% CI: 1,09–2,09). Nie obserwowano istotnej różnicy u pacjentek z rozpoznaniem do 50 i powyżej 50 roku życia (4,3% vs 4,8%; $p = 0,6$), ujemnym statusem receptora progesteronowego (5,2% vs 4,4%; $p = 0,3$), dodatnim statusem genu HER2 (4,1% vs 4,5%; $p = 0,8$), podtypem raka zrazikowego (4,75% vs 3,20%). Zastosowanie leczenia hormonalnego wiązało się z mniejszym prawdopodobieństwem rozpoznania obustronności (1,7% vs 3,5%; $p = 0,002$; OR = 0,39; 95% CI: 0,28–0,54).

Wnioski: W przedstawionej pracy częstość obustronności wyniosła 4,53%. Najistotniejszym czynnikiem była obecność mutacji germinalnych w genach *BRCA*, co pokrywa się z danymi literaturowymi i wskazuje na konieczność odmiennych kontroli w tej grupie pacjentek. W przypadku stwierdzenia obecności mutacji w genie *BRCA* u pacjentki z rozpoznaniem rakiem piersi należy włączyć badanie rezonansu magnetycznego piersi do badań kontrolnych. Badanie rezonansu magnetycznego w tej grupie pacjentek wykazuje wyższą czułość w stosunku do badania mammograficznego i ultrasonograficznego [7]. Można również rozważyć opcje profilaktycznej podskórnej amputacji piersi z jednoczasową rekonstrukcją. Badania wykazały 90% redukcję ryzyka wystąpienia raka piersi po profilaktycznym zabiegu [8]. Innym istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko obustronności był ujemny status receptora estrogenowego, który jest często stwierdzany u pacjentek z dodatnim wywiadem rodzinnym oraz młodszym wiekiem zachorowania. W przypadku pacjentek z rakiem piersi i ujemnym statusem receptora estrogenowego można rozważyć indywidualny sposób kontroli piersi w zależności od wieku zachorowania, wywiadu rodzinnego i gęstości utkania piersi.

Piśmiennictwo

1. Jeziorski A, Piekarski J. Bilateral breast cancer-current state knowledge. *Onkol Pol.* 1998; 1(3–4): 143–147.
2. Filippakis GM, Georgiadou D, Pararas N, Lanitis S, Zografos G. Synchronous bilateral breast cancer with different biological profile and estrogen-progesterone receptor status. *Breast J.* 2008; 14(2): 209–210.
3. Li CI, Malone KE, Porter PL, Daling JR. Epidemiologic and molecular risk factors for contralateral breast cancer among young women. *Br J Cancer.* 2003; 89(3): 513–518.
4. Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56(4): 1038–1045.
5. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer.* 2004; 101(5): 905–912.
6. Borg A, Haile RW, Malone KE, Capanu M et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations and variants of unknown clinical significance in unilateral and bilateral breast cancer: The WECARE Study. *Hum Mutat.* 2010; 31(3): 1200–1240.
7. Lowry KP, Lee JM, Kong CY, McMahon PM et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. *Cancer.* 2012; 118(8): 2021–2030.
8. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004; 22(6): 981–983.

02

Płodność u chorych po leczeniu raka piersi — jaka jest wiedza onkologów na ten temat?

Katarzyna Pogoda¹, Anna Niwińska¹, Maria Litwiniuk², Agnieszka Jagiełło-Gruszczyńska¹, Zbigniew Nowecki¹

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa, Polska

²Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Wstęp: Około 6% chorych na raka piersi stanowią kobiety do 40 roku życia, z których część deklaruje chęć posiadania potomstwa po leczeniu z powodu nowotworu. Zagadnienia dotyczące płodności i metod jej zachowania stanowią ważny problem w tej grupie chorych.

Materiał i metody: W 2014 i 2017 roku przeprowadzono ankietę wśród 77 lekarzy, którzy w ramach codziennej praktyki zajmują się chorymi na raka piersi. Oprócz danych epidemiologicznych (wiek, płeć, wykonywana specjalizacja) zadano 11 pytań na temat zaburzeń płodności u młodych chorych na raka piersi.

Wyniki: 54% ankietowanych stanowili lekarze do 40 roku życia, przede wszystkim byli to onkolodzy kliniczni (83%). Według 88% lekarzy młode chore na raka piersi są zainteresowane zachowaniem płodności. Niemniej 25% lekarzy uważało, że ciąża u kobiet, które przebyły leczenie z powodu raka piersi, zwiększa ryzyko nawrotu choroby. Większość lekarzy (79%) zadeklarowała, że rozmawia z młodymi chorymi o możliwych zaburzeniach płodności przed leczeniem systemowym. Ale tylko prawie połowa lekarzy (49%) kieruje takie pacjentki na specjalistyczną konsultację dotyczącą metod zachowania płodności. Prawie 1/3 lekarzy (29%) uznała, że zaburzenia/brak miesiączki po chemioterapii jest dobrym wskaźnikiem uszkodzenia jajników prowadzącym do problemów z prokreacją. Jako największą barierę w stosowaniu metod zachowania płodności wskazano zbyt małą wiedzę na ten temat (45% ankietowanych).

Omówienie: Poprawa wyników leczenia chorych na raka piersi wymusza na onkologach zwrócenie uwagi na odległe skutki terapii, w tym zaburzenia płodności u młodych chorych po leczeniu raka piersi. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność edukacji onkologów z naciskiem na kierowanie chorych na konsultację do specjalisty z zakresu płodności przed rozpoczęciem systemowej terapii.

03

Inhibitory punktów kontrolnych u chorych na czerniaki w stadium nieoperacyjnym lub przerzutów w wieku ≥ 70 lat

Bożena Cybulska-Stopa¹, Iwona Ługowska^{2,3}, Marek Ziobro¹, Paulina Jagodzińska-Mucha², Paweł Teterycz², Hanna Koseła-Paterczyk², Katarzyna Kozak², Anna Klimczak², Tomasz Świtaj², Tomasz Szczęsny¹, Agnieszka Roman¹, Marcin Rajczykowski⁴, Rafał Suwiński⁴, Maciej Niemiec¹, Tomasz Zemelka¹, Sławomir Falkowski², Katarzyna Szamotulska³, Piotr Rutkowski²

¹Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

²Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

³Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

⁴II Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Gliwice, Polska

Wstęp: Stosowanie immunoterapii u chorych w podeszłym wieku stanowi wyzwanie dla lekarzy, ponieważ istnieje niewielka ilość danych na temat bezpieczeństwa i odległych wyników leczenia w tej grupie osób. U pacjentów geriatrycznych często współistnieją również inne choroby dodatkowe oraz stosowane są różnego rodzaju leki, co komplikuje wprowadzenie nowych terapii onkologicznych. W niektórych przypadkach mogą pojawić się trudne do przewidzenia działania niepożądane oraz interakcje z innymi lekami, co budzi znaczny niepokój i często niechęć lekarzy do kwalifikacji chorych starszych do leczenia przy pomocy nowych preparatów.

Cel pracy: Celem pracy jest analiza wyników leczenia oraz bezpieczeństwo terapii lekami z grupy inhibitorów punktów kontrolnych u chorych w wieku ≥ 70 lat.

Pacjenci i metody: W latach 2011–2017 we wszystkich trzech oddziałach Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie (Warszawa, Kraków, Gliwice), inhibitorami punktów kontrolnych (w I lub II linii leczenia) leczonych było 367 chorych na czerniaki w stadium nieoperacyjnym lub przerzutów. Z tej grupy wyodrębniono 79 chorych w wieku 70 lub więcej lat. Mediana wieku wyniosła 76 lat (zakres: 70–90 lat). W chwili potwierdzenia rozsiewu choroby u 8 (10%) pacjentów obecne były przerzuty do mózgu, a obecność mutacji w genie BRAF potwierdzono u 19 (24%) chorych. W I linii terapii 16 (20%) pacjentów otrzymało leczenie ukierunkowane molekularnie inhibitorami BRAF \pm MEK, 33 (42%) chemioterapię, natomiast 30 (38%) chorych przeciwciała anty PD1. W II linii był to ipilimumab chorych lub przeciwciała anty PD1 (jeśli nie zastosowano ich w I linii leczenia). Choroby współistniejące występowały u 68 (86%) pacjentów i było to głównie nadciśnienie, choroby serca lub/i cukrzyca. Do analizy danych wykorzystano test Chi² oraz estymator Kaplana-Meiera.

Wyniki: Przeżycie całkowite (OS) w całej badanej grupie wyniosło 17 miesięcy i wiek chorych nie miał wpływu na ostateczne wyniki leczenia ($p = 0,580$). U chorych ≥ 70 roku życia znamienne częściej nie występowała mutacja w genie BRAF ($p = 0,020$). Obecność chorób współistniejących nie była związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań po immunoterapii ($p = 0,790$).

Wnioski: Stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu chorych na czerniaki w stadium nieoperacyjnym lub przerzutów w wieku podeszłym (≥ 70 roku życia) charakteryzuje się podobną skutecznością i toksycznością jak u chorych młodszych. Sam wiek chorego nie powinien być kryterium dyskwalifikującym od stosowania terapii inhibitorami punktów kontrolnych.

04

Różnice w prognozie chorych na raka płaskonabłonkowego terenu głowy i szyi HPV16 zależnego na podstawie liczby kopii wirusa w pojedynczej komórce i ekspresji P16

Beata Biesaga¹, Anna Mucha-Malecka², Anna Janecka-Widła¹, Marta Kołodziej-Rzepa³, Sława Szostek⁴, Dorota Słonina¹, Aleksandra Kowalczyk¹, Krzysztof Halaszka⁵, Marcin Przewoźnik⁵

¹Zakład Radiobiologii Klinicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

²Klinika Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

³Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

⁴Zakład Wirusologii, Katedra Mikrobiologii, Collegium Medicum, UJ, Kraków, Polska

⁵Zakład Patomorfologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Wstęp: Przeprowadzone metaanalizy ujawniły, że u ponad 40% chorych na raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (HNSCC) zakażone wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV) (najczęściej HPV16) dochodzi do progresji nowotworu [1–4]. Wyróżnienie tych chorych jest szczególnie istotne ze względu na toczące się obecnie badania kliniczne dotyczące deeskalacji leczenia chorych HNSCC z infekcją HPV [5]. Stąd celem pracy była próba zróżnicowania rokowania na HNSCC z infekcją HPV16 na podstawie liczby kopii wirusa w pojedynczej komórce (VL) i ekspresji białka P16.

Materiał i metody: Badanie miało charakter analizy retrospektywnej, przeprowadzonej w grupie 109 chorych na HNSCC. W grupie tej, z blozków parafinowych, zawierających fragment tkanki z co najmniej 50% utkaniem nowotworowym, izolowano DNA, a następnie metodą łańcuchowej reakcji polimerazy z detekcją w czasie rzeczywistym (qPCR) sprawdzono obecność DNA HPV16. W podgrupie chorych z infekcją HPV16 oceniono VL metodą qPCR oraz ekspresję P16 za pomocą immunohistochemii. Przeanalizowano wpływ badanych parametrów na 5-letnie przeżycie całkowite (OS) i bezobjawowe (DFS) chorych.

Wyniki: W analizowanej grupie, infekcję HPV16 stwierdzono w guzach 36 osób (33,0%), wśród których przeważali chorzy na raka gardła środkowego. Obecność HPV16 była statystycznie istotnie skorelowana z lepszymi OS ($p = 0,041$) i DFS ($p = 0,005$). W analizie wieloczynnikowej wyróżniono obecność HPV16 (HR = 2,134, $p = 0,020$), płęć chorych (HR = 3,461, $p = 0,009$) i stopień zajęcia węzłów chłonnych (HR = 2,221, $p = 0,013$) jako niezależne czynniki prognostyczne dla OS. Dla DFS takimi czynnikami były obecność HPV16 (HR = 3,083, $p = 0,012$), stopień zaawansowania klinicznego T (HR = 3,229, $p = 0,028$) i poziom palenia papierosów (HR = 2,149, $p = 0,032$).

Wśród nowotworów HPV16 pozytywnych stwierdzono 18 (50,0%) z wyższym VL (mediana > 6764,3 kopii/komórkę) i 25 (73,5%) z nadekspresją P16. VL istotnie wpływała na OS i DFS ($p = 0,008$ i $0,004$), przy czym stwierdzono 100% DFS dla chorych charakteryzujących się wyższym VL. Ekspresja P16 statystycznie istotnie wpływała na OS ($p = 0,020$), dla DFS nie odnotowano takiej zależności. VL (HR = 2,795, $p = 0,045$) i poziom palenia papierosów (HR = 2,253, $p = 0,023$) okazały się niezależnymi czynnikami różnicującymi DFS w podgrupie chorych HPV16 dodatnich. W tej podgrupie analiza wieloczynnikowa dla OS nie została przeprowadzona, ponieważ w analizie jednoczynnikowej na tego typu przeżycia istotnie wpływały tylko VL i ekspresja P16, a były to parametry skorelowane ze sobą nawzajem.

Omówienie: Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że infekcja HPV16 jest ważnym czynnikiem ryzyka w rozwoju raka płaskonabłonkowego gardła środkowego w południowo-środkowej Polsce. Na podstawie liczby kopii wirusa w pojedynczej komórce możliwe jest zróżnicowanie rokowania chorych na raka płaskonabłonkowego terenu głowy i szyi HPV16 zależnego. Chorzy o wyższej liczbie kopii wirusa przeżywają 5 lat bez progresji choroby nowotworowej. W analizowanej grupie chorych na nowotwory z infekcją HPV16 liczba kopii wirusa w pojedynczej komórce charakteryzuje się silniejszym potencjałem prognostycznym niż ekspresja P16.

Piśmiennictwo

- Liu H, Li J, Zhou Y et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic factor in a subset of head and neck squamous cell carcinomas: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2016; 89(4): 710–25.
- O'Rourke MA, Ellison MV, Murray LJ et al. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2012; 48(12): 1191–1201.
- Dayyani F, Etzel CJ, Liu M et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol.* 2010; 29: 2–15.
- Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007; 15; 121(8): 1813–1820.
- Mirghani H, Amen F, Blanchard P et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer.* 2015; 136: 1494–1503.

05

Prognostyczne i predykcyjne znaczenie wskaźnika liczby neutrofilii do limfocytów (NLR) krwi obwodowej u chorych na czerniaki w stadium rozsiewu otrzymujących immunoterapię

Iwona Ługowska¹, Bożena Cybulska-Stopa², Paulina Jagodzińska-Mucha¹, Paweł Teterycz¹, Hanna Koseła-Paterczyk¹, Katarzyna Kozak¹, Anna Klimczak¹, Tomasz Świtaj¹, Agnieszka Roman², Marek Ziobro², Tomasz Szczęsny², Maciej Niemiec², Sławomir Falkowski³, Katarzyna Szamotulska⁴, Piotr Rutkowski¹

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

²Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Kraków, Polska

³Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

⁴Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

Wstęp: Stosunek bezwzględnej liczby neutrofilii do limfocytów krwi obwodowej tzw. wskaźnik NLR jest pomocny w prognozowaniu przebiegu klinicznego niektórych nowotworów. Opublikowane są nieliczne prace na temat NLR u chorych na czerniaki w trakcie immunoterapii. Celem pracy jest odpowiedź na pytanie, czy ocena NLR może być pomocna w prognozowaniu oraz monitorowaniu leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego chorych na czerniaki w stadium nieoperacyjnym lub przerzutów.

Pacjenci i metody: W latach 2011–2017 w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie i w Krakowie, immunoterapię leczonych było 308 chorych na czerniaki w stadium nieoperacyjnym lub przerzutów (średnia wieku chorych wynosiła 58 lat, \pm 17). W chwili potwierdzenia rozsiewu choroby u 43 pacjentów obecne były przerzuty do mózgu, a obecność mutacji w genie BRAF potwierdzono u 107 chorych. 98 pacjentów otrzymała wyjściowo leczenie ukierunkowane molekularnie inhibitorami BRAF \pm MEK, a następuje ipilimumab (\pm) lub przeciwciała anty PD1. Pozostali zostali zakwalifikowani do immunoterapii z pembrolizumabem lub niwolumabem, a w przypadku progresji choroby otrzymali ipilimumab. U wszystkich pacjentów NLR został oceniony przed rozpoczęciem leczenia, a następnie monitorowany raz w miesiącu do progresji choroby lub ostatniej obserwacji. Punkt odcięcia dla NLR został ustalony jako 3. Do analizy danych wykorzystano uogólnione równania estymujące (GEE, *Generalized Estimating Equations*) oraz estymator Kaplana-Meiera.

Wyniki: Przeżycie całkowite (OS) było statystycznie niższe w chorych, u których NLR \geq 3 w chwili potwierdzenia rozsiewu choroby ($p < 0,001$). Mediana OS wynosiła 25,8 miesiąca (95% CI 20,4–31,2) jeśli NLR $<$ 3 oraz 14,0 miesiąca (95% CI 10,7–17,3) przy NLR \geq 3. Wyniki analizy wielokrotnych pomiarów NLR z wykorzystaniem GEE wykazano, że wzrost wartości NLR w czasie leczenia statystycznie częściej miał miejsce w chwili progresji choroby. Potwierdzono to zarówno w modelu jednowymiarowym ($p < 0,001$), jak i w modelu wielowymiarowym ($p < 0,001$) uwzględniającym wiek, płeć, obecność mutacji w genie BRAF i aktywność LDH $>$ 280 U/L. U 6 chorych, u których obserwowano pseudoprogresję w trakcie immunoterapii, nie obserwowano w tym czasie wzrostu NLR w czasie.

Wnioski: Wyniki pracy potwierdzają przydatność wyznaczania NLR nie tylko do prognozowania przeżycia chorych na czerniaki, ale również do monitorowania immunoterapii. Wzrost NLR obecny w czasie progresji choroby, a nieobecny przy pseudoprogresji — może być pomocny do optymalizacji leczenia immunoterapią chorych na czerniaki w stadium nieoperacyjnym lub przerzutów.

06

Wartość prognostyczna PLR i IL-6 u chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Ewa Wójcik, Jadwiga Tarapacz, Zofia Stasik, Urszula Rychlik, Jan Kulpa

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

Wstęp: Płytkom krwi przypisywana jest istotną rolę w regulacji układu odpornościowego oraz reakcji zapalnej. Interakcje pomiędzy płytkami krwi a komórkami nowotworowymi uważa się za istotne w powstawaniu przerzutów nowotworowych. Wysoka liczba PLT jak i podwyższony stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR) wiążą się z gorszym rokowaniem chorych na nowotwory.

Celem badań była weryfikacja przydatności PLR, IL-6, NSE i ProGRP w ocenie rokowania chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Materiał i metody: U 159 chorych na drobnokomórkowego raka płuca (107 z ograniczoną i 52 z uogólnioną postacią) przed leczeniem wykonano badania morfologii krwi, NSE, ProGRP, IL-6 oraz wyliczono wskaźnik PLR jako iloraz liczby płytek krwi do bezwzględnej liczby limfocytów.

Wyniki: U chorych na drobnokomórkowego raka płuca wykazano istotne zależności czasu przeżycia względem postaci nowotworu ($p = 0,000$), stanu sprawności ($p = 0,0002$), płci oraz stężenia NSE ($p = 0,000$), ProGRP ($p = 0,008$), IL-6 ($p = 0,000$) i wartości PLR ($p = 0,037$). Niezależnymi czynnikami rokowniczymi w badanej grupie oprócz stadium zaawansowania i płci okazały się IL-6 oraz NSE. W podgrupie z prawidłowym poziomem NSE ($<$ 20 ng/ml) istotnie gorsze rokowanie wykazano u chorych z IL-6 $>$ 6,0 ng/ml oraz PLR $>$ 220,

natomiast w podgrupie z podwyższonym poziomem tego markera, rokowanie istotnie pogarsza IL > 6,0 pg/ml, przy braku wpływu PLR na przeżycie. W obu podgrupach wyselekcjonowanych ze względu na poziom ProGRP (< 51,0 > pg/ml) potwierdzono wpływ na przeżycie IL-6, a PLR > 220 pogarsza dodatkowo rokowanie chorych z ProGRP > 51 pg/ml.

Wnioski: Ocena stężenia IL-6 wnosi dodatkowe informacje dla oceny przeżycia chorych na drobnokomórkowego raka płuca, mniejszą użytecznością w tym zakresie cechuje się wskaźnik PLR.

07

Wartość populacyjna leczenia trastuzumabem u chorych na raka piersi z pierwotnym guzem ≤ 2 cm

Beata Jagielska¹, Andrzej Czubek², Konrad Tałasiewicz¹, Maciej Krzakowski¹

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

²Izba Gospodarcza Medycyna Polska, Warszawa, Polska

Uzupełniające leczenie trastuzumabem u chorych na raka piersi w ramach programu lekowego jest uzasadnione wynikami kilku badań z losowym doбором chorych. W przypadku nowych metod leczenia wydaje się istotne potwierdzenie wartości w klinicznej praktyce u chorych, których charakterystyka może różnić się od wymaganej w badaniach kontrolowanych i szczególnie ważne w przypadku kosztownych metod leczenia.

Celem obecnego badania było określenie populacyjnej wartości leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi z guzami o średnicy ≤ 2 cm uczestniczących w programie lekowym obowiązującym w Polsce między 2008 i 2015 rokiem. Najważniejszym punktem końcowym analizy była ocena wpływu na czas przeżycia całkowitego i wolnego od choroby wobec czynników demograficznych i klinicznych. Dane do analizy zostały pozyskane z elektronicznego systemu sprawozdawania i rozliczania świadczeń opieki zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Analizie poddano 2958 chorych. Wykazano, że czynnikami istotnymi statystycznie wpływającymi na OS były: wiek, uzupełniające naświetlenie oraz liczba podań trastuzumabu. W przypadku DFS istotność statystyczną wykazano w przypadku: wieku, czasu między datą rozpoznania i rozpoczęcia leczenia, liczby podań trastuzumabu.

W analizowanej populacji chorych na raka piersi z wielkością guza pierwotnego ≤ 2 cm wskaźnik OS od 1 do 8 roku obserwacji wynosił odpowiednio 99,66%, 98,64%, 96,93%, 95,25%, 93,91%, 92,32%, 92,32%, 92,32%, natomiast odsetek DFS osiągnęły odpowiednio: 96,06%, 85,66%, 79,36%, 75,15%, 71,24%, 67,42%, 64,99%, 64,99%. Wyniki przeprowadzonej analizy — niezależnie od ograniczeń kwalifikacyjnych do leczenia w programie — są porównywalne z obserwacjami innych ośrodków europejskich i wskazują na wysoką jakość postępowania u chorych na raka piersi w Polsce.

P1

Cetuximab vs panitumumab — analiza skuteczności leczenia raka kolorektalnego przeciwciałami anti-EGFR w grupie 133 pacjentów leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu

Łukasz Hajac, Damian Ślepecki, Dominik Haus

Oddział Onkologii Klinicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław, Polska

Wstęp: Rak jelita grubego i odbytnicy jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych w Polsce. Komórki raka kolorektalnego wykazują ekspresję naskórkowego receptora wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR), a terapia przeciwciałami anti-EGFR jest uznaną metodą leczenia tej choroby w stadium zaawansowanym u chorych bez mutacji w genach RAS. Cetuximab i panitumumab są lekami celowanymi stosowanymi obecnie głównie w trzeciej linii leczenia, zgodnie z programem terapeutycznym NFZ. Obydwa blokują zewnątrzkomórkową domenę EGFR wyhamowując jego aktywność, a tym samym dalszy rozwój nowotworu, co prowadzi do wydłużenia czasu do progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w tej grupie pacjentów. Celem pracy jest ocena i porównanie skuteczności tych terapii u chorych leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu.

Materiał i metody: Przeanalizowano retrospektywne dane medyczne 133 chorych z zaawansowanym rakiem kolorektalnym leczonych anti-EGFR leczonych w latach 2009–2017. 72 z nich było leczonych panitumumabem, pozostali otrzymywali cetuximab. 51 chorych miało rozpoznane raka w odbytnicy, pozostałe zmiany zlokalizowane były w innych częściach jelita grubego. Według alternatywnego podziału, u 74% chorych choroba była zlokalizowana w tzw. „lewej” stronie jelita grubego, w reszcie przypadków po „prawej” stronie. Przeprowadzono analizy statystyczne w celu określenia różnic w efektywności leczeniu dwoma preparatami z analizą podgrup.

Wyniki: Pacjenci z rakiem odbytnicy wydają się dłużej odpowiadać na leczenie cetuximabem niż panitumumabem w ocenie wartości PFS. W przypadku innych podgrup odpowiedzi na leczenie są podobne. Chorzy z lokalizacją guza w „prawej” stronie jelita słabiej odpowiadają na leczenie obydwoimi anti-EGFR niż chorzy z rakiem „lewej” strony. Toksyczności leczenia były porównywalne, aczkolwiek istotna toksyczność skórno-słuzówkowa częściej dotyczyła pacjentów leczonych panitumumabem.

Omówienie: Praca pokazuje istotną efektywność leczenia przeciwciałami anti-EGFR w naszej populacji chorych przy jego niewielkich toksycznościach. Wstępna analiza sugeruje, iż w niektórych podgrupach chorych można by rozważyć uzależnienie wyboru przeciwciała od lokalizacji guza pierwotnego.

P2

Ekspresja genów *ATM*, *GNG7* i *MTDH* w nowotworach głowy i szyi

Anastazja Stój¹, Janusz Pawłęga², Klaudia Sowula³, Jan Bahyrycz², Agnieszka Klimkowska⁴, Marian Kurzyński³

¹Pracownia Diagnostyki Molekularnej, Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Polska

²Katedra Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

³Katedra i Klinika Otolaryngologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

⁴Zakład Diagnostyki Patomorfologicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Polska

Wstęp: Rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi jest heterogennym pod względem molekularnym nowotworem, o nie do końca poznanej patogenecie, co szczególnie dotyczy nowotworów HPV-ujemnych. Badanie określonych markerów molekularnych przyczynia się do poznania biologii tych nowotworów, a także pozwala na wyodrębnienie czynników prognostycznych.

Obniżona ekspresja genu *ATM* (*ataxia telangiectasia mutated*) kodującego kinazę serynowo-treoninową, biorącą udział w procesie naprawy DNA, wykazana została w raku krtani, raku piersi, raku jelita grubego i może być związana z gorszą przeżywalnością pacjentów. Obniżona ekspresja genu *GNG7* (*G protein subunit gamma 7*) kodującego podjednostkę heterotrimerycznego białka G ważnego w procesie transmembranowego przekazywania sygnałów, opisana została m.in. w raku trzustki, raku przełyku, raku krtani jako istotna w procesie karcynogenezy.

Podwyższona ekspresja genu *MTDH* (*AEG-1*, *LYRIC*) kodującego metadherynę, białko zaangażowane w transdukcję sygnałów w szlakach: PI3K-AKT, RAS-ERK, NF-κB, MAPK, Wnt, a także w proces transzycji epitelialno-mezenchymalnej, może być związana z większą agresywnością nowotworów i ich gorszym rokowaniem. Podwyższona ekspresja metadheryny stwierdzona została m.in. w raku piersi, raku krtani, raku żołądka, raku jelita grubego, raku endometrium, raku wątrobowokomórkowym jako związana z obecnością przerzutów i opornością na leczenie chemioterapią.

Celem pracy była ocena obniżonej ekspresji genów *ATM* i *GNG7* oraz podwyższonej ekspresji genu *MTDH* w nowotworach głowy i szyi. Nieprawidłowości w ekspresji wymienionych genów zestawiono z cechami histologicznymi i klinicznymi oraz przeżywalnością badanych pacjentów.

Materiały i metody: Badaniem objęto grupę 57 chorych na nowotwory głowy i szyi, leczonych w Klinice Otolaryngologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie w latach 2012–2016, z diagnozą histologiczną raka płaskonabłonkowego. Średnia wieku pacjentów była równa 65 lat (zakres: 41–84 lata); rozkład płci: 51 mężczyzn i 6 kobiet. Spośród badanych chorych pacjenci z rakiem krtani stanowili 70%, z rakiem gardła 23%, z rakiem języka 5%, natomiast pacjenci z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych z nieznanego ogniska pierwotnego — 2%.

Do badań wykorzystano świeżo pobrane wycinki z guza oraz tkanki prawidłowej spoza guza. Poziom ekspresji genów *ATM*, *MTDH* i *GNG7* na poziomie mRNA oznaczono za pomocą metody ilościowej reakcji PCR w czasie rzeczywistym (RT-qPCR). Nieprawidłowości w ekspresji wymienionych genów odniesiono do takich cech histologicznych i klinicznych pacjentów, jak odpowiednio: stopień złośliwości histologicznej (*grading*), obecność przerzutów, stosowana terapia, palenie papierosów, picie alkoholu. Mediana monitorowanego przebiegu choroby była równa 21 miesięcy (zakres: 1–60 miesięcy).

Wyniki: Nieprawidłowości w ekspresji genów *ATM*, *MTDH* i *GNG7* ujęte łącznie wykazano u 79% (45/57) pacjentów objętych badaniem, w tym obniżony poziom ekspresji genu *ATM* stwierdzono u 15,5% (9/57) pacjentów, obniżony poziom ekspresji genu *GNG7* u 52% (30/57), natomiast podwyższony poziom ekspresji genu *MTDH* stwierdzono 34,5% (20/57).

Wykazano, że obniżona ekspresja genu *ATM* była związana z gorszą przeżywalnością ($p = 0,028$, test log-rank). Nie wykazano istotnych zależności statystycznych badanych cech molekularnych w odniesieniu do parametrów histologicznych i klinicznych pacjentów.

Omówienie: Uzyskane wyniki potwierdzają potrzebę molekularnej charakterystyki nowotworów głowy i szyi, co w konsekwencji mogłoby prowadzić do wyodrębnienia podtypów molekularnych, z dalszym uwzględnieniem ich cech rokowniczych i predykcyjnych.

P3

Hiperglikemia indukowana chemioterapią u chorych leczonych przed- i pooperacyjnie z powodu raka piersi — badanie retrospektywne

Olga Milbrandt¹, Joanna Kujawska², Monika Przybylska², Wojciech Czaiński²

¹Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UMP, Oddział Chemioterapii, Poznań, Polska

²Katedra i Klinika Onkologii UMP, SKN, Poznań, Polska

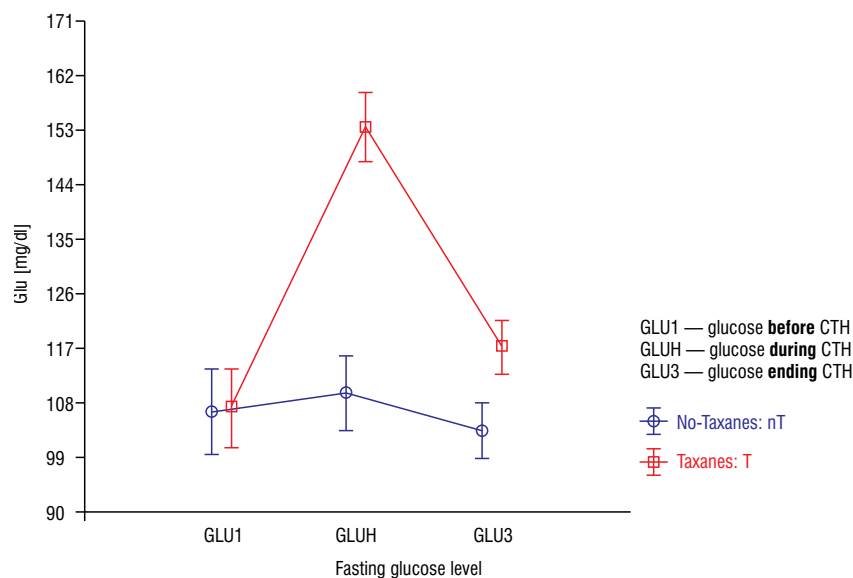
Wstęp: Rak piersi (BC) jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem wśród kobiet na świecie. W Polsce zachorowalność na raka piersi dramatycznie rośnie przy jednocześnie malejącej umieralności, co jest wynikiem znacznej poprawy skuteczności leczenia tego nowotworu. Zaburzenia metaboliczne, takie jak cukrzyca (DM), hiperglikemia i otyłość mają udowodniony związek ze zwiększonym ryzykiem jego rozwoju. Stosowanie chemioterapii w leczeniu raka piersi wpłynęło na wysoki odsetek przeżyć 5-letnich (OS: 82% według raportu EUROCARE) co oznacza, że rośnie populacja wyleczonych pacjentek. Jednakże terapia cytostatykami może być czynnikiem zwiększającym ryzyko powikłań metabolicznych m.in. zaburzeń metabolizmu glukozy. Hiperglikemia natomiast występująca podczas CTH może być negatywnym czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie. W niniejszej pracy zbadano zależność między rodzajem zastosowanego schematu chemioterapii (CTH), u chorych na raka piersi, a stężeniem glukozy we krwi na czczo.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 205 kobiet w wieku 28–81 lat (średni wiek: 56 lat), w stanie ogólnym ECOG: 0–1, u których został rozpoznany rak piersi w stopniu zaawansowania I–III. Chore zostały poddane leczeniu neoadjuwantową i adjuwantową chemioterapią w Klinice Onkologii UMP w latach 2011–2016. Pacjentki podzielono na dwie grupy w zależności od zastosowanego schematu chemioterapii: grupę (T) ($n = 111$, 54,2%) leczoną schematami chemioterapii zawierającymi docetaksel lub paklitaksel oraz grupę (nT) ($n = 94$, 45,8%), której terapia nie zawierała taksoidów. U wszystkich chorych analizowano poziom glikemii na czczo przed oraz w trakcie CTH. Hiperglikemię definiowano jako podwyższony poziom glukozy we krwi na czczo ≥ 100 mg/dl. Analiza statystyczna obejmowała również cechy kliniczne chorych, takie jak BMI, stan menopauzalny, podtyp raka piersi.

Wyniki: Przed CTH nieprawidłowy poziom glukozy rozpoznano u 104 chorych (50,7%), wśród nich zaledwie 17 (8,3%) miało wcześniej rozpoznaną i leczoną cukrzycę. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w poziomie glukozy przed CTH pomiędzy grupami T i nT ($p = 0,776$, mediana: 100 mg/dl). W trakcie CTH potwierdzono statystycznie istotny wzrost poziomu glukozy w grupie T ($p < 0,0001$, mediana: 124 mg/dl).

Dodatkowo wyodrębniono podgrupy chorych T i nT w zależności od stanu menopauzalnego. Przed leczeniem zaobserwowano wyższe stężenie glukozy we krwi u pacjentek po menopauzie w obu grupach chorych ($p = 0,015$ — T, $p = 0,041$ — nT). Natomiast w trakcie CTH wzrost glikemii na czczo był istotny statystycznie wśród pacjentek po menopauzie w grupie T poddawanych terapii zawierającej taksoidy ($p = 0,001$).

Wnioski: Leczenie cytostatykami może powodować zaburzenia metabolizmu glukozy, które istotnie częściej występuje u chorych poddanych CTH w skład której wchodzi docetaksel i paklitaksel. Najprawdopodobniej przyczyną różnic w poziomach glikemii są wyższe dawki steroidów stosowanych w premedykacji schematów CTH opartych na taksoidach. Pacjentki po menopauzie leczone taksanami mają największe ryzyko wystąpienia hiperglikemii w trakcie CTH. Dlatego wydaje się zasadne objęcie tej grupy chorych szczególną kontrolą diabetologiczną w trakcie CTH. Mimo, iż jest to prawdopodobnie powikłanie przejściowe warto też w trakcie obserwacji po zakończonym leczeniu, kontrolować poziom glukozy aby ocenić ryzyko rozwoju cukrzycy w tej grupie chorych.



Rycina 1.

P4

Który z biomarkerów jest najbardziej wiarygodny w ocenie stresu oksydacyjnego w płytkach krwi izolowanych od chorych na raka żołądka?

Magdalena Kędzierska¹, Joanna Kołodziejczyk-Czepas², Jarosław Jakubik³, Paweł Nowak², Piotr Potemski¹

¹Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; WWCOIT im. M. Kopernika w Łodzi, Polska

²Katedra Biochemii Uniwersytetu Łódzkiego, Łódź, Polska

³Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; WWCOIT im. M. Kopernika w Łodzi, Polska

Wstęp: Reaktywne formy tlenu lub azotu (RFT/RFA) w płytkach krwi powstają w fizjologicznych procesach z udziałem oksydaz błonowych, syntazy tlenu azotu, przemiany kwasu arachidonowego, metabolizmu fosfatydyloinozytolu i cyklu glutationowego. W stanach patologicznych płytki krwi mogą także wytwarzać dodatkowe ilości RFT/RFA, co obserwowane jest m.in. w stanach zapalnych i w różnych nowotworach. Jeśli skuteczność układów antyoksydacyjnych zmniejszy się, nadmiar RFT czy RFA wywołuje stres oksydacyjny, prowadząc do zmian funkcji hemostatycznych płytek krwi na te sprzyjające przerzutowaniu komórek nowotworowych.

Cel pracy: Celem pracy było zbadanie stężenia 3-nitrotyrozyny, całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza (TAS) i oznaczenie stężenia związków reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS) u chorych na gruczolowego raka żołądka (TNM IIIA–IV) przed rozpoczęciem leczenia systemowego.

Pacjenci i metody: Materiał badawczy stanowił łącznie 50 próbek płytek krwi wyizolowanych od chorych na raka żołądka (IIIA — 5 osób, IIIB — 13, IIIC — 18, IV — 14) przed wdrożeniem leczenia systemowego i od 32 zdrowych ochotników, którzy stanowili próbę kontrolną. Badania przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej UM w Łodzi (RNN/112/13/KE). Pomiar markerów stresu oksydacyjnego wykonano w Katedrze Biochemii UŁ. Do porównań między grupami użyto testu U Manna-Whitneya.

Wyniki: W badanych grupach zaobserwowano istotnie większe stężenie 3-nitrotyrozyny i TBARS u chorych na raka żołądka w porównaniu do osób zdrowych (odpowiednio, $p < 0,05$ i $p < 0,05$). U chorych na raka żołądka stężenie TAS było istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej ($p < 0,05$).

Na podstawie analizy dokumentacji medycznej wyselekcjonowano grupę 12 chorych z rakiem żołądka (IIIB — 7 i IV — 5), z wieloletnią, nieleczoną infekcją *Helicobacter pylori* (*H.p.*). U tych chorych stężenie TAS było istotnie większe w porównaniu z grupą chorych na raka żołądka bez infekcji *H.p.* ($p < 0,01$) i podobne jak w grupie kontrolnej ($p > 0,05$). To, co wyróżnia grupę chorych z obecnością infekcji *H.p.*, to największe stężenia biomarkerów stresu oksydacyjnego (TBARS i 3-nitrotyrozyny) w porównaniu do chorych bez infekcji ($p < 0,05$) i grupy kontrolnej ($p < 0,01$).

Omówienie: Zaburzenia procesu hemostazy u chorych na nowotwory mają charakter wieloczynnikowy. Na podstawie przeprowadzonych pilotażowych badań można przypuszczać, że zwiększenie stężenia 3-nitrotyrozyny, TBARS i zmniejszenie TAS w płytkach krwi może prowadzić do zmian funkcji hemostatycznych płytek krwi i zwiększonego tworzenia RFA/RFT. Ta hipoteza wymaga jednak potwierdzenia.

P5

Ocena ekspresji krążącego mRNA genu *RRM1* jako czynnik predykcyjny toksyczności radioterapii u chorych z nowotworami regionu głowy i szyi

Radosław Mlak¹, Tomasz Powrózek¹, Anna Brzozowska², Paweł Gołębiowski², Iwona Homa-Mlak¹, Marcin Mazurek¹, Teresa Małecka-Massalska¹

¹Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

²Zakład Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

Wstęp: Raki głowy i szyi (HNC, *head and neck cancers*) są szóstą co do częstości grupą nowotworów złośliwych na świecie. Kojarzenie radioterapii (RTH, *radiotherapy*) z lekami ukierunkowanymi molekularnie lub cytotoksycznymi (RCTH) przyczyniło się do znacznego wzrostu skuteczności tej metody leczenia. Pomimo korzyści zintensyfikowane leczenie wiąże się z działaniami niepożądanymi m.in. zapaleniem błon śluzowych (OM, *oral mucositis*) spotykanym niemal u wszystkich chorych. OM opisywane jest jako stopniowo narastający obrzęk błon śluzowych, któremu towarzyszy zaczerwienienie (*oral erythema*), owrzodzenie, a często również ból i zaburzenia połykania. Promieniowanie jonizujące prowadzi do uszkodzeń DNA. Są one rozpoznawane przez wyspecjalizowane białka mechanizmów naprawy DNA. Deoksyrybonukleotydów niezbędnych do prawidłowego ich funkcjonowania dostarcza reduktaza rybonukleotydomowa (RNR) heterodimersyiczny tetramer zbudowany z dwóch podjednostek: dużej (RNR1, kodowanej przez gen *RRM1*) i małej (RNR2). Zmiany w funkcjonowaniu białek kluczowych dla syntezy nukleotydów mogą modulować wydajność komórkowych mechanizmów naprawy DNA, a przez to wpływać na ryzyko wystąpienia i nasilenia OM u chorych na HNC.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 60 chorych poddanych RTH lub RCTH z powodu HNC (stopnie zaawansowania I–IV). Ekspresję *RRM1* (TaqMan[®], Thermo Fisher Scientific) zbadano w krążącym RNA wyizolowanym z surowicy krwi obwodowej (miRNeasy serum/plasma kit, Qiagen) pobranej przed rozpoczęciem leczenia.

Wyniki: W kolejnych tygodniach RTH rozwój OM, o różnym nasileniu, zaobserwowano u wszystkich badanych chorych. Żaden z badanych czynników demograficzno-klinicznych nie był istotnie związany z ryzykiem wystąpienia nasilonego OM. Wysoka ekspresja *RRM1* była związana z wyższym ryzykiem rozwoju OM 3 stopnia po 5 (OR = 4,97, p = 0,014), 6 (OR = 4,33, p = 0,025) oraz 7 (OR = 3,50, p = 0,022) tygodniu RTH. Biorąc pod uwagę ekspresję genu *RRM1* (ocenianą przed RTH) i stopień OM w kolejnych tygodniach leczenia, zastosowaliśmy analizę krzywych ROC w celu określenia punktu odcięcia, pozwalającego na zdiagnozowanie 3 stopnia OM. Analiza wykazała najwyższą przydatność diagnostyczną oceny wyjściowego poziomu ekspresji genu *RRM1* w diagnozowaniu występowania 3 stopnia OM po 5, 6 i 7 tygodniu RTH. W przypadku 5 tygodnia RTH czułość i swoistość wyniosły odpowiednio: 63,6% i 77,3% [AUC = 0,719 (0,582–0,832)], w 6 tygodniu było to odpowiednio: 84,6% i 60,5% [AUC = 0,722 (0,586–0,833)], natomiast w 7 tygodniu było to odpowiednio: 72,7% i 63,6% [AUC = 0,735 (0,599–0,845)].

Omówienie: Ocena poziomu ekspresji *RRM1* w RNA wyizolowanym z surowicy krwi obwodowej pozwala oszacować ryzyko rozwoju nasilonych postaci OM u chorych naświetlanych z powodu HNC. Ocena cfRNA (obok cfDNA) może w niedalekiej przyszłości stać się obiecującym narzędziem nieinwazyjnej diagnostyki pomocnej we wczesnym wykrywaniu oraz monitorowaniu toczącego się procesu nowotworowego. Może ona ponadto służyć wykrywaniu wznowy, prognozowaniu przebiegu choroby, odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia chorych.

P6

Ocena ekspresji prekursora mikroRNA-3662 we krwi obwodowej jako swoistego markera diagnostycznego gruczołowego raka płuca

Tomasz Powrózek¹, Barbara Kuźnar-Kamińska², Marcin Dziedzic³, Radosław Mlak¹, Halina Batura-Gabryel², Janusz Milanowski⁴, Teresa Małecka-Massalska¹

¹Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

³Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁴Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Wstęp: Wśród potencjalnych markerów molekularnych raka płuca cząsteczki mikroRNA wydają się być najbardziej atrakcyjną grupą markerów diagnostycznych ze względu na ich kluczową rolę w regulacji cyklu komórkowego oraz możliwości ich oznaczania we krwi obwodowej (tzw. płynna biopsja). Dotychczas w literaturze brak jest danych dotyczących użyteczności oceny prekursorów mikroRNA (pri-miRNA) w diagnostyce chorób nowotworowych.

Materiały i metody: Oceny ekspresji prekursora mikroRNA-3662 oceniono w osoczu krwi obwodowej pozyskanym od 54 chorych na nedorobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium I–IIIA choroby oraz 100 osób zdrowych za pomocą techniki qRT-PCR.

Wyniki: Ekspresja pri-mikroRNA-3662 była istotnie wyższa u chorych na NDRP w porównaniu do zdrowych osób. Ponadto ekspresja prekursora mikroRNA była istotnie wyższa u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego w porównaniu do chorych na raka płaskonabłonkowego ($p < 0,001$). W oparciu o analizę krzywych ROC, test oparty na ocenie pri-mikroRNA-3662 umożliwił odróżnienie chorych na raka gruczołowego (stadium I i II) od osób zdrowych z czułością 66,7% oraz swoistością 92,5% ($AUC = 0,824$). Natomiast ocena badanego markera umożliwiła odróżnienie chorych na raka gruczołowego (stadium I i II) od chorych na raka płaskonabłonkowego (stadium I i II) z czułością 66,7% oraz swoistością 82,8% ($AUC = 0,838$).

Wnioski: Ocena krążącego prekursora mikroRNA-3662 może poprawić wykrywalność potencjalnie operacyjnych stadiów zaawansowania raka gruczołowego. Prekursory mikroRNA wydają się być nową grupą obiecujących markerów diagnostycznych raka płuca, na które należy zwrócić większą uwagę w przyszłości.

P7

Ocena skuteczności chemioterapii indukcyjnej u chorych na raka piersi

Antoni Chorow

Grodzieński Państwowy Uniwersytet Medyczny, Grodno, Białoruś

Wstęp: Rak piersi znajduje się na pierwszym miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet.

Cel pracy: Celem pracy była ocena możliwości wykorzystania badań morfologicznych w celu oceny skuteczności chemioterapii indukcyjnej u kobiet z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi.

Materiał i metody: Badaniami objęto 210 kobiet w wieku od 31 do 75 lat. Wszystkie kobiety otrzymywały chemioterapie przedoperacyjną przedoperacyjną według schematu CAF. Zgodnie z kryteriami RECIST oceniano kliniczną odpowiedź na chemioterapię oraz efekt leczenia na podstawie badania histopatologicznego materiału przedoperacyjnego i pooperacyjnego. Stosując metody oryginalnej (morfometria WCIF «ImageJ») badane parametry jąder komórek nowotworowych. Używana ocena dynamiki Ki-67.

Wyniki: U 65,7% chorych obserwowano korzystną kliniczną odpowiedź na leczenie; całkowita remisja u 19,0%, częściowa remisja u 49,7%. Uznana za brak odpowiedzi stabilizacja choroby miała miejsce u 24,8% badanych, progresja choroby u 9,5%. W materiale pooperacyjnym u 20,4% osób odnotowano całkowitą remisję zmian nowotworowych (pCR, *pathological complete response*). Oznaczone zmiany «nuclear area» jąder z 3,12 (2,93–3,62) do 4,69 (3,88–5,05), która wynosiła 50,3% ($p < 0,001$), «shape factor» jąder z 0,14 (0,12–0,17) do 0,08 (0,06–0,11) która wynosiła 42,9% ($p < 0,001$). W trakcie badania immunohistochemicznego w materiale przedoperacyjnym Ki-67 — od 11% do 69%, średnio 41,2%; po leczeniu poziom Ki-67 — 14,2%, zmniejszenia o 27% ($p < 0,05$).

Wnioski: Skojarzenie schematu CAF u chorych na raka piersi to chemioterapia pozwalająca prawie zawsze na osiągnięcie remisji choroby. Badania morfologiczne i immunohistochemiczne można z powodzeniem stosować w celu oceny skuteczności chemioterapii indukcyjnej u chorych na raka piersi.

P8

Ocena skuteczności i toksyczności radioterapii z modulacją intensywności wiązki u chorych po resekcji międzybłoniaka opłucnej

Marta Olszyna-Serementa, Piotr Jaśkiewicz, Dariusz Kowalski, Maciej Krzakowski

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

Wstęp: Niekompletna resekcja międzybłoniaka opłucnej ma negatywny wpływ na przeżycie chorych z tym rozpoznaniem. Wartość radioterapii pooperacyjnej nadal jest dyskusyjna.

Cel pracy: Retrospektywna ocena bezpieczeństwa i skuteczności radioterapii z modulacją intensywności wiązki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) po resekcjach chirurgicznych u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

Materiał i metody: W latach 2007–2016 12 chorych po radykalnej makroskopowo resekcji międzybłoniaka opłucnej otrzymało uzupełniającą terapię. Mediana wieku wynosiła 59 lat, zakres 37–75. Wszyscy chorzy mieli rozpoznany histologiczny typ nabłonkowy. Zewnątrzopłucnową pleuropneumonektomię wykonano u 4 chorych, dekortykację z pleurektomią i resekcją klinową u 7 i lobektomię z pleurektomią u 1 chorego. Chorzy otrzymali radioterapię uzupełniającą do dawki całkowitej 54–56 Gy we frakcjonowaniu po 2 Gy techniką IMRT. Pięciu chorych otrzymało dodatkowo chemioterapię adjuwantową według schematu cisplatyna/pemetreksed. Analizowano model niepowodzenia i przeżycia całkowitego.

Wyniki: Mediana przeżycia wyniosła 28 miesięcy (zakres 7–65); odpowiednio 28 i 15 miesięcy w grupie z chemioterapią i bez chemioterapii adjuwantowej.

Nie zaobserwowano toksycznego wpływu radioterapii powyżej 2 stopnia według RTOG, głównie obserwowano zmęczenie (67% chorych) i ból (42% chorych).

Przerzuty odległe obserwowano u 5 chorych (42%).

Wnioski: Wyniki analizy retrospektywnej wskazują na ograniczoną wartość radioterapii pooperacyjnej u chorych po resekcji międzybłoniaka w zalecanych dawkach promieniowania, przy akceptowalnej toksyczności leczenia.

P9

Określenie czułości i swoistości badania ultrasonograficznego w ocenie węzłów chłonnych pachowych u kobiet leczonych z powodu raka piersi w województwie lubuskim w latach 2010–2015. Materiał własny Szpitala Uniwersyteckiego im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

Beata Iwanowska-Chomiak^{1, 2}, Krzysztof Krasowski^{2, 3}, Róża Poźniak-Balicka^{1, 2}

¹Zakład Radioterapii, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego, Zielona Góra, Polska

²Centrum Monitorowania Chorób Nowotworowych, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego, Zielona Góra, Polska

³Uniwersytet Zielonogórski Wydział Informatyki, Elektrotechniki i Automatyki, Zielona Góra, Polska

Jednym z najważniejszych czynników rokowniczych dla raka piersi jest stan węzłów chłonnych pachowych. Właściwa diagnostyka układu chłonnego umożliwi odpowiednie leczenie przedoperacyjne, dające najlepsze wyniki dla przeżyć całkowitych chorych. Badanie ultrasonograficzne (USG) ma ustabilizowaną pozycję w ocenie układu chłonnego powierzchownego. Cechuje się dużą czułością i swoistością (tj. średnia czułość to 87%, swoistość 86% na podstawie metaanalizy de Bondt i wsp.). W badaniu analizowano czułość i swoistość diagnostyki USG dla węzłów chłonnych powierzchownych — pachowych. Czułość badania jest to liczba wykrytych przypadków choroby, czyli stwierdzenie w badaniu USG obecności zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych potwierdzona patologicznie. Swoistość badania oznacza liczbę zdrowych, w naszym badaniu niezmiennych nowotworowo węzłów chłonnych, potwierdzonych patologicznie. Do badania włączono 262 kobiety leczone z powodu raka piersi w województwie lubuskim w latach 2010–2015, u których ustalono kliniczny i patologiczny stopień zaawansowania choroby. Każda z chorych miała wykonane badanie USG układu chłonnego pachy przez doświadczonego radiologa z wykorzystaniem dopplera mocy (PD) i dopplera kodowanego kolorem (CD). Z badania wyłączono chore z cechą T4 i N3. Zakład radiologii wykonujący badania USG bierze udział w programie profilaktyki raka piersi, wykonuje rocznie kilka tysięcy badań USG gruczołu piersiowego wraz z okolicznym układem chłonnym. Kryterium oceny węzła chłonnego podlegała jego wielkość, kształt, budowa wnęki, unaczynienie, granice zewnętrzne i echogeniczność. Kliniczny stan węzłów chłonnych cN0 — bez przerzutów na podstawie badania USG zanotowano u 174 chorych. Cechę c N+, czyli zmienione przerzutowo węzły chłonne stwierdzono u 88 chorych. Następnie analizowano stopień patologicznego zajęcia układu chłonnego (p N). Uzyskano zgodność klinicznego stopnia zaawansowania N0 z patologicznym wynikiem u 118 chorych. Potwierdzono zgodność badania USG dla c N+ z pooperacyjnym wynikiem histopatologicznym u 61 chorych.

Czułość badania USG w ocenie węzłów chłonnych powierzchownych w naszym materiale wyniosła 70%. Swoistość diagnostyki USG u naszych pacjentów wynosząca 68% jest niższa od publikowanych badań, wymaga dalszej analizy danych. Badanie USG w ocenie węzłów chłonnych powierzchownych jest cennym, łatwo dostępnym i tanim narzędziem w rękach doświadczonego lekarza diagnosty.

Piśmiennictwo

1. De Bond RB, Nelemans PJ, Hoffman PA. Detection of lymph node metastases in head and neck metastases a metaanalysis comparing US, CT and MRI imaging. *Eur J Radiol.* 2007; 64: 266–272.
2. Lee B, Lim AK, Krell J et al. The efficacy of axillary ultrasound in the detection of nodal metastasis in breast cancer. *AJR AM Roentgenol.* 2013; 200(3): W314–320.
3. Stachs A, Thi AT, Dieterich M et al. Assessment of Ultrasound Features Predicting Axillary Nodal Metastasis in Breast Cancer: The Impact of Cortical Thickness Ultrasound *Int. Open.* 2015; 1(1): F19–24.
4. Bialek EJ, Jakubowski W. Mistakes in ultrasound diagnosis of superficial lymph nodes. *J Ultrason.* 2017; 17: 59–65.
5. Jackson RS, Mylander C, Rosman M et al. Normal axillary ultrasound excludes heavy nodal disease burden in patient with breast cancer. *Ann Surg. Oncol.* 2015; 22(10): 3289–3295.
6. Assing MA, Patel BK, Karamsadkar N, Weinfurter J, Usmani O, Kiluk JV, Druktenis JS, *Breast J.* 2017. DOI: 10.1111/tbj.1281.
7. Moore A, Hester M, Nam MW et al. Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol.* 2008; 968: 630–636.
8. Cools-Lartigue J, Meterissian S. Accuracy of axillary ultrasound in the diagnosis of nodal metastasis in invasive breast cancer: a review. *World J Surg.* 2012; 36(1): 46–54.

P10

Polimorfizm promotora genu *TNFRSF1A* (-610T > G) jako obiecujący czynnik predykcyjny wystąpienia ostrego odczynu popromiennego u chorych napromienianych z powodu HNC

Anna Brzozowska¹, Tomasz Powrózek², Iwona Homa-Mlak², Radosław Mlak², Marzanna Ciesielka³, Paweł Gołębiowski¹, Teresa Małecka-Massalska²

¹Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

²Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

³Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Wstęp: Rocznie na świecie diagnozowanych jest około 650 tysięcy nowych przypadków nabłonkowych nowotworów głowy i szyi (HNC). W leczeniu HNC oprócz chirurgii stosuje się radioterapię (RTH) i/lub chemioterapię (CRTH/CHT). Jednym z najczęstszych powikłań i jednocześnie ograniczeń RTH, jest ostry popromienny odczyn błon śluzowych (OPOBS). W rozwoju OPOBS decydującą rolę odgrywają cytokiny prozapalne (w tym TNF- α). Zmiany genetyczne tj. polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs) w obrębie genów kodujących receptory dla wyżej wymienionych cytokin (tj. *TNFRSF1A*) mogą zmieniać ich funkcjonowanie, a przez to prowadzić do opisanych wyżej schorzeń.

Celem badania była ocena zależności pomiędzy SNP *TNFRSF1A* (rs4149570) a ryzykiem wystąpienia i nasilenia OPOBS.

Materiał i metody: Badanie objęło 58 chorych z HNC w I–IV stopniu zaawansowania napromienianych radykalnie do dawki 50–70 Gy przy użyciu techniki IMRT. OPOBS oceniony został przy użyciu skali RTOG/EORTC. Genotypy określone zostały przy użyciu metody sekwencjonowania bezpośredniego w DNA wyizolowanym z krwi obwodowej.

Wyniki: Chorzy z genotypem TT lub GT charakteryzowali się wyższym ryzykiem OPOBS 3 stopnia w 5 tygodniu RTH ($p = 0,041$; OR = 9,240; 95% CI: 1,101–77,581) w porównaniu do nosicieli genotypu GG. Podobnie wyższe ryzyko 3 stopnia OPOBS w 6 ($p = 0,030$; OR = 10,50; 95% CI: 1,257–87,690) i 7 ($p = 0,008$; OR = 5,625; 95% CI: 1,584–19,975) tygodniu RTH obserwowano u pacjentów z obecnością allele T (genotypy GT lub TT) w porównaniu do chorych z genotypem GG. Wśród uznanych czynników ryzyka takich jak: płeć, wiek, zaawansowanie choroby, palenie tytoniu, spożycie alkoholu, skojarzona chemioterapia, tylko spożycie alkoholu i chemioterapia istotnie zwiększały nasilenie OPOBS. W grupie chorych nadużywających alkoholu istotnie częściej stopień 3 OPOBS w porównaniu do stopnia 1 i 2 występował w 7 tygodniu RTH ($p = 0,026$; OR = 3,485; 95% CI: 1,166–10,418). Wśród chorych ze skojarzoną chemioterapią stopień 3 OPOBS, istotnie częściej niż stopień 1 i 2, obserwowany był w 5 i 7 tygodniu RTH odpowiednio ($p = 0,0195$; OR = 0,77; 95% CI: 1,302–19,802) oraz ($p < 0,0017$; OR = 778; 95% CI: 2,323–26,043).

Wnioski: Badanie nasze, pomimo wielu ograniczeń wynikających przede wszystkim z wielkości badanej grupy wykazało, że ostry odczyn popromienny pod postacią OPOBS występował istotnie częściej u chorych będących nosicielami allele T genu *TNFRSF1A*. Wyniki naszej analizy wymagające dalszych badań jednak sugerują, że w patomechanizmie rozwoju ostrego odczynu popromiennego w obrębie błon śluzowych u chorych napromienianych z powodu HNC, prawdopodobnie istotną rolę odgrywać może receptor dla TNF- α , a zmiany genetyczne zlokalizowane w kodującym go genie (np. SNPs) mogą modulować ryzyko występowania OPOBS u chorych leczonych za pomocą RTH.

P11

Polimorfizm regionu regulacyjnego genu *GRHL* (-2531C > T) jako obiecujący czynnik predykcyjny wystąpienia ostrego odczynu popromiennego u chorych napromienianych z powodu HNC

Anna Brzozowska¹, Iwona Homa-Mlak², Radosław Mlak², Paweł Gołębiowski¹, Marcin Mazurek², Marzanna Ciesielka³, Teresa Małecka-Massalska²

¹Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

²Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

³Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Wstęp: Nowotwory obszaru głowy i szyi (HNC) są szóstym co do częstości nowotworem na świecie.

Modyfikacja schematów leczenia chemicznego lub eskalacja dawki promieniowania, jak również stosowanie niekonwencjonalnych schematów frakcjonowania dawki i kojarzenia ww. metod prowadzi do polepszenia wyników leczenia, zwiększając jednocześnie ryzyko rozwoju ostrego odczynu popromiennego ze strony błon śluzowych obszaru głowy i szyi (OPOBS).

Na rozwój odczynu popromiennego i OPOBS wpływ może mieć grelina (GRHL) poprzez modyfikację odpowiedzi zapalnej, apoptozy i gojenia. Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP) genu kodującego GRHL mogą zmieniać jej funkcję. Celem badania była ocena zależności pomiędzy SNP (rs1629816) w regionie regulacyjnym (c.-2531C > T) genu *GHRL* a ryzykiem wystąpienia i nasilenia OPOBS u chorych napromieniowanych z powodu HNC.

Materiał i metody: Badanie objęło 58 chorych z HNC w I–IV stopniu zaawansowania napromieniowanych radykalnie do dawki 50–70 Gy przy użyciu techniki IMRT. OPOBS oceniony został przy użyciu skali RTOG/EORTC. Genotypy określone zostały przy użyciu metody minisekwencjonowania (SNaPshot PCR) w DNA wyizolowanym z krwi obwodowej.

Wyniki: Częstości genotypów genu *GHRL* (c.-2531C > T, rs1629816) były następujące: AA — 21,5%, GA — 40% oraz GG — 38,5%. Są one zbliżone do tych dostępnych w bazie dbSNP (AA, AG i GG odpowiednio 18,6%, 49,6 i 31,8%). Badane genotypy znajdowały się w równowadze Hardy-Weinberga ($p = 0,1549$). Rozkład genotypów nie zależał od czynników demograficzno-klinicznych.

Genotyp AA ponad 7-krotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia nasilonych objawów odczynów zapalnych (2 i 3 stopnia) w 6 tygodniu radioterapii (AA vs GA lub GG odpowiednio: 17,9% vs 82,1% chorych, OR = 0,14, 95 CI: 0,02–0,98; $p = 0,0481$). Nie wykazano istotnych zmian ryzyka nasilenia odczynu zapalnego w 6 tygodniu w zależności od występowania poszczególnych czynników demograficzno-klinicznych.

Wnioski: Badanie nasze, wykazało, że OPOBS występował istotnie rzadziej u chorych z genotypem AA genu *GHRL*. Status genu *GHRL* może być istotnym czynnikiem wpływającym na patomechanizm OPOBS u chorych napromieniowanych z powodu HNC. Obserwowana osobnicza zmienność w nasileniu OPOBS może wynikać ze zmian genetycznych (np. SNPs) zlokalizowanych w genie *GHRL*. Potwierdzenie związku ocenianego SNP z nasileniem OPOBS może stanowić podstawę do zastosowania oceny genotypów *GHRL* jako czynnika predykcyjnego. Umożliwiłoby to wyodrębnienie chorych o zwiększonym ryzyku OPOBS.

P12

Porównanie ekspresji tetraspaniny CD151 w guzach pierwotnych i przerzutowych u pacjentek z rakiem piersi — badanie pilotowe

Marcin Braun^{1,2}, Dominika Piasecka¹, Piotr Potemski⁴, Rafał Sądej³, Radziław Kordek¹, Hanna Romańska-Knight¹

¹Zakład Patologii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

²Studium Medycyny Molekularnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³Zakład Enzymologii Molekularnej, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed, Gdańsk, Polska

⁴Klinika Chemioterapii Nowotworów, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika, Łódź, Polska

Wstęp: Nadmierna ekspresja tetraspaniny CD151 w raku piersi związana jest z jego dużym potencjałem inwazyjnym i metastatycznym. Udowodniono, że CD151 jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w tym nowotworze. Wiadomo także, że ogniska pierwotne i przerzutowe raka piersi mogą wykazywać dużą heterogenność fenotypową i genotypową. W projekcie weryfikujemy możliwość tworzenia przerzutów CD151-pozytywnych przez guzy CD151-ujemne.

Materiały: Do badania pilotowego zakwalifikowano 42 pacjentki z rakiem piersi (średnia wieku 56 ± 10 lat) z przerzutami do węzłów chłonnych (co najmniej N1) i brakiem nadmiernej ekspresji CD151 w guzach pierwotnych. Immunohistochemicznie oceniliśmy status ekspresji CD151 w ogniskach przerzutowych do węzłów chłonnych (przeciwciała mysie, w rozcieńczeniu 1:100, Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK).

Wyniki: U 8 z 42 pacjentek (19%) z badanej grupy stwierdzono nadmierną ekspresję CD151 w ogniskach przerzutowych do węzłów chłonnych przy potwierdzeniu ujemnego statusu CD151 ogniska pierwotnego. U 7 pacjentek guzy pierwotne były ER+/PR+/HER2-, a u 1 stwierdzono raka ER-/PR-/HER2-. Planujemy rozszerzenie grupy badanej, ocenę obecności komórek raka CD151-pozytywnych we krwi krążącej (ADNA test, Qiagen, Germany) i przeprowadzenie badań funkcjonalnych *in-vitro*.

Wnioski: Badanie pilotowe pokazuje, że istnieje grupa raków piersi z nadmierną ekspresją CD151 w ognisku przerzutowym wywodzącym się z CD151-negatywnego ogniska pierwotnego. Możliwymi wyjaśnieniami tego zjawiska są: istnienie w guzie nielicznych grup komórek CD151(+), które wybiórczo ulegają przerzutowaniu lub nabywanie nadmiernej ekspresji CD151 w procesie przerzutowania. Dalsze badania mające na celu weryfikację tych hipotez są w toku.

Omówienie: Możliwość tworzenia CD151-pozytywnego przez guzy CD151-negatywne, którą prezentujemy w tym badaniu doskonale obrazuje heterogenność molekularną i fenotypową raka piersi występującą również w obrębie danego pacjenta, co może mieć w przyszłości duże znaczenie kliniczno-diagnostyczne w charakterystyce i podejściu terapeutycznym do takich pacjentek.

P13

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w analizach ekonomicznych dla terapii *add-on* stosowanych u pacjentów onkologicznych

Ewa Borowiack¹, Anna Nowotarska¹, Joanna Jarosz¹, Magdalena Marzec¹, Agata Orkisz¹, Patrycja Prządka-Machno²

¹NUEVO HTA s.c., Kraków, Polska

²Pfizer Polska Sp. z o.o.

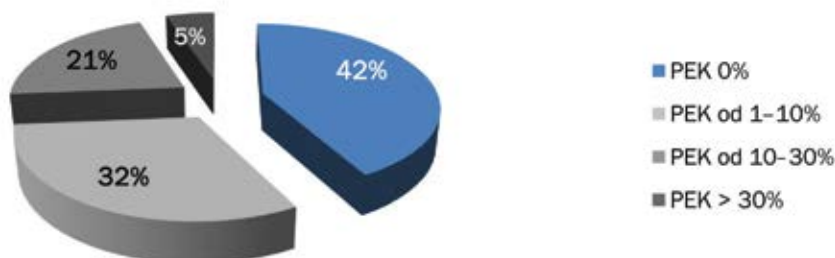
Wstęp: Określenie terapia typu *add-on* (AOT) oznacza nową terapię, skierowaną często do grupy pacjentów o określonych cechach genotypowych, która ze względu na swoją innowacyjność, nie posiada alternatywy. Przeznaczona jest, jako terapia uzupełniająca do standardowo stosowanego schematu leczenia. Terapia dodana może stanowić element leczenia skojarzonego tzn. być podawana w tym samym czasie, co terapia standardowa (TS), np. palbocycyklid, bewacyzumab [1, 2]), w celu zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia remisji, wydłużenia całkowitego przeżycia, czy progresji bez objawów choroby. AOT może również stanowić leczenie podtrzymujące, mające na celu wydłużenie czasu trwania remisji (np. olaparib [3]). W zaawansowanym stadium choroby nowotworowej AOT może znacząco wydłużyć PFS w porównaniu do samej TS (np. odnotowany współczynnik hazardu (HR) u pacjentek z nowotworem piersi (NP) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności: 0,46; 0,72) na korzyść palbocycyklidu plus letrozolu vs monoterapia letrozolem [2]).

Analogicznie jak inne kosztowne terapie onkologiczne, AOT ubiegające się o refundację są poddawane ocenie ekonomicznej. Najczęściej stosowane metody oceny ekonomicznej to analiza koszty-efektywność (CEA, *cost-effectiveness analysis*), której wynikiem jest wskaźnik inkrementalnej efektywności kosztowej (ICER, *incremental cost-utility ratio*) oraz analiza koszty-użyteczność (CUA, *cost-utility analysis*), gdzie efektem końcowym jest wskaźnik użyteczności kosztowej (ICUR, *incremental cost-effectiveness ratio*). Przygotowane analizy są składane do agencji takich jak np. NICE, AOTMiT celem wydania rekomendacji refundacyjnej. Aby rozstrzygnąć, czy nowa technologia medyczna jest warta swojego kosztu, strony podejmujące decyzje muszą porównać ICUR/ICER dla nowej technologii z (oficjalną lub przybliżoną) gotowością do zapłaty za jednostkę efektu, to jest progu opłacalności pozwalającego na ostateczną rekomendację [4–7]. Innowacyjne leki onkologiczne dodawane do terapii standardowych (AOT) mają trudności z uzyskaniem refundacji w Polsce i na świecie. Jednym z głównych powodów negatywnych rekomendacji refundacyjnych jest wielkość ICUR/ICER w analizach ekonomicznych (AE), który przekracza sztywne progi opłacalności ustalone dla danego kraju (w Polsce 3 × PKB na mieszkańca). Przeanalizowano, zatem jak kształtuje się prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla terapii *add-on* stosowanych w nowotworach piersi i układu moczowo-płciowego (NUMP).

Materiał i metody: Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie (MEDLINE przez *PubMed*) analiz ekonomicznych dotyczących terapii onkologicznych typu *add-on* w ocenianych wskazaniach. W programie *MS Excel* przygotowano arkusz do ekstrakcji danych oraz dokonano analizy statystycznej.

Wyniki: Bazując na przedstawionych analizach wrażliwości dla 7 substancji *add-on* w 19 na 45 zidentyfikowanych AE, oszacowano szanse na uzyskanie ICUR poniżej progu opłacalności dla porównań z komparatorem standardowym [8–26]. Dla 42% porównań prawdopodobieństwo to wyniosło 0%, dla 32% było niskie i wahało się w przedziale 0–10%. Jedynie dla 5% uzyskano prawdopodobieństwo wyższe niż 30%.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej



Dodatkowo, przeanalizowano odchylenie procentowe od założonego progu opłacalności uzyskanego ICUR w porównaniu ze standardowym komparatorem. Średnio takie przekroczenie wyniosło 543%, przy maksymalnej wartości 991% i minimalnej 112%.

Wnioski: Bez względu na wartość kliniczną i cenę leku znaczna część leków *add-on* stosowana w NP i NUMP nie ma szansy sprostać wymogom prawnym i być dostępna dla pacjentów z powodu obowiązującego sposobu oceny technologii medycznych w naszym kraju. Wskazywanie potrzeby odmiennego podejścia do terapii *add-on* jest tematem zasadnym, w szczególności w aspekcie kwestii ekonomicznych krajów takich jak Polska, gdzie obowiązują sztywne progi opłacalności.

Piśmiennictwo

- Charakterystyka produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab): http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
- Charakterystyka produktu leczniczego Ibrance® (palbocycyklid): http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003853/WC500217196.pdf.
- Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza®: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003726/WC500180151.pdf.
- Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T et al. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ.* 2010; 19(4): 422–437. doi: 10.1002/hec.1481.
- Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. *BMJ.* 2007; 335(7616): 358–359. doi: 10.1136/bmj.39308.560069.BE.
- Barnieh L, Manns B, Harris A et al. A synthesis of drug reimbursement decision-making processes in organisation for economic co-operation and development countries. *Value Health.* 2014; 17(1): 98–108. doi: 10.1016/j.jval.2013.10.008.
- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA): <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
- Diaby V, Adunlin G, Ali AA et al. Cost-effectiveness analysis of 1st through 3rd line sequential targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 160(1): 187–196. Epub 2016 Sep 21.
- Durkee BY, Qian Y, Pollom EL et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(9): 902–909. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9105. Epub 2015 Sep 8.
- Dedes KJ, Matter-Walstra K, Schwenkglenks M et al. Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: an economic evaluation. *Eur J Cancer.* 2009; 45(8): 1397–1406. doi: 10.1016/j.ejca.2008.12.016. Epub 2009 Jan 13.
- Beauchemin C, Letarte N, Mathurin K et al. A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada. *J Med Econ.* 2016; 19(6): 619–629. doi: 10.3111/13696998.2016.1151431. Epub 2016 Mar 2.
- Delea TE, Hawkes C, Amonkar MM et al. Cost-Effectiveness of Lapatinib plus Letrozole in Post-Menopausal Women with Hormone Receptor-and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2013; 8(6): 429–437. doi: 10.1159/000357316.
- Delea TE, Amdahl J, Chit A et al. Cost-effectiveness of lapatinib plus letrozole in her2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer in Canada. *Curr Oncol.* 2013; 20(5): e371–387. doi: 10.3747/co.20.1394.
- Fleeman N, Bagust A, Boland A et al. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2011; 15(42): 1–100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0033969/>.
- Delea TE, Tappenden P, Sofrygin O et al. Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *Eur J Health Econ.* 2012; 13(5): 589–603. doi: 10.1007/s10198-011-0323-1. Epub 2011 Jun 24.
- Le QA, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-positive advanced breast cancer. *Cancer.* 2009; 115(3): 489–498. doi: 10.1002/cncr.24033.
- Matter-Walstra K, Rühstaller T, Klingbiel D et al. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 158(1): 51–57. doi: 10.1007/s10549-016-3822-z. Epub 2016 Jun 8.
- Hinde S, Epstein D, Cook A et al. The Cost-Effectiveness of Bevacizumab in Advanced Ovarian Cancer Using Evidence from the ICON7 Trial. *Value Health.* 2016; 19(4): 431–439. doi: 10.1016/j.jval.2016.01.013. Epub 2016 Mar 24.
- Barnett JC, Alvarez Secord A, Cohn DE et al. Cost effectiveness of alternative strategies for incorporating bevacizumab into the primary treatment of ovarian cancer. *Cancer.* 2013; 119(20): 3653–3661. doi: 10.1002/cncr.28283. Epub 2013 Aug 6.
- Schaffer EM, Coles TM, Wysham WZ et al. Adding Bevacizumab To Single-Agent Chemotherapy For The Treatment Of Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis Of The Aurelia Trial. *Value Health.* 2015; 18(7): A461. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.1193. Epub 2015 Oct 20.
- Tappenden P, Harnan S, Ren S et al. Olaparib for Maintenance Treatment of BRCA 1 or 2 Mutated, Relapsed, Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube and Peritoneal Cancer in People Whose Relapsed Disease has Responded to Platinum-Based Chemotherapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2016 Aug 9. [Epub ahead of print].
- Edwards SJ, Barton S, Thurgar E et al. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015; 19(7): 1–480. doi: 10.3310/hta19070.
- Fisher M, Gore M. Cost-effectiveness of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of women with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer in the UK: analysis based on the final survival data of the OVA-301 trial. *Value Health.* 2013; 16(4): 507–516. doi: 10.1016/j.jval.2013.01.011. Epub 2013 May 9.
- Montalar J, Cajaraville G, Carreras MJ et al. Trabectedin plus PLD versus PLD monotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis in Spain. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice* 2012; 19(4): 364–369.
- Papaioannou D, Rafia R, Stevenson MD et al. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer. *Health Technol Assess.* 2011; 15 (Suppl 1): 69–75. doi: 10.3310/hta15suppl1/08.
- Coon TJ, Hoyle M, Green C et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010; 14(2): 1–184, iii–iv. doi: 10.3310/hta14020.

P14

Przekazywanie złych wiadomości w onkologii

Aldona Katarzyna Jankowska

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wstęp: Przekazywanie niepomyślnych wiadomości jest jednym z najtrudniejszych zadań onkologa. Według raportu OECD Health at a Glance: Europe 2016, Polska zajmuje ostatnie miejsce w Europie w jakości komunikacji w opiece medycznej, co dowodzi pilnej potrzeby stworzenia i rozpowszechnienia właściwych standardów komunikacji medycznej.

Materiał i metody: Analiza piśmiennictwa oraz perspektywy polskich pacjentów z chorobą nowotworową.

Wyniki: Opracowanie protokołu EMPATIA — narzędzia wspierającego lekarza onkologa w procesie przekazywania złych wiadomości w onkologii. Ocena protokołu przez 32 polskich psychoonkologów.

Omówienie: Rozzwanie informacji o rozpoznaniu choroby nowotworowej jest dla pacjenta jedną z najtrudniejszych sytuacji w życiu dlatego ta rozmowa wymaga szczególnego profesjonalizmu ze strony lekarza. Protokół oparty na akronimie słowa EMPATIA zawiera

omówienie kolejnych etapów i najistotniejszych elementów procesu przekazywania niepomyślnych wiadomości: emocje, miejsce, perspektywa pacjenta, adekwatny język, treść wiadomości, informacje dodatkowe oraz adnotacja w dokumentacji. Protokół w ocenie psychoonkologów może stanowić istotną pomoc w praktyce onkologicznej.

Piśmiennictwo

1. Baile W.F., Buckman R., Lenzi R. i wsp. SPIKES-A sixstep protocol for delivering bad news: Application to the patient with cancer. *Oncologist*. 2000; 5: 302–311.
2. Parker P.A., Baile W.F., de Moor C. i wsp. Breaking bad news about cancer: patients' preferences for communication. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2049–2056.

P15

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) reguluje odpowiedź nieinwazyjnych komórek raka piersi na środowisko prozapalne

Dominika Piasecka¹, Magdalena Mieszkowska², Marcin Braun¹, Radziśław Kordek¹, Rafał Sądej², Hanna Romańska-Knight¹

¹Zakład Patologii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

²Zakład Enzymologii Molekularnej, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku i Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk, Polska

Wstęp: Choć molekularny profil DCIS (*ductal carcinoma in situ*) i IDC (*invasive ductal carcinoma*) jest niemal identyczny w obrębie danego podtypu histologicznego, to nadal nie udało się zidentyfikować przedinwazyjnego odpowiednika dla inwazyjnego, bazalnego (ER/PR-/HER2-) raka piersi. Prozapalne mikrośrodowisko guza sprzyja progresji nowotworowej m.in. poprzez promowanie proliferacji komórek o wysokiej inwazyjności. Można więc przypuszczać, że w wyniku selektywnej presji dominujących komórek o fenotypie bazalnym rozwija się rak inwazyjny (IDC) analogicznego podtypu, co tłumaczyłoby występowanie HER2-pozytywnych przypadków w zaledwie 20–25% wszystkich IDC w stosunku do znacznie częstszej ekspresji HER2 w DCIS (50–60%).

Celem pracy była więc analiza HER2-zależnej odpowiedzi nieinwazyjnych komórek raka piersi na stymulację czynnikami prozapalnymi.

Materiały i metody: W badaniach *in vitro* wykorzystano linię ludzkich, nieinwazyjnych komórek gruczołu piersiowego MCF10A (ER-/PR-/HER2-) oraz jej wariant z nadekspresją HER2 (MCF10A-HER2++). Analizę proliferacji oraz wzrostu 3D w Matrigelu prowadzono w pożywce suplementowanej IL1β i TNFα. Aktywację prozapalnej ścieżki sygnalizacyjnej zbadano techniką Western Blot.

Wyniki: Interleukina-1β i TNFα powodują 2,3-krotny wzrost proliferacji oraz 2,5-krotną stymulację wzrostu komórek MCF10A w Matrigelu, podczas gdy hamują MCF10A-HER2++. Ścieżka sygnalizacyjna zależna od NFκB szybciej aktywowana jest w komórkach MCF10A, powodując tym samym większy przyrost czynników transkrypcyjnych COX2 i HIF1α. Sugeruje to potencjalny mechanizm integracji ścieżki prozapalnej z onkogeną w podtypie bazalnym raka piersi.

Omówienie: Ekspresja receptora HER2 reguluje odpowiedź komórek gruczołu piersiowego na cytokiny, które aktywując ścieżkę NFκB/COX2 HIF1α promują ekspansję populacji komórek bazalnych. Otrzymane wyniki wskazują na istotną rolę środowiska prozapalnego w progresji i wczesnej patogenezie raka piersi potrójnie negatywnego. Dalsze badania mające na celu weryfikację powyższych obserwacji są w toku.

P16

Wartość prognostyczna stężenia białka C i antytrombiny u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych odwracalnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR

Dariusz M. Kowalski¹, Magdalena Zaborowska-Szmit¹, Aleksandra Piórek¹, Maciej Krzakowski¹, Sebastian Szmit²

¹Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

²Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Otwock, Polska

Wstęp: W pewnej grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), pomimo obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR* odpowiedź na EGFR-TKI jest niekorzystna. Celem pracy było określenie czy parametry układu krzepnięcia, takie jak stężenie proteiny C i antytrombiny, mają znaczenie predykcyjne lub prognostyczne w tej populacji chorych.

Materiał i metody: Badaniem objęto grupę 36 chorych na NDRP. U 28 chorych (88%) rozpoznano raka gruczołowego. Większość stanowiły kobiety (22 chore, 61%). Średni wiek chorych wynosił 62,4 lat ($\pm 10,3$). Stopień zaawansowania klinicznego oceniony na IIIB i IV ustalono odpowiednio u 13 (36%) i 23 (64%) chorych. W ramach wcześniejszego leczenia 15 chorych (41,7%) zostało poddanych leczeniu chirurgicznemu, 24 chorych (66,7%) — radioterapii, 28 chorych (77,8%) — chemioterapii z pochodnymi platyny. Leczenie przeciwnowotworowe prowadzono zgodnie z rekomendacjami PTOK.

Wyniki: Najlepszą odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 stwierdzono odpowiednio: CR — 9 (25%), PR — 5 (14%), SD — 9 (25%), PD — 13 (36%) chorych. Żadna z klinicznych cech nie była związana z ryzykiem wczesnej progresji (tj. podczas pierwszej radiologicznej oceny).

Wyjściowe stężenie proteiny C i antytrombiny były wyższe u chorych z wczesną progresją choroby.

U chorych z wyjściowym stężeniem proteiny C powyżej górnego tercyla ($> 132,3\%$) mediana OS była istotnie krótsza (2036 vs 411 dni; log-rank $p = 0,02$), a ryzyko zgonu istotnie wyższe (HR = 3,00; 95% CI: 1,38–6,52; $p = 0,0056$).

U chorych z wyjściowym stężeniem antytrombiny powyżej górnego tercyla ($> 114,98\%$) mediana OS była istotnie krótsza (203 vs 476 dni; log-rank $p = 0,03$), a ryzyko zgonu istotnie wyższe (HR = 2,64; 95% CI: 1,27–5,52; $p = 0,0097$).

Czas przeżycia wolnego od progresji był również krótszy u chorych z najwyższymi wyjściowymi wartościami proteiny C oraz najwyższymi wyjściowymi wartościami antytrombiny, ale różnica w obu przypadkach nie była istotna statystycznie (odpowiednio $p = 0,12$ oraz $p = 0,07$).

Omówienie: Stężenie białka C i antytrombiny jako markery prognostyczne mogą pomagać identyfikować chorych na NDRP odnoszących największą korzyść podczas leczenia TKI EGFR.

P17

Wpływ czynników histopatologicznych, klinicznych oraz laboratoryjnych na czas przeżycia chorych z mRCC w trakcie leczenia systemowego

Joanna Huszno¹, Zofia Kołozsa², Elżbieta Nowara¹

¹Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Gliwice, Polska

²Pracownia Biostatystyki, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Gliwice, Polska

Wstęp: Czynniki wpływające na rokowanie chorych na raka nerkowokomórkowego można podzielić na: anatomiczne, kliniczne oraz molekularne. Celem pracy była ocena wpływu czynników histopatologicznych (stopień złośliwości histologicznej, nacieki naczyń krwionośnych i limfatycznych, obecność martwicy, obecność przerzutów w węzłach chłonnych, zajęcie nadnerczy, nacieki tkanki tłuszczowej), klinicznych (wiek, płeć, choroby towarzyszące, obciążenie chorobami nowotworowymi) oraz laboratoryjnych (anemia, neutropenia, trombocytopenia, poziom wapnia, wartość kreatyniny) na czas przeżycia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (mRCC).

Materiały i metody: Analizie poddano 135 chorych diagnozowanych i leczonych w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej Curie, Oddziale w Gliwicach w latach 2006–2016. Średni wiek chorych wynosił 61,4 lat (od 38,5 do 80,5). Spośród badanych 50 stanowiły kobiety, a 85 mężczyźni. 70 chorych otrzymało w pierwszej linii leczenia z powodu rozsiewu choroby sunitynib, 38 interferon, 27 pazopanib. Afinitor w II linii leczenia z powodu progresji choroby otrzymało odpowiednio 48 chorych. Oszacowano OS dla badanych czynników metodą Kaplana-Meiera. Zależności między OS i badanymi czynnikami oceniono za pomocą testu log rank i modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Wyniki: Mediana czasu całkowitego przeżycia (OS) dla 135 pts wynosi 26,1 miesiąca. Obserwowano tendencję do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego chorych w wieku > 60 roku życia w porównaniu do chorych młodszych (< 60 roku życia) (mediana OS 23,4 miesiąca vs 17,0 miesięcy, $p = 0,359$). W analizowanej grupie wykazano znamienne skrócenie mediany OS u chorych z zajęciem węzłów chłonnych (14,2 vs 34,2 miesiąca, $p = 0,014$) oraz w grupie z wyższym stopniem złośliwości histologicznej (G3–G4) (16,2 vs 34,5 miesiąca, $p = 0,032$). Obecność przerzutów w nadnerczach wpływała na nieznamienne skrócenie mediany OS (12,3 vs 34,1; $p = 0,068$). Podobnie u chorych z zajęciem tkanki tłuszczowej w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego (21,1 vs 34,1 miesiąca, $p = 0,227$). Obserwowano również tendencję do wydłużenia mediany OS u chorych z większą średnicą guza (> 10 cm vs < 10 cm, mediana 35,6 vs 21,1; $p = 0,125$). Nie obserwowano wpływu nacieku nowotworowego naczyń na czas przeżycia całkowitego ($p = 0,462$).

Brak różnic w OS w odniesieniu do płci ($p = 0,664$). Wydłużenie mediany OS odnotowano natomiast u chorych z dobrze kontrolowanymi chorobami towarzyszącymi takimi jak HA (41,9 vs 16,2 miesiąca, $p = 0,048$). Spadek masy ciała negatywnie wpływał na OS (mediana OS 14,2 miesiąca vs 35,3; $p = 0,011$). Mediana OS dla chorych z wyższą masą była znamienne większa (BMI > 30 vs < 30 , 78,2 miesiąca vs 21,1 miesiąca; $p = 0,002$). Dłuższy czas od zabiegu operacyjnego do rozpoczęcia leczenia systemowego (> 15 miesięcy) również wpływał na wydłużenie mediany OS (49,5 vs 18,0 miesięcy, $p = 0,003$). W badaniach laboratoryjnych zarówno leukopenia, anemia jak i nadpłytkowość zmniejszały OS chorych $p = 0,001$, $p = 0,0003$, $p = 0,0005$, odpowiednio.

Omówienie: Czynniki negatywnie wpływającymi na OS były: wyższy stopień G (3–4), zajęcie węzłów chłonnych, spadek masy ciała, leukopenia, anemia i nadpłytkowość. Wydłużenie OS obserwowano u chorych w wieku > 60 lat, w grupie z dobrze kontrolowanymi chorobami towarzyszącymi HA, z dłuższym (> 15 miesięcy) czasem pomiędzy operacją a koniecznością rozpoczęcia leczenia oraz w grupie otrzymującej więcej niż jedną linię leczenia.

P18

Wpływ HPV16 na ekspresję EGFR, AKT i PTEN w płaskonabłonkowych nowotworach terenu głowy i szyi u chorych z południowej i centralnej Polski

Anna Janecka-Widła¹, Anna Mucha-Małecka², Krzysztof Halaszka³, Marcin Przewoźnik³, Sława Szostek⁴, Aleksandra Kowalczyk¹, Dorota Słonina¹, Beata Biesaga¹

¹Zakład Radiobiologii Klinicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

²Klinika Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

³Zakład Patomorfologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

⁴Zakład Wirusologii, Katedra Mikrobiologii CMUJ, Kraków, Polska

Wstęp: Wyniki badań klinicznych wskazują, że chorzy na raki płaskonabłonkowe (SCC) terenu głowy i szyi (HN) zależnie od HPV charakteryzują się lepszym rokowaniem niż chorzy niezakażeni. Jedną z hipotez tłumaczących tę obserwację zakłada zwiększoną chemio- i promieniowrażliwość komórek nowotworowych zakażonych HPV, co może być związane m.in. ze zmianą ekspresji przebieżników szlaku EGFR/PI3K/AKT/mTOR. Dlatego celem prezentowanych badań było oznaczenie częstości występowania aktywnej infekcji HPV oraz typu wirusa u chorych na HNSCC z południowej i centralnej Polski, a następnie porównanie ekspresji EGFR, AKT i PTEN pomiędzy guzami HPV16 pozytywnymi i HPV negatywnymi.

Materiały i metody: W badaniu wykorzystano DNA wyizolowany z utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie fragmentów guzów pobranych od 109 chorych na SCC jamy ustnej, gardła bądź krtani. Obecność DNA HPV wykrywano metodą *nested* PCR, a typ wirusa — qPCR. Aktywność wirusowej infekcji analizowano na podstawie immunohistochemicznej ekspresji P16. Ekspresję pozostałych białek również oceniano immunohistochemicznie.

Wyniki: W badanej grupie metodą *nested* PCR wyróżniono 60 guzów HPV dodatnich. Na podstawie analizy qPCR oraz ekspresji P16 potwierdzono obecność aktywnej infekcji w 31 spośród nich. Większość stanowił HPV16 (wykryty w 28/31 guzów z aktywną infekcją), obok nielicznych przypadków HPV35 i HPV18. Stwierdzono istotnie wyższy odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych i bezobjawowych u chorych na HNSCC HPV16 pozytywne w porównaniu do osób bez wirusowej infekcji (odpowiednio: 75,4% vs 32,4%; $p = 0,001$ oraz 92,0% vs 47,4%; $p = 0,000$). Ponadto w nowotworach HPV negatywnych stwierdzano istotnie częściej nadekspresję EGFR i AKT w porównaniu do guzów bez aktywnej infekcji. W przypadku EGFR sygnał pozytywny zaobserwowano w 95,8% (69/72) HNSCC HPV negatywnych i w 92,9% (26/28) HPV16 pozytywnych, przy czym występowały istotne różnice w odsetku wybarwionych komórek ($p = 0,023$) jak i w intensywności barwienia ($p = 0,008$). Ekspresję AKT obserwowano we wszystkich guzach i także występowały istotne różnice w odsetku wybarwionych komórek ($p = 0,035$) i intensywności barwienia ($p = 0,004$) pomiędzy tkankami HPV negatywnymi i HPV16 pozytywnymi. Nie wykryto natomiast statystycznie istotnych różnic w ekspresji PTEN pomiędzy tymi dwiema podgrupami.

Omówienie: Uzyskane wyniki wskazują na istotny wpływ infekcji HPV16 na ekspresję EGFR i AKT w HNSCC, obecność wirusa wydaje się natomiast nie mieć istotnego związku z ekspresją PTEN. Ponadto z badań wynika, że infekcja HPV16 ma istotny udział w rozwoju HNSCC u chorych z centralnej i południowej Polski, a jej obecność jest korzystnym czynnikiem prognostycznym.

Badanie zostało częściowo sfinansowane ze środków Narodowego Centrum Nauki w ramach projektu nr 2016/21/N/NZ5/00227.

P19

Wyniki leczenia jednośrodkowej kohorty pacjentów z rakiem jelita grubego bez mutacji w genach RAS z zastosowaniem przeciwciał anti-EGFR

Lucjan Wyrwicz

Klinika Gastrologii Onkologicznej, Samodzielna Pracownia Bioinformatyki i Biostatystyki, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

Wstęp: Leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego w przypadku braku występowania mutacji w genach *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) zakłada stosowanie przeciwciał monoklonalnych nakierowanych na EGFR. Obecnie zarejestrowane przeciwciała (cetuksimab i panitumumab) są dostępne w Polsce w trzeciej linii leczenia przy ściśle określonych kryteriach rozpoczęcia tej terapii. Celem niniejszej oceny było sprawdzenie czy leczenie w ramach programu finansowanego ze środków publicznych prowadzi do podobnych wyników jakie opisywane w literaturze.

Materiał i metody: Pacjenci, u których zastosowano cetuksimab lub panitumumab zostali zidentyfikowani poprzez przeszukiwanie bazy chorych leczonych w Centrum Onkologii w Warszawie. Dla tak zidentyfikowanych pacjentów zebrano dane demograficzno-kliniczne dotyczące uprzedniego leczenia, stosowanej chemioterapii, toksyczności i wyników odległych.

Wyniki: Zidentyfikowano łącznie 191 pacjentów leczonych w okresie pomiędzy 1 lipca 2012 a 31 grudnia 2016. Mediana czasu przeżycia od momentu rozpoczęcia leczenia anty-EGFR w tej populacji chorych wynosiła 8,8 miesiąca, co jest zgodne z danymi dostępnymi dla innych populacji. Toksyczność terapii była zbliżona do znanej toksyczności leków anty-EGFR. Jednocześnie, nie obserwowano wpływu położenia ogniska pierwotnego (tzw. raki prawo- i lewostronne) na przeżycie całkowite od momentu rozpoczęcia leczenia paliatywnego do zgonu (31,8 m vs 29,5 m; $p = 0,58$) oraz na przeżycie wolne od progresji choroby w trzeciej linii leczenia ($p = 0,22$).

Omówienie: Leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami bez mutacji w genach *RAS* w ramach programu lekowego powiązane jest z wynikami odległymi zbliżonymi do wyników obserwowanych w innych populacjach. Zarówno pacjenci z guzami pierwotnymi położonymi po tak zwanej prawej stronie, jak i po tak zwanej lewej stronie jelita grubego powinni być poddawani leczeniu przeciwciałami nakierowanymi na EGFR w trzeciej linii leczenia.

P20

Znaczenie wiedzy dla pacjenta na temat występowania nudności i wymiotów, indukowanych chemioterapią, oraz jej wpływu na akceptację choroby nowotworowej

Anna Żegleń-Chlebus¹, Maciej Ornat², Eleonora Mess³

¹Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław, Polska

²SKN Promocji Zdrowia i Profilaktyki Chorób przy Katedrze i Klinice Geriatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Wrocław, Polska

³Zakład Onkologii i Opieki Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Wstęp: Skutki uboczne chemioterapii nadal stanowią poważny problem kliniczny, pomimo postępu, jaki dokonał się w medycynie na przestrzeni ostatnich lat. Stanowią jeden z najistotniejszych czynników obniżających jakość życia chorych otrzymujących leczenie. Działaniami niepożądanymi leków cytostatycznych powinno się starać zapobiegać, a w razie ich wystąpienia dążyć do jak najskuteczniejszego ich złagodzenia. Nie powinny być one przyczyną rezygnacji z kontynuowania leczenia. Nudności i wymioty indukowane leczeniem systemowym są wymieniane przez pacjentów rozpoczynających leczenie jako objawy budzące największy strach i niepokój związany z leczeniem. Nudności i wymioty, powstające jako objawy uboczne leczenia systemowego, dotyczą około 75% chorych poddanych chemioterapii. Nudności i wymioty w trakcie chemioterapii mogą być tak ciężkie, iż około 20% chorych bierze pod uwagę rezygnację z kontynuowania dalszego leczenia.

Materiały i metody: W badaniu wzięło udział 110 pacjentów, w tym 45 mężczyzn i 65 kobiet. Dobór grupy badawczej został dokonany celowo ze względu na otrzymywany program chemioterapii. W badaniu udział wzięli chorzy, którzy otrzymywali cytostatyki o wysokim i średnim potencjale emetogennym [cisplatynę (DDP), fluorouracil, doksorubicynę i cyclofosfamid (FAC), irynotekan, paklitaksel z cisplatyną, doksorubicynę z cyklofosfamidem (AC) bleomycynę, etopozyd i cisplatynę (BEP)]. Chorzy byli leczeni chemioterapią jako metodą samodzielną oraz jako metoda skojarzona z radioterapią. W badaniu wzięli udział zarówno chorzy, którzy otrzymywali pierwszy kurs chemioterapii, jak również kolejne. Do przeprowadzenia badania wykorzystano ankietę własnej konstrukcji zawierającą pytania oceniające wiedzę pacjentów oraz Skalę Akceptacji Choroby AIS, w której chorzy określali stopień nasilenia negatywnych konsekwencji złego stanu zdrowia. Badania przeprowadzono w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu.

Wyniki: Większość badanych pacjentów (86%) posiada wiedzę, iż nudności i wymioty to ogólnoustrojowa reakcja organizmu na substancje terapeutyczne, której nie należy lekceważyć. 61% chorych wie, że nudności i wymioty występujące podczas leczenia chemioterapią mają negatywny wpływ na zdrowienie i przebieg choroby. Nudności i wymioty są najbardziej dokuczliwymi objawami niepożądanymi terapii, z czym zgadza się 65% chorych. Prawie wszyscy chorzy (94% ankietowanych) znają skutki nudności i wymiotów. Wykształcenie chorych, ich wiedza na temat mechanizmów powstawania nudności i wymiotów, najczęściej popełnianych błędów dietetycznych, nieprawidłowych nawyków żywieniowych oraz odżywiania się podczas chemioterapii nie wpływa na akceptację choroby nowotworowej. Wykazano natomiast, iż wraz z wiekiem wzrasta poziom akceptacji choroby ($p < 0,001$).

Omówienie: Wbrew oczekiwaniom, poziom wykształcenia, rozumienie nieprawidłowych nawyków żywieniowych oraz posiadana wiedza dotycząca powstawania oraz nasilenia nudności i wymiotów w trakcie chemioterapii, nie miały wpływu na poziom akceptacji choroby przez ankietowanych pacjentów. Uzyskane rezultaty znajdują odzwierciedlenie w pracach naukowych dostępnych w międzynarodowej literaturze, gdzie wskazuje się na brak wpływu wiedzy na temat nowotworu na poziom życia pacjentów. Wykazano wyłącznie dodatnią korelację pomiędzy wiekiem pacjentów a poziomem akceptacji choroby. Rezultat taki być może wynika z faktu łatwiejszego pogodzenia się z zaistniałą chorobą, gdyż w starszych grupach wiekowych chorobowość jest skutkiem osiągnięcia sędziwego wieku i zaczyna być postrzegana jako następstwo zaawansowanego wieku. Ponad połowa ankietowanych pacjentów postrzega nudności i wymioty jako najbardziej uciążliwe działania niepożądane chemioterapii.

P21

Związek polimorfizmu promotora genu *TNFRSF1A* z ryzykiem wystąpienia niedożywienia u chorych na nowotwory głowy i szyi leczonych radioterapią

Iwona Homa-Mlak¹, Radosław Mlak¹, Anna Brzozowska², Paweł Gołębiowski², Marzanna Ciesielka³, Teresa Małecka-Massalska¹

¹Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

²Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

³Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Wstęp: Nowotwory głowy i szyi (HNC, *head and neck cancer*) stanowią blisko 5% nowotworów złośliwych na świecie. Szacuje się, że nawet 50% chorych w momencie diagnozy jest niedożywiona. Odsetek ten może wzrosnąć do około 90% wraz z rozpoczęciem leczenia chirurgicznego, radioterapii (RT) i chemioterapii (CTH) lub połączenia tych metod (RCTH). Niedożywienie jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Stan odżywienia może być monitorowany m.in. za pomocą BMI. Ponadto w rutynowej praktyce klinicznej stosuje się skale oceniające ryzyko związane ze stanem odżywienia (NRS, *Nutritional Risk Score*). Rozwojowi niedożywienia i kacheksji nowotworowej towarzyszą wielonarządowe i wieloczynnościowe zaburzenia skutkujące: zmniejszeniem apetytu, utratą tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała. Czynniki prozapalne (IL-6, TNF- α) uznawane są za kluczowe induktory rozwoju kacheksji. TNF- α może być aktywowany przez dwa szlaki sygnałowe obejmujące receptory TNFRSF1A i TNFRSF1B. Występowanie polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNPs) w genach kodujących wyżej wymienione receptory może prowadzić do zmiany poziomu ich ekspresji lub funkcjonowania warunkując wystąpienie niedożywienia. Celem pracy była ocena wpływu SNP genu kodującego *TNFRSF1A* (rs4149570) na ryzyko związane ze stanem odżywienia u chorych z HNC.

Materiały i metody: Do badania włączono 69 chorych (56 mężczyzn i 13 kobiet) leczonych z powodu HNC (I–IV stopnia zaawansowania). Mediana wieku wynosiła 63 lata. 49 (71%) pacjentów było leczonych chirurgicznie. Wszyscy chorzy poddani byli radioterapii (całkowita dawka wynosiła 66–70 Gy), 11 (15,9%) pacjentów otrzymało chemioterapię neoadjuwantową, 28 (40,6%) pacjentów leczonych było za pomocą RCTH (schemat cisplatylna i 5-fluorouracyl). Stan odżywienia oraz ryzyko z nim związane zostały ocenione za pomocą BMI oraz NRS. Na podstawie sekwencjonowania DNA, wyizolowanego z krwi obwodowej chorych, ustalono genotypy genu *TNFRSF1A* (rs4149570).

Wyniki: Rozkład genotypów nie był zależny od czynników demograficznych i klinicznych. Genotyp GG występował u 42%, TT u 11,6%, a GT u 46,4% chorych. Genotyp GG *TNFRSF1A* był związany z 4-krotnie niższym ryzykiem wystąpienia niedożywienia (OR = 0,25, 95% CI: 0,08–0,80, p = 0,0194) u badanych chorych.

Omówienie: Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że genotyp GG *TNFRSF1A* jest związany z niższym ryzykiem wystąpienia niedożywienia u chorych naświetlanych z powodu HNC.

Większość dostępnych doniesień naukowych dotyczących niedożywienia i kacheksji nowotworowej opiera się na badaniu cytokin prozapalnych. Często prezentowane są zmiany ich poziomu we krwi obwodowej (zazwyczaj już po zdiagnozowaniu niedożywienia lub kacheksji) oraz ich zastosowanie do monitorowania skuteczności stosowanego leczenia żywieniowego. Jednak równie istotnym jest określenie czynników, które mogą predysponować do rozwoju niedożywienia oraz pozwolią przewidzieć stopień jego nasilenia w trakcie rozpoczętego leczenia onkologicznego (osobnicze różnice genetyczne mogą warunkować odmienny poziom ekspresji oraz funkcjonowanie białek kluczowych dla rozwoju niedożywienia). Może to dawać możliwość wdrożenia leczenia prewencyjnego, zalecenia działań mających na celu zachowanie odpowiedniego stylu życia przed oraz w trakcie terapii przeciwnowotworowej. Właściwym więc wydaje się poszukiwanie czynników ryzyka rozwoju niedożywienia na poziomie genetycznym.

01

Izolowany szpiczak plazmocytowy mózgu

Joanna Tajer¹, Agnieszka Druzd-Sitek¹, Joanna Romejko-Jarosińska¹, Elżbieta Wojciechowska-Lampka¹, Ewa Paszkiewicz-Kozik¹, Grzegorz Rymkiewicz², Jan Walewski¹

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

²Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Pracownia Patologii Narządowej Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

Wstęp: Pierwotny odosobniony szpiczak plazmocytowy występuje u 10% chorych na szpiczaki, z czego 6–8% w lokalizacji kostnej (SMB) i w 2–4% w umiejscowieniu pozakostnym (EMP). Może być rozpoznany w węzle chłonny, skórze, błonie śluzowej przewodu pokarmowego, układu oddechowego, w pęcherzu moczowym, tarczycy, śliniankach, jądrach, w gruczole piersiowym. Ponadto 80% EMP występuje w rejonie głowy i szyi, w tym u około 50% chorych w obrębie jam nosa i zatok przynosowych, u 20% w nosowej części gardła, u 3–7% w migdałkach, krtani, podniebieniu miękkim, a w pojedynczych przypadkach zmiany opisywano w tchawicy, błonie śluzowej języka, jamy ustnej czy jako izolowaną zmianę w centralnym układzie nerwowym. Rozpoznanie EMP następuje w przypadku potwierdzenia w badaniu histopatologicznym rozrostu atypowych plazmocytoów, braku zmian litycznych w układzie kostnym, braku obecności białka monoklonalnego w surowicy i w moczu, braku nacieku plazmocytoów w szpiku. Szpiczak wewnątrzczaszkowy może wywodzić się z kości sklepienia, podstawy czaszki, znacznie rzadziej zajęte są opony twarda lub miękka mózgu, a w pojedynczych przypadkach opisano izolowane guzy mózgu. Ponieważ u części chorych nie stwierdza się krążących plazmocytoów, ani zajęcia struktur kostnych czaszki wysnuto wiele hipotez dotyczących zajęcia OUN przez szpiczaka m.in. według Patersena krążące komórki progenitorowe dla plazmocytoów mogłyby być źródłem powstania izolowanego ogniska w mózgu. Ocenia się także rolę ekspresji CD56-molekuły adhezyjnej na plazmocytach, w tworzeniu nacieków w tkankach miękkich.

Opis przypadku: W grudniu 2016 roku do Kliniki Neurochirurgii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie została przyjęta w trybie pilnym 54-letnia kobieta, dotychczas zdrowa, z powodu wystąpienia przejściowego epizodu afazji i niedowładu twarzowo-ramiennego po stronie prawej, poruszająca się samodzielnie. W badaniu angioCT mózgu wykuczono tętniaka tętnicy LMCA. W MR z 13.12.2016 roku opisano obecność zmiany litej, położonej bocznie w okolicy czołowo-skroniowej lewej i w przedniej części środkowego dołu czaszki wzdłuż skrzydła większego, o wymiarach pionowym 65 mm i A-P 72 mm, w części przednio-dolnej łączącej się z kolejnym obszarem wzmocnienia 11 × 14 mm położonym u podstawy płata czołowego lewego nad oczodołem. Chorą operowano 14.12.2016 roku — wykonano kraniotomię czołowo-ciemieniowo-skroniową lewą z częściowym usunięciem guza mózgu. W badaniu histologicznym rozpoznano podejrzenie rozrostu chłonnego prawdopodobnie z linii B. Preparaty konsultowano w Centrum Onkologii. Obraz histologiczny odpowiadał naciekowi nowotworowemu złożonemu z komórek plazmatycznych. W styczniu 2017 roku pacjentka została przyjęta do Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego COI, gdzie po wykonaniu badań diagnostycznych wykluczono inne ogniska szpiczaka i potwierdzono postać izolowaną szpiczaka mózgu. Chorą zakwalifikowano do radykalnej radioterapii. W lutym 2017 roku pacjentka została napromieniona według techniki IMRT na obszar guza resztkowego wraz z lożą pooperacyjną w lewej okolicy czołowo-ciemieniowo-skroniowej w dawce frakcyjnej 2 Gy/T do dawki całkowitej 50 Gy/T. Chora pozostaje w dobrym stanie sprawności (ECOG 1), bez deficytów neurologicznych, a szczególności bez zaburzeń mowy i bez niedowładów.

Omówienie: Postępowanie optymalne w przypadku izolowanego szpiczaka tkanek miękkich/EMP/ nie jest znane. W zależności od sytuacji klinicznej tj. lokalizacji i rozległości zmiany może to być leczenie wyłącznie operacyjne, samodzielna radioterapia, lub resekcja z uzupełniającym napromienianiem. Określenie objętości napromieniania według lokalizacji i diagnostyki CT oraz w określonych sytuacjach klinicznych według MR np. w szpiczaku zatok obocznych nosa, mózgu. Najczęściej stosuje się techniki radioterapii wielopolowej konformalnej lub IMRT (*intensity modulated radiotherapy*) stosownie do indywidualnej sytuacji klinicznej. Dawka całkowita 40–50 Gy/T, we frakcjach po 1,8–2 Gy/T dziennie, zapewnia u ponad 90% chorych kontrolę miejscową. Ze względu na ryzyko uogólnienia choroby, występujące u 15% pacjentów w ciągu 10 lat od zakończenia leczenia EMP, konieczne jest regularne monitorowanie wyników leczenia badaniami obrazowymi MR i/lub PET-CT wraz z wykonywaniem badań krwi.

Komentarz Eksperta

Jan Walewski

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

Pierwotny izolowany szpiczak plazmocytowy mózgowia należy do rzadkości wśród rzadkich umiejscowień pozaszpikowych choroby. Rozpoznanie wymaga potwierdzenia patomorfologicznego szpiczaka w tkance uzyskanej metodą kraniotomii (jak w tym przypadku) lub biopsji stereotaktycznej oraz wykluczenia zajęcia szpiku oraz uszkodzeń narządowych (CRAB). Postępowaniem z wyboru jest radioterapia, która zapewnia dobrą odpowiedź miejscową i długotrwałą czas wolny od progresji.

Wykluczenie choroby systemowej w tym przypadku jest problematyczne, ponieważ nie podano informacji o wykonaniu badania cytometrycznego szpiku i płynu mózgowo-rdzeniowego. Wiadomo bowiem, że dzięki wysokiej czułości tego badania, w około połowie przypadków domniemanego szpiczaka izolowanego stwierdza się zajęcie szpiku, natomiast w przypadkach zajęcia ośrodkowego układu nerwowego na podstawie badań obrazowych, zajęcie płynu mózgowo-rdzeniowego można było wykazać w większości przypadków.

Z tego względu pacjentka powinna być regularnie obserwowana ambulatoryjnie pod względem trwałości remisji.

Piśmiennictwo

1. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M & Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28 (Suppl 4): iv52–iv61.
2. Jurczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol.* 2016; 91(6): 575–580.

02

Pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek B piersi wyindukowany wszczepionymi implantami

Joanna Romejko-Jarosińska¹, Lubomir Lembas², Sławomir Mazur¹, Joanna Tajer¹

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

²Prywatna praktyka lekarska, Warszawa, Polska

Lokalizacja nowotworów układu chłonnego w piersi jest bardzo rzadka: poniżej 1% wszystkich chłoniaków i poniżej 0,5% guzów piersi. Histopatologicznie jest to heterogenna grupa, najczęściej rozpoznawany jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL). W ostatniej klasyfikacji WHO 2016/2017 wyodrębniono nową podgrupę związaną z lokalizacją w piersi: chłoniaka anaplastycznego z komórek T piersi ALK-ujemnego wyindukowanego wszczepionymi implantami. Przedstawiamy przypadek 50-letniej pacjentki, u której rozpoznano pierwotnego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B piersi, ale wyindukowanego wszczepionymi implantami. Pacjentka dotychczas zdrowa, palaczka papierosów w listopadzie 2008 roku zgłosiła się do jednego z oddziałów chirurgicznych celem powiększenia obu piersi. Operację wszczęcie implantów do obu piersi wykonano 3.12.2008 roku, następnie pacjentka poddana została obserwacji. W lipcu 2016 roku zgłosiła się do oddziału chirurgicznego z powodu zmiany kształtu piersi lewej, którą obserwowała ponad pół roku. Przedmiotowo stwierdzono powiększoną pierś lewą z twardym naciekiem w górnych kwadrantach. USG piersi lewej wykazało obecność płynu wokół lewego implantu, pierś prawa była bez zmian. Wykonano badanie rezonansu magnetycznego, które potwierdziło obecność płynu oraz wskazywało na uszkodzenie lewego implantu. Badania krwi były bez odchylenia od normy. W październiku 2016 roku wykonano zabieg rewizyjny, usunięto oboustronnie wszczone implanty, tkankę wrastającą w implant lewy, kapsułę wewnętrzną oraz płyn zgromadzony wokół torebki. Usunięte tkanki poddano badaniu histopatologicznemu. W badaniu patomorfologicznym z fragmentów tkanki wokół implantów stwierdzono przylegające ogniskowo do torebki implantów masy martwicze, wśród których (i miejscami w torebce) widoczne były atypowe, duże komórki: CD20+, CD30+, BCL2+, BCL6–, Ki67 (+++), 80%, całość badań sugerowała nacieki chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, nieokreślonego (DLBCL, NOS), GCB, wariant anaplastyczny. Uzupełniając diagnostykę zaawansowania choroby pacjentce wykonano badanie tomografii komputerowej i badanie PET-TK, które nie wykazały aktywnej choroby. Ustalono zaawansowanie CSIA IPI 0. Ze względu na pierwotne rozpoznanie chłoniaka DLBCL NOS chorej uzupełniająco podano immunochemioterapię R-CHOP. Silikonowe implanty wszczone w celu powiększenia piersi lub ich rekonstrukcji po amputacji mogą indukować nieprawidłową reakcję immunologiczną. Dochodzi do przewlekłej stymulacji reakcji zapalnej, a w niektórych przypadkach do dalszego rozwoju choroby nowotworowej. Mediana czasu rozwoju nowotworu od momentu wszczęcia implantu do rozwoju chłoniaka wynosi 8 lat. W literaturze opisano ponad 100 przypadków wyindukowanego implantami chłoniaka anaplastycznego ALK-ujemnego, obecnie wyodrębnionego jako osobna podgrupa. Leczenie tego podtypu związane jest z całkowitym usunięciem implantu i tkanki wokół niego. Częściowe usunięcie kapsuły implantu i uzupełniające leczenie systemowe czy radioterapia związane jest krótszym czasem przeżycia do progresji. Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest szerzenie się nowotworu poza kapsułę implantu. Pierwotny chłoniak z komórek B piersi wyindukowany wszczepionymi implantami był opisany w tylko kilku przypadkach jako chłoniak typu MALT lub rzadki podtyp chłoniaka DLBCL: pierwotnie wysiękowy, związany z przewlekłym zapaleniem, wewnątrznacyniowy lub wariant anaplastyczny CD 30. Zgodnie z zaleceniem ESMO 2015 chłoniaki DLBCL w CS IA IPI 0-1 powinno się uzupełniająco leczyć immunochemioterapią. W niektórych opisywanych przypadkach stosowano podejście podobne jak w chłoniakach anaplastycznych z komórek T, czyli jedynie zabieg operacyjny, u części pacjentek wystąpił nawrót choroby w innej lokalizacji.

Komentarz Eksperta

Jan Walewski

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

Przedstawiony przypadek pierwotnego chłoniaka piersi towarzyszącego implantowi jest nietypowy pod względem rodzaju chłoniaka. Jednostka diagnostyczna opisana jako związana z implantem dotyczy chłoniaka anaplastycznego ALK-ujemnego [1, 2]. W tym przypadku, rozpoznano chłoniaka rozlanego z dużych komórek B inaczej niesprecyzowanego (DLBCL-NOS, *diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified*) podtyp z komórek ośrodka rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell type*), co również jest nietypowe, ponieważ pierwotne chłoniaki piersi wywodzą się najczęściej z komórek typu ABC (*activated B-cell like*).

Diagnostyka patomorfologiczna w tym przypadku nie była wyczerpująca, ponieważ patolog sugerował rozważenie wykonania badań w kierunku zakażenia HHV8 oraz EBV towarzyszących odpowiednio: PEL (*primary effusion lymphoma*) i DLBCL związanemu z przewlekłym zapaleniem. Badań tych nie wykonano, zapewne nie przewidując wpływu ich wyników na dalsze postępowanie.

Leczenie zastosowane w tym przypadku obejmowało zabieg operacyjny polegający na usunięciu implantów z kapsułą wewnętrzną oraz płynem okołotorebkowym, a następnie uzupełniającą immunochemioterapię R-CHOP. Postępowanie to odbiega od praktyki stosowanej w przypadkach chłoniaków ALCL ALK-ujemnych towarzyszących implantowi, w których zabieg operacyjny uważa się za wystarczający, a także od zaleceń postępowania w przypadkach pierwotnych chłoniaków piersi z komórek B, które przewidują — oprócz 6 cykli R-CHOP, konsolidującą radioterapię całej piersi 30–36 Gy oraz rozważenie profilaktyki zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w indywidualnych przypadkach [3]. W tym przypadku wybrano wariant pośredni postępowania, tzn. uzupełniającą immunochemioterapię bez konsolidującej radioterapii i bez profilaktyki zajęcia OUN, co jest akceptowalne ze względu na nietypowość komórki początkowej chłoniaka (GCB, a nie ABC), która zazwyczaj wiąże się z lepszym rokowaniem, ale porzucenie na samym zabiegu operacyjnym byłoby związane z nadmiernym ryzykiem nawrotu agresywnego chłoniaka z komórek B.

Piśmiennictwo

1. Xu J, Wei S. Breast implant — associated anaplastic large cell lymphoma. Arch Pathol Lab Med. 2014; 138(6): 842–846.
2. Kim B, Predmore ZS, Mattke S, van Busum K, Gidengil CA. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: update results from a structured expert consultation process. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2015; 3(1): e296.
3. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, Campo E & Ladetto M on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016; 27 (Suppl. 5): v91–v102.

03

Guz serca u chorej z rakiem płaskonabłonkowym języka rozpoznany podczas kwalifikacji do paliatywnej chemioterapii. Przerzut czy dwa niezależne nowotwory?

Magdalena Kędzierska, Monika Ryś-Bednarska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska
WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi, Polska

Chora lat 81 z rozpoznaniem nieoperacyjnego raka płaskonabłonkowego, rogowaciejącego, G2 obejmującego: język, dno jamy ustnej, żuchwę, z obustronnymi przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych, została w lutym 2017 roku przyjęta do Kliniki Chemioterapii UM w Łodzi, WWCOiT im. M. Kopernika celem podjęcia decyzji terapeutycznych.

W dniu przyjęcia stan sprawności ogólnej chorej był dobry (PS1), nie zgłaszała istotnych dolegliwości, zmniejszenie ciężaru ciała o 5% w przeciągu 3 miesięcy, brak nałogów, choroby towarzyszące: wieloletnie nadciśnienie tętnicze kontrolowane farmakologicznie. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obustronną limfadenopatię szyjną. Ze względu na zmniejszenie ciężaru ciała o 5% w przeciągu 5 miesięcy chora miała wykonany zabieg założenia endoskopowego gastrostomii odżywczej PEG nr 18 firmy NUTRICA w styczniu 2017 roku.

W trakcie kwalifikacji do paliatywnej chemioterapii, w wykonanym elektrokardiogramie stwierdzono cechy bloku prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB), uniesienie odcinka ST, nie można było wykluczyć zawału mięśnia sercowego. Chora bez wywiadu kardiologicznego, w trakcie hospitalizacji bez żadnych dolegliwości, a brak wcześniejszych elektrokardiogramów uniemożliwił dokonanie porównania badań. Wykonano oznaczenie troponiny T i uzyskano wynik — 0,147 ng/ml (norma < 0,014). Przed uzyskaniem wyniku chora opuściła oddział. Telefonicznie poinformowano córkę o wyniku badania i konieczności udania się na SOR rejonowego szpitala. Chora tego samego dnia została przyjęta w trybie nagłym do Oddziału Kardiologii CK Scanmed z Oddziałem SOR w Kutnie z powodu utrzymujących się zmian w elektrokardiogramie sugerujących ostry zespół wieńcowy (uniesienie odcinka ST ściany przednio-bocznej). W badaniach laboratoryjnych podwyższony poziom troponiny T (0,193 ng/ml). Pacjentka negowała dolegliwości dławicowe i duszność spoczynkową. W zapisie EKG rytm zatokowy o częstotści 78/min, oś serca pośrednia, cechy RBBB, uniesienie odcinka ST do 5 mm w odprowadzeniu V2–V6. W wykonanym badaniu echokardiograficznym stwierdzono: odcinkowe zaburzenia kurczliwości lewej komory z LVEF 55%, upośledzoną funkcję rozkurczową lewej komory, bez płynu w worku osierdziowym. W dystalnej części prawej komory serca obecny guz o wymiarach 51 × 32 mm wypełniający 2/3 jamy prawej komory z cechami naciekania jej ścian. Chora wypisano do domu i skierowano do Kliniki Chemioterapii celem przeprowadzenia diagnostyki guza serca i kwalifikacji do leczenia systemowego. Chora 2 dni po wypisie ze szpitala nagle zmarła w domu.

Pytania:

1. Czy prawdopodobny jest przerzut raka płaskonabłonkowego języka do prawej komory serca?
2. Jakie powinno być postępowanie po stwierdzeniu guza serca?

Komentarz Eksperta

Marzena Welnicka-Jaśkiewicz

Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Autorzy opisują przypadek starszej chorej (81 lat) z rozpoznaniem zaawansowanej postaci płaskonabłonkowego raka języka z obustronnymi przerzutami do węzłów chłonnych, która wstępnie została zakwalifikowana do paliatywnej chemioterapii. W trakcie badań poprzedzających

leczenie w badaniu EKG, a następnie w ECHO stwierdzono obecność naciekającego guza prawej komory serca. Zanim podjęto dalszą diagnostykę chora nagle zmarła, należy się domyślać, że nie wykonano autopsji. Pierwotne guzy serca są wyjątkowo rzadkie, według danych literaturowych sto razy częściej obserwuje się w sercu zmiany przerzutowe, w tym najczęściej w przebiegu nowotworów płuca, piersi, przełyku czy białaczek. Relatywnie są to zmiany małe i wyjątkowo pojedyncze co stoi w sprzeczności do opisywanego przypadku, gdzie wielkość guza przekraczała pięć centymetrów.

Ze względu na coraz lepszą diagnostykę kardiologiczną wzrasta liczba wykrywanych guzów serca; powyższa praca pokazuje, że musimy się zmierzyć z problemem rozpoznawania tego typu zmian.

04

Przerzuty raka jelita grubego do wątroby — gdzie są granice możliwości terapeutycznych?

Maciej Kawecki¹, Piotr Piasecki²

¹Oddział Onkologii Męskiej, Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

²Pracownia Radiologii Zabiegowej, Zakład Radiologii Lekarskiej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Wstęp: Chorzy na raka jelita grubego (CRC) z przerzutami ograniczonymi do wątroby, są grupą o zróżnicowanym rokowaniu, uzależnionym zasadniczo od możliwości resekcji przerzutów. Leczenie chorych ze zmianami resekcyjnymi obejmuje głównie postępowanie chirurgiczne, z lub bez chemioterapii okołoperacyjnej. Odwrotnie, chemioterapia paliatywna jest podstawą leczenia chorych ze zmianami jednoznacznie nieresekcyjnymi, która może być uzupełniona technikami leczenia miejscowego. Pośrednią grupą są chorzy ze zmianami granicznie resekcyjnymi, u których zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić radykalną resekcję zmian. W praktyce, u części chorych trudno jednoznacznie określić możliwy zakres postępowania, zwłaszcza uwzględniając rozwój nowych technik leczenia miejscowego.

Opis przypadku: 52-letni chory, po usunięciu raka eicy (hist.-pat. *adenocarcinoma* G2, pT3 N1b, bez mutacji w obrębie rodziny genów *RAS*), z synchronicznymi, izolowanymi, wyjściowo nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby, leczony był od 10.10.2014 roku chemioterapią FOLFIRI. W ocenie TK uzyskano przejściowe zmniejszenie się zmian, odpowiadające stabilizacji choroby (SD) według RECIST, a następnie niewielki wzrost, nie spełniający kryteriów progresji choroby. Niemniej, konsultujący chirurg uznał zmiany za granicznie resekcyjne. Wobec umiarkowanej odpowiedzi po chemioterapii FOLFIRI i obserwowanej toksyczności (nawrotowa neutropenia III–IV st. CTCAE) wymagającej redukcji dawek cytostatyków, zdecydowano o próbie uzyskania odpowiedzi poprzez zabieg radioembolizacji (SIRT) zmian w wątrobie. SIRT wykonano 9.07.2015 roku, a uzyskana odpowiedź stanowiła podstawę, po wykluczeniu rozsiewu poza-wątrobowego badaniem PET-CT, do wykonania w dniu 11.12.2015 roku I etapu leczenia chirurgicznego — nieanatomicznej resekcji zmian w obrębie lewego płata wątroby. Wobec braku przerostu kompensacyjnego pozostałego mięszu wątroby, odstąpiono od dalszego leczenia chirurgicznego. W kolejnym badaniu TK obserwowano zmniejszanie się zmian w wątrobie, odpowiadające kryteriom częściowej odpowiedzi (PR) według RECIST. Wobec toksyczności chemioterapii i uzyskanej kontroli choroby, nie wznawiano chemioterapii. Progresję pozawątrobową, pod postacią pojedynczego ogniska w płucach, potwierdziło badanie PET-CT z dnia 31.05.2016 roku, co odpowiadało przeżyciu bez progresji choroby (PFS) 10,9 miesiąca. Chory, pomimo sugestii leczenia miejscowego zmiany w płucach, zdecydował o dalszej obserwacji. W TK z dnia 16.11.2016 roku opisano wzrost zmiany w płucach oraz pojawienie się nowego ogniska w wątrobie, co odpowiadało PFS w obrębie wątroby 16,5 miesiąca. Pomimo propozycji kwalifikacji do chemioterapii II linii, chory podjął decyzję o próbie usunięcia obu ognisk choroby — w dniu 1.02.2017 roku wykonano termoablację zmiany w wątrobie, natomiast w dniu 20.03.2017 roku resekcję zmiany meta z płuc. Niestety, w badaniu TK z dnia 5.04.2017 roku opisano dalszą progresję jedynej zmiany w wątrobie, poza możliwościami leczenia miejscowego. Chory wyraził zgodę na rozpoczęcie chemioterapii II linii, jednakże w badaniach laboratoryjnych stwierdzono dotychczas nieobecna, przewlekłą małopłytkowość II st. CTCAE, wynikającą prawdopodobnie z sekwestracji płytek w wątrobie. Uniemożliwiło to zakwalifikowanie chorego do programu lekowego NFZ z użyciem bewacyzumabu, a w dalszej perspektywie panitumumabu/cetuksymabu.

Omówienie: Powyższy przypadek obrazuje, jak trudno jednoznacznie ocenić założenie prowadzonego leczenia i jak nowe techniki leczenia miejscowego, pomimo jednoznacznych korzyści, komplikują opiekę nad chorymi z CRC. Zastosowane u naszego pacjenta postępowanie wielodyscyplinarne, pomimo zapewnienia kontroli wewnątrzwątrobowej choroby, uniemożliwiło zastosowanie leczenia systemowego o udowodnionym, korzystnym wpływie na przeżycie całkowite (bewacyzumabu oraz panitumumabu).

Komentarz Eksperta

Marzena Welnicka-Jaśkiewicz

Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

U większości chorych na raka jelita grubego, u których rozpoznaje się synchroniczne przerzuty do wątroby, radykalne ich usunięcie nie jest możliwe. Jednak, w grupie wysoko wyselekcjonowanych pacjentów zastosowanie przede wszystkim terapii systemowej, pozwala na ich zmniejszenie i konwersję statusu choroby z nieoperacyjnej w operacyjną. Uważa się, że resekcja przerzutów nie powinna być podejmowana w sytuacjach, w których nie ma pewności osiągnięcia resekcji typu R0, i to w odniesieniu do wszystkich ognisk przerzutowych. Nie wykazano bowiem, aby częściowe usunięcie zmian wpływało na poprawę przeżyć. Autorzy przedstawili przypadek chorego z pierwotnie nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby, które w zasadzie nie uległy zmniejszeniu pod wpływem zastosowanej chemioterapii. W drugim

etapie leczenia wykonano zabieg radioembolizacji przerzutów (SIRT), a następnie resekcję lewego płata wątroby, z intencją poszerzenia zakresu operacji w przyszłości, które się nie odbyło z powodu braku kompensacyjnego przerostu mięszu wątroby. Brak jest danych dotyczących liczby i lokalizacji przerzutów, należy się domyślać, że były one również zlokalizowane w prawym płacie. Z powodu progresji choroby wykonano jeszcze termoablację przerzutu w wątrobie i resekcję zmiany z płuca. Blisko dwa lata od zakończenia chemioterapii i SIRT podjęto decyzję o chemioterapii II rzutu — niestety było ono niemożliwe z powodu trombocytopenii w II stopniu toksyczności według CTCAE, co autorzy wiążą z sekwestracją płytek w wątrobie.

05

Progressive transformation of germinal centres ze zwiększonym wychwytem FDG w PET-TK u chorego po przebyłym leczeniu onkologicznym

Konrad Tałasiewicz, Aleksandra Czachowska, Sylwia Pędziwiatr, Beata Jagielska

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

Wstęp: *Progressive transformation of germinal centres* (PTCG) jest rzadką przyczyną lokalnej bądź uogólnionej limfadenopatii. Zasługuje na szczególną uwagę, gdyż może wiązać się z późniejszym zachorowaniem na chłoniaka Hodgkina.

Opis przypadku: Prezentujemy przypadek 32-letniego mężczyzny, u którego stwierdzono limfadenopatię podżuchwową i szyjną wraz z drobną zmianą w języku. Pacjent pozostawał pod kontrolą onkologiczną z uwagi na przebytą radykalną dystalną pankreatektomię z powodu raka neuroendokrynnego i od czasu zabiegu pozostawał w obserwacji bez cech nawrotu choroby podstawowej.

W USG widoczne były liczne patologiczne węzły chłonne na szyi grup I, II, III i IV. BAC (3×) okazał się niediagnostyczny — z uwagi na nieliczne komórki limfatyczne nie udało się różnicować pomiędzy reaktywną limfadenopatią, a chłoniakiem *low-grade*.

Z tego powodu wykonano MR głowy i szyi, które pokazało powiększone (> 15 mm) węzły chłonne o nieprawidłowej morfologii wymagające dalszej diagnostyki. W PET-TK stwierdzono zwiększony wychwyt FDG w obrębie węzłów chłonnych głowy i szyi z maksymalnym z SUV_{max} do 8.9. Z uwagi na niejednoznaczne wyniki wykonanych badań pobrano węzeł chłonny grupy IA w całości. Na podstawie badania patologicznego postawiono rozpoznanie PTCG.

Omówienie: Pomimo, iż PTCG nie jest nowotworem złośliwym i nie jest uznawane za stan przednowotworowy, może prowadzić do pomyłek i błędów diagnostyczno-leczniczych z uwagi na niecharakterystyczny obraz kliniczny. Z uwagi na fakt, iż PTCG może poprzedzać lub towarzyszyć nowotworom układu chłonnego, w szczególności chłoniakowi Hodgkina, leczenie, rokowanie czy przede wszystkim dalszy nadzór onkologiczny nad chorymi z PTCG pozostaje tematem dyskusji. Co za tym idzie ww. jednostkę chorobową zawsze należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej limfadenopatii.

Komentarz Eksperta

Wojciech Rogowski

Oddział Onkologii Klinicznej, Magodent Sp. z o.o., Warszawa, Polska

Progressive transformation of germinal centers (PTGC) została po raz pierwszy opisana jako jednostka chorobowa 30 lat temu. Występuje zarówno u dzieci, jak i u dorosłych ze stosunkiem, trzykrotnie częściej u mężczyzn. PTGC jest związane z chłoniakiem Hodgkina w około 30%. Może zarówno poprzedzać chłoniaka Hodgkina, współistnieć z nim, bądź wystąpić po jego zdiagnozowaniu. Najczęstszą lokalizacją jest obszar głowy i szyi, podobnie jak stwierdzono w przedstawionym przypadku. Najczęściej występuje jako pojedyncza, niebolesna masa węzłowa. W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę takie jednostki chorobowe jak: *Follicular lymphoma* [1], *Hyaline-vascular Castleman disease* [2], *Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma* [3]. Z klinicznego punktu widzenia istotna wydaje się być świadomość, że ta jednostka chorobowa może zwiększyć ryzyko wystąpienia chłoniaka Hodgkina. Brak danych w piśmiennictwie dotyczących ryzyka PTCG a wystąpienia innych chorób limfoproliferacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Osborne BM, Butler JJ. Follicular lymphoma mimicking progressive transformation of germinal centers. *Am J Clin Pathol.* 1987; 88: 264.
2. Kojima M, Nakamura S, Miyawaki S, Ohno Y, Sakata N, Masawa N. Progressive transformation of germinal center presenting with histological features of hyaline-vascular type of Castleman's disease. *APMIS.* 2005; 113: 288.
3. Nguyen PL, Ferry JA, Harris NL. Progressive transformation of germinal centers and nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a comparative immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 27.

06

Choroba Castelmiana — postać ograniczona, wariant plazmatyczno-komórkowy

Katarzyna Śmiałek-Kania, Konrad Tałasiewicz, Aleksandra Czachowska, Beata Jagielska

Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

Choroba Castelmiana — rzadka jednostka chorobowa charakteryzująca się nienowotworowym rozrostem komórek układu limfoproliferacyjnego. Diagnostyka różnicowa obejmuje m.in. chłoniaka Hodgkina, mięsaka Kaposiego, chłoniaki nieziarnicze.

Autorzy prezentują przypadek 34-letniej chorej diagnozowanej z powodu łagodnej niedokrwistości, podwyższonych parametrów zapalnych oraz dolegliwości bólowych w obrębie jamy brzusznej. W ramach diagnostyki obrazowej wykonano u pacjentki badanie tomografii jamy brzusznej, w którym uwidoczniono patologiczną masę w sąsiedztwie krzywizny mniejszej żołądka oraz w okolicy prawej odnogi przepony. Decyzją zespołu pacjentkę zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego — usunięcie zmian węzłowych w obrębie jamy brzusznej.

Po ocenie materiału histopatologicznego, korelacji z obrazem klinicznym rozpoznano u pacjentki wczesną fazę choroby Castelmiana — wariant plazmatyczno-komórkowy. Pacjentkę pozostawiono w ścisłej obserwacji, do chwili obecnej bez dolegliwości, normalizacja parametrów zapalnych i morfologicznych.

Przedstawiono aktualne zalecenia postępowania diagnostycznego oraz możliwości leczenia. W zależności od postaci choroby pacjenci wymagają zróżnicowanych decyzji terapeutycznych. Postać ograniczona cechuje się dobrym rokowaniem, leczeniem z wyboru jest operacyjne usunięcie zmian. Postać rozlana charakteryzuje się bardzo agresywnym przebiegiem, a średnie przeżycie wynosi 26 miesięcy. W leczeniu należy rozważać przede wszystkim chemioterapię i radioterapię. Ze względu na wydzielanie przez komórki cytokiny prozapalnej — interleukiny 6 w literaturze opisano przypadki zastosowania rytuksymabu oraz siltuximabu w leczeniu jako wariant leczenia celowanego. Ze względu na rzadkość występowania i związane z tym trudności z gromadzeniem reprezentatywnej grupy chorych, prace nad nowymi sposobami leczenia mają ograniczony charakter.

Komentarz Eksperta

Wojciech Rogowski

Oddział Onkologii Klinicznej, Magodent Sp. z o.o., Warszawa, Polska

Choroba Castlemana to rzadkie zaburzenie limfoproliferacyjne o charakterze łagodnym. Przebiega w dwóch postaciach: zlokalizowanej (miejscowej) i wieloogniskowej. Choroba jest trudna do rozpoznania, ponieważ jej objawy są niejednorodne. Może bowiem przebiegać bezobjawowo z nieznacznym powiększeniem węzłów chłonnych lub nawet z epizodami znacznego powiększenia węzłów chłonnych z towarzyszącymi objawami ogólnymi. Choroba ta również może znaleźć szereg innych określeń, zatem dla klinicyстів istotne jest, że wszystkie te wymienione rozpoznania stanowią ta sama jednostkę chorobową: *Angiofollicular ganglionic hyperplasia*, *angiofollicular lymph hyperplasia*, *Castleman disease*, *angiofollicular lymph node hyperplasia*, *angiomatous lymphoid*, *Castleman tumor*, *giant benign lymphoma*, *giant lymph node hyperplasia*, *hamartoma of the lymphatics*.

Biorąc pod uwagę liczbę zajętych obszarów ciała, choroba Castlemana może przebiegać w postaci zlokalizowanej (miejscowej) i rozlanej (wieloogniskowej). Rozpowszechnienie choroby Castlemana jest nieznane. Szacuje się, że w USA z chorobą Castlemana żyje 30 000 osób. Dokładna przyczyna choroby Castlemana nie jest jeszcze znana. Do rozrostu węzłów chłonnych dochodzi najczęściej w klatce piersiowej, jamie brzusznej, szyi, dołach pachowych, miednicy i w trzustce. W postaci miejscowej, zmiana jest zwykle poddana resekcji. W niektórych przypadkach skuteczna jest radioterapia. W wieloogniskowej chorobie Castlemana stosowana jest chemioterapia i radioterapia. Stosunkowo młodymi sposobami leczenia jest oddziaływanie na interleukinę 6. Lekiem, którego celem jest opanowanie komórek produkujących interleukinę 6 jest rytuksymab. IL-6 może być także zablokowana przez tokilizumab (Actemra).

07

Chemioterapia radykalna raka jądra w stadium masywnego rozsiewu u 24-letniego chorego z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek i kacheksją nowotworową

Andrzej Witkoś¹, Angelika Copija^{1,2}, Ewa Nowakowska-Zajdel^{1,2}

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu, Polska

²Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

Wstęp: Rak jądra stanowi 1–3% nowotworów złośliwych u mężczyzn w krajach zachodnich, jednak w grupie młodych mężczyzn, w wieku 15–34 lat, jest najczęstszym nowotworem złośliwym w wielu krajach Europejskich. Nowotwory germinalne jądra wiążą się z dobrym rokowaniem — odsetek wyleczeń sięga od niemal 100% u chorych w I stopniu zaawansowania do ok. 80% w przypadku choroby uogólnionej.

Opis przypadku: 24-letni chory z rakiem jądra prawego po orchidektomii (hist.-pat. *germ cell tumour — mixed embryonal carcinoma and teratoma*) został skierowany do tutejszego Oddziału Onkologii Klinicznej w maju 2016 roku celem leczenia systemowego. W badaniach obrazowych masywny rozśiew do płuc, śródpiersia i narządów jamy brzusznej (wątroba, limfadenopatia z uciskiem i niedrożnością żyły głównej dolnej oraz uciskiem na obydwie moczowody).

Przy przyjęciu chory był w stanie ogólnym ciężkim (ECOG 4), z wyniszczeniem nowotworowym, masywnymi obrzękami oraz ostrą zanerkową niewydolnością nerek (kreatynina 1259 $\mu\text{mol/l}$). W pierwszej dobie hospitalizacji wdrożono hemodializoterapię, żywienie pozajelitowe, heparynę drobnocząsteczkową w dawkach profilaktycznych. W 4 dobie pobytu rozpoczęto chemioterapię według schematu BEP w dawkach należnych adekwatnych do funkcji nerek (GFR 4 ml/min/1,7), z profilaktyką pierwotną gorączki neutropenicznej. W 7 dobie hospitalizacji zastój moczu pod wpływem leczenia ustąpił, chory wszedł w fazę poliurii niewydolności nerek. W 13 dobie pobytu wystąpiła gorączka neutropeniczna, stosowano antybiotykoterapię empiryczną (wankomycyna, meropenem). W trakcie pierwszej 38-dniowej hospitalizacji u chorego podano 2 cykle chemioterapii BEP, przetoczono 6 j. uKCCz i 1 j. KKP, przez 22 dni stosowano żywienie pozajelitowe. Chorego wypisano do domu w stanie dobrym (ECOG 0).

Chemioterapię BEP kontynuowano do 4 cykli. Wszystkie składowe schematu BEP od początku terapii zastosowano zgodnie z rytmem, bez odroczeń i redukcji dawki. Chory kilkakrotnie wymagał przetoczeń składników krwi. We wrześniu 2016 roku z uwagi na progresję rozpoczęto chemioterapię TIP, którą kontynuowano do listopada 2016 roku (4 cykle) z odpowiedzią w badaniach obrazowych — PR. Następnie ze względu na zmiany przetrwał chory został skierowany do Kliniki Urologii I.O. w Warszawie celem kwalifikacji do limfadenektomii zaotrzewnowej. Ostatecznie chorego nie zakwalifikowano do zabiegu, przypadek uznano za nieoperacyjny. Do chwili obecnej pacjent pozostaje w stanie ogólnym ECOG 0 bez cech progresji.

Omówienie: Chemioterapia raka jądra, niezależnie od stopnia zaawansowania, powinna być prowadzona z intencją wyleczenia. W przypadku omawianego pacjenta leczenie zastosowano w dawkach należnych oraz bez odroczeń. W przebiegu terapii u chorego obserwowano niedokrwistość oraz trombocytopenię, kilkakrotnie przetaczano składniki krwi w celu zachowania zaplanowanego rytmu leczenia. Obraz kliniczny wskazywał, iż niewydolność nerek jest wynikiem ucisku moczowodów przez konglomeraty węzłów chłonnych, a wdrożenie chemioterapii skutkować będzie poprawą funkcji nerek poprzez zmniejszenie wymiarów zmian i wywołanego przez nie ucisku.

W omawianym przypadku progresja biochemiczna została stwierdzona w okresie krótszym niż 3 miesiące od zakończenia leczenia z zastosowaniem pochodnej platyny. Jednakże, z uwagi na masywny charakter zmian nowotworowych obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia oraz dobrą odpowiedź uzyskaną po podaniu schematu BEP i szybką regresję zmian, zdecydowano o wdrożeniu chemioterapii TIP w II. linii leczenia — jak w przypadku chorych platynowrażliwych.

Komentarz Eksperta

Maria Litwiniuk

Wielkopolskie Centrum Onkologii, Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Poznań, Polska

Poprawa, jaką uzyskano w leczeniu raka jądra w drugiej połowie XX wieku, należy do jednych z największych osiągnięć medycyny. Przed wprowadzeniem leczenia systemowego, opartego o pochodne platyny można było, za pomocą leczenia chirurgicznego i radioterapii, wyleczyć chorych we wczesnych stadiach zaawansowania choroby. Pacjenci z zaawansowaną, przerzutową chorobą umierali w ciągu 1–2 lat po rozpoznaniu. Obecnie można wyleczyć 95% wszystkich pacjentów, a w przypadku choroby zaawansowanej około 80% chorych. W pracy *Chemioterapia radykalna raka jądra w stadium masywnego rozsiewu u 24-letniego chorego z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek i kacheksją nowotworową* przedstawiono szczególną sytuację kliniczną. U chorego na rozsianego raka jądra w chwili rozpoczynania leczenia stwierdzono niewydolność nerek i kacheksję. Rozpoczęcie hemodializy i zastosowanie chemioterapii w pełnych dawkach i z zachowaniem właściwego rytmu umożliwiło uzyskanie szybkiej poprawy. Należy jednak pamiętać o tym, że takie postępowanie jest możliwe i wskazane w przypadku nowotworów o dużej wrażliwości na chemioterapię i gdy można się spodziewać ustąpienia niewydolności nerek pod wpływem zastosowanego leczenia.

O8

Skuteczność regorafenibu w leczeniu GIST

Iwona Ługowska, Anna Klimczak, Piotr Rutkowski

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

Podstawą leczenia systemowego chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) w stadium zaawansowanym lub nieoperacyjnym są leki ukierunkowane molekularnie takie jak: imatynib w dawce 400 mg/d., a w przypadku progresji choroby — imatynib w dawce 800 mg/d., w kolejnym rzucie leczenia rekomendowany i zarejestrowany do leczenia jest sunitynib, następnie regorafenib (obecnie nie jest refundowany w Polsce). Z uwagi na dane literaturowe zasadne jest także podawanie sorafenibu, zwłaszcza że jest on dostępny w Polsce w ramach programu lekowego. W przypadku dalszej progresji choroby ważną opcją leczenia jest udział chorych w badaniach klinicznych. Tolerancja leczenia systemowego opisanego powyżej jest zależna od zastosowanego drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy — najlepiej tolerowany jest imatynib, u chorych przyjmujących inhibitory wielokinazowe, jak sunitynib obserwuje się nadciśnienie tętnicze, biegunki, zespół ręka-stopa, objawy zmęczenia i zaburzenia endokrynologiczne. Podobne objawy niepożądane występują u chorych przyjmujących sorafenib czy regorafenib.

Praca przedstawia opis przypadku 62-letniej chorej, u której w 2008 roku rozpoznano GIST CD117(+) okolicy odźwiernikowej żołądka. W analizie molekularnej wykonanej na etapie diagnozy nie stwierdzono mutacji w genie KIT i PDGFRA. W pierwszej kolejności chora

została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego — częściowej gastrektomii, a z uwagi na obecność czynników wysokiego ryzyka nawrotu choroby zakwalifikowana została do leczenia w ramach badania klinicznego EORTC 62024 pt. *Intermediate and high-risk localised, completely resected, gastro-intestinal stromal tumours (GIST) expressing c-kit receptor: A controlled randomised trial on adjuvant imatinib mesylate (Glivec®) versus no further therapy after completing surgery*. Chora na drodze losowania została zakwalifikowana do ramienia obserwacyjnego. W 2009 roku doszło do nieoperacyjnego nawrotu choroby i rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce standardowej 400 mg dziennie, uzyskując częściową remisję i następnie długotrwałą stabilizację choroby przy bardzo dobrej tolerancji leczenia. Z uwagi na istotne zmniejszenie się zmian nowotworowych pod wpływem leczenia zaproponowano jej pankreatoduodenektomię, jednak nie wyraziła ona zgody na powyższe leczenie. Dlatego podawano jej wyłączenie imatynib w dawkach należnych do progresji choroby, która miała miejsce w 2014 roku. Zastosowano podwójną dawkę imatynibu (800 mg/d.) uzyskując 3-miesięczną odpowiedź choroby, jednak z uwagi na dalszą progresję choroby — pacjentka otrzymała sunitynib. Tolerancja leczenia sunitynibem była gorsza — okresowo występowały powikłania w stopniu toksyczności CTC2-3 (głównie nadciśnienie, zespół ręka-stop, niedoczynność tarczycy) wymagające modyfikacji dawkowania leków (finalnie miała miejsce redukcja dawek sunitynibu z 50 mg do 25 mg dziennie).

W lipcu 2015 roku z powodu dalszej progresji choroby zakwalifikowano chorą do leczenia sorafenibem, który kontynuowała do progresji choroby w czerwcu 2016 roku. Z uwagi na brak dostępnych badań klinicznych oraz dobry stan ogólny chorej, ponownie powrócono do leczenia imatynibem uzupełnionym o chemioterapię wg programu ADIC (doksorubicyna z dakarbazyną). Stabilizacja choroby trwała 4 miesiące. Z uwagi na dalszą progresję choroby we wrześniu 2016 roku zdecydowano o zastosowaniu regorafenibu w dawce należnej. Chora po pierwszym kursie odniosła poprawę stanu ogólnego. Głównym powikłaniem leczenia był zespół ręka-stopa i biegunki maksymalnie w stopniu CTC2, które głównie miały miejsce w trzecim tygodniu leczenia. Chora leczenie otrzymywała przez 10 miesięcy, początkowo uzyskując odpowiedź częściową, następnie stabilizację. Do kolejnej progresji choroby doszło w maju 2017 roku, ale z uwagi na dane kliniczne pochodzące z badania GRID zdecydowano kontynuować leczenie z uwagi na korzyść kliniczną. W lipcu br. chorej zakończono leczenie regorafenibem, gdyż w kontrolnej tomografii potwierdzono dalszą progresję.

Na przykładzie przedstawionej historii choroby potwierdzono, że zastosowanie regorafenibu po progresji na wcześniejszych liniach leczenia inhibitorami kinaz, może wiązać się z długotrwałą odpowiedzią na leczenie u chorych na GIST w stadium rozsiewu.

Komentarz Eksperta

Maria Litwiniuk

Wielkopolskie Centrum Onkologii, Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Poznań, Polska

Autorzy pracy *Skuteczność regorafenibu w leczeniu GIST* przedstawiają interesujący przypadek chorej na nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*). U pacjentki w 2008 roku wykonano zabieg operacyjny i stwierdzono obecność czynników wysokiego ryzyka nawrotu choroby. W tym czasie leczenie uzupełniające nie było jeszcze standardem postępowania. Chora została zakwalifikowana do leczenia w ramach badania klinicznego EORTC oceniającego skuteczność leczenia uzupełniającego imatynibem. W badaniu klinicznym chora znalazła się w grupie otrzymującej placebo. Po nawrocie, który wystąpił w 2009 roku, zastosowano imatynib, uzyskując długotrwałą remisję utrzymującą się przez 5 lat. Po progresji zastosowano kolejno: sunitynib, sorafenib, imatynib z chemioterapią wg programu ADIC (doksorubicyna z dakarbazyną) i regorafenib. Chociaż regorafenib został zastosowany w piątej linii leczenia uzyskano długotrwałą remisję. Przedstawiony przypadek potwierdza skuteczność regorafenibu w kolejnej linii leczenia zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego.

P1

Chłoniak Hodgkina — zbyt późna diagnoza czy szybkie powikłanie?

Justyna Sobolewska, Artur Nowak, Aleksandra Sobolewska-Włodarczyk, Marcin Włodarczyk, Maria Wiśniewska-Jarosińska, Anita Gąsiorowska

Klinika Gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital im. WAM w Łodzi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Trzydziestośmioletni pacjent z trzyletnią historią nieswoistej choroby zapalnej jelit przyjęty do Kliniki Gastroenterologii z powodu zaostrzenia wrzodziejcego zapalenia jelita grubego. Zgłaszał luźne wypróżnienia do 5 na dobę z domieszką krwi, bóle podbrzusza przed defekacją, nudności oraz wymioty popoślukowe występujące od kilku miesięcy. Zauważył również utratę masy ciała — 18 kg w ciągu 3 miesięcy. Pacjent przyjęty do szpitala w stanie ogólnym średnim.

W trakcie hospitalizacji wykonano badania: kolonoskopię, morfologię, USG, TK jamy brzusznej.

Wdrożono leczenie Azatropiną w dawce dwa razy dziennie 50 mg. Wyniki badań obrazowych przemawiały za chorobą Leśniowskiego-Crohna. Wykluczono tło zakaźne tj.: zapalenia wątroby typu B i C, ADIS oraz gruźlicę.

Pacjent został zakwalifikowany do terapii biologicznej infliksymabem. Podano dwie dawki leku według schematu leczenia. Po przyjęciu drugiej dawki infliksymabu pacjent zgłosił się do szpitala z objawami tj. ból jamy brzusznej w lewym śródbrzuszu i podbrzuszu, luźne stolce bez krwi, bóle stawów i mięśni, stan podgorączkowy 38°C, zlewne poty, dreszcze. Ze względu na stan kliniczny, w tym utrzymujące się objawy otrzewnowe chory zakwalifikowany do leczenia chirurgicznego.

W trakcie zabiegu stwierdzono duży guz miednicy mniejszej obejmujący część esicy, odbytnicy, który wypreparowano oraz wyłoniono ileostomię pętlową na jelicie krętym w odległości 50 cm od zastawki krętniczno-kątniczej. Zalecono podawanie przyjmowanie Prednisonu przez kolejne 16 dni. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Chory wypisany do domu. Po kilku dniach pacjent z powodu obrzęku kończyn dolnych i trudnościami z oddawaniem moczu został przyjęty do Kliniki Urologii, gdzie wyłoniono nefrostomię. W badaniu CT jamy brzusznej stwierdzono obecność nacieku zapalnego obejmującego śródbrzusze oraz podbrzusze oraz lewą połowę jamy brzusznej. Pacjent przekazany do Kliniki Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej. Przeprowadzono operację w celu diagnostycznego pobrania węzłów chłonnych w pachwinie prawej w kierunku choroby onkologicznej.

Stan pacjenta stopniowo się pogarsza, pacjent w stanie ogólnym ciężkim, w kontakcie słowno-logicznym przeniesiony na oddział intensywnej terapii, gdzie z powodu silnych powikłań ogólnoustrojowych pacjent zmarł.

Badanie sekcyjne wykazało obecność guza naciekającego struktury śród- i podbrzusza oraz lewą połowę jamy brzusznej z zajęciem węzłów chłonnych, będący złośliwym rozrostem z komórek limfoidalnych. Stwierdzono również obecność wirusa Epsteina-Barra.

Diagnoza w tym momencie była jednoznaczna chłoniaki Hodgkina (ziarnica złośliwa). Przyczynę zgonu pacjenta stanowiły nasilony proces nowotworowy i związane z nim objawy niewydolności wielonarządowej.

Poza powiększeniem węzłów chłonnych chłoniaki Hodgkina nie powodują specyficznych objawów, sygnałami rozwijającej się ziarnicy złośliwej mogły być: podwyższona temperatura ciała utrzymująca się przez dłuższy czas, spadek wagi, czy bóle brzucha, jednakże u tego pacjenta rozwinięta diagnostyka wskazywała na zaostrzenie choroby już istniejącej, nieswoistego zapalenia jelit. W publikacjach opisujących skutki uboczne leczenia biologicznego możemy przeczytać, że jednym z nich jest chłoniak Hodgkina, lecz czy możliwe, aby w tak krótkim czasie rozwinął się tak zaawansowany proces nowotworowy?

Komentarz Eksperta

Nie nadesłano.

P2

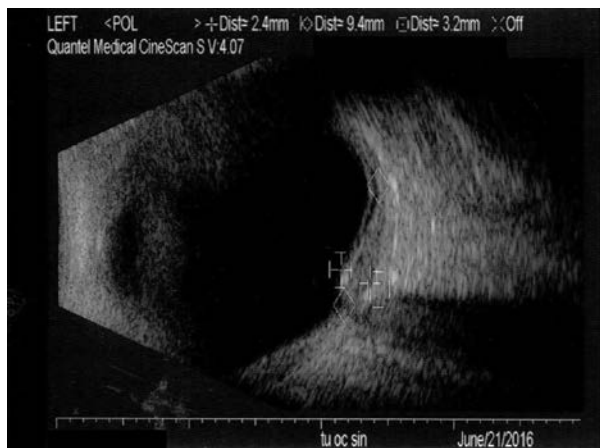
Czy istnieje sposób, aby ocalić wzrok u pacjentki z przerzutem raka piersi do gałki ocznej?

Kamil Karpowicz¹, Ewa Klank-Sokołowska¹, Marek Wojtukiewicz^{1,2}

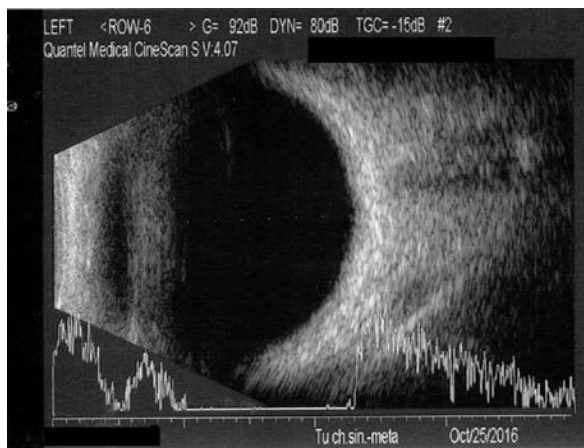
¹Białostockie Centrum Onkologii, Oddział Onkologii Klinicznej, Białystok, Polska

²Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Klinika Onkologii, Białystok, Polska

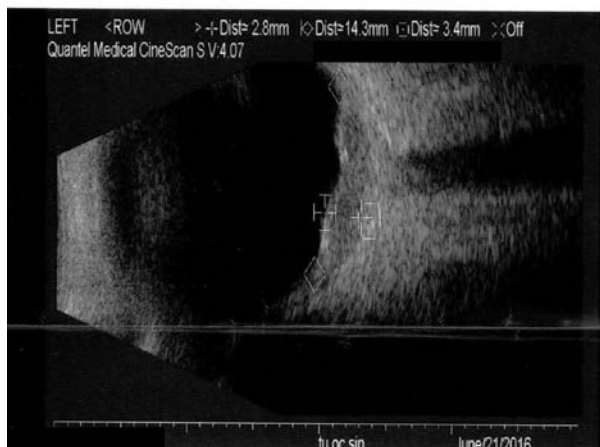
Wstęp: Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u kobiet (21,9%) i drugą co do częstości przyczyną zgonów w tej grupie chorych (13,9%) [1]. Jest również najczęstszym ogniskiem pierwotnym dla przerzutów do naczyniówki oczu [2]. Momentem przełomowym w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi było wprowadzenie do terapii pertuzumabu, który w kombinacji z innym przeciwciałem anti-HER2 (trastuzumabem) oraz chemioterapią wydłużył przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) oraz czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression free survival*) w tej grupie chorych [3].



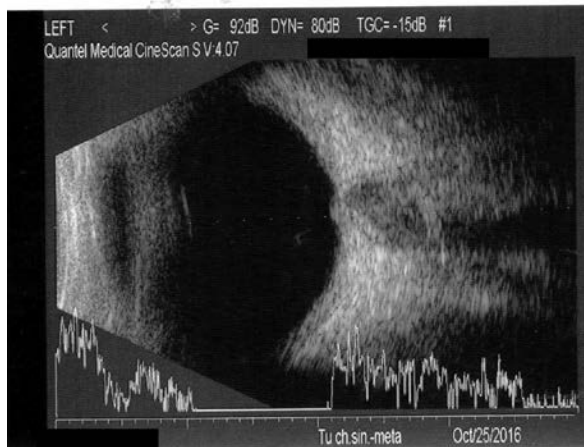
Rycina 1a.



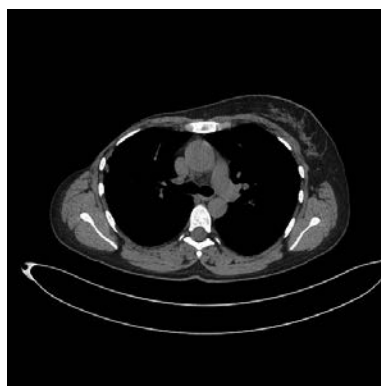
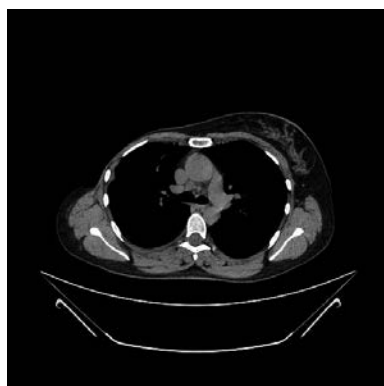
Rycina 1b.



Rycina 2a.



Rycina 2b.



Opis przypadku: 40-letnia pacjentka zgłosiła się celem rozpoczęcia leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi (przerzuty do naczyńówki oka lewego oraz węzłów chłonnych śródpiersia). Leczona radykalnie jako 35-latkka w 2010 roku z powodu przewodowego raka piersi prawej G2; IIIA (pT2N2M0); ER 20%, PR 20%, HER-2 dodatni (3+). Po mastektomii sposobem Maddena zastosowano chemioterapię adjuwantową według schematu TAC (6 cykli), radioterapię na obszar klatki piersiowej z objęciem pachowych i nadobojczykowych węzłów chłonnych (50 Gy) w skojarzeniu z trastuzumabem i hormonoterapią. Pozostawała w obserwacji do maja 2016 roku, kiedy zauważyła szybko postępujące pogorszenie ostrości wzroku z zawężeniem pola widzenia. W wykonanych badaniach USG gałki ocznej (ryc. 1a), tomografii komputerowej klatki piersiowej (ryc. 2a), rezonansie magnetycznym oczodołów (ryc. 3a) oraz PET-CT potwierdzono obecność zmian przerzutowych w naczyńówce oka lewego i węzłach chłonnych śródpiersia. Pacjentka skierowana do Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie celem leczenia miejscowego była przekonana o konieczności enukleacji gałki ocznej objętej procesem nowotworowym. Tam zaproponowano wdrożenie leczenia systemowego w ośrodku macierzystym z odroczeniem zabiegu i ewentualnej radioterapii w zależności od dalszego przebiegu choroby. W lipcu 2016 roku (5 lat po



Rycina 3a.



Rycina 3b.

zakończeniu leczenia radykalnego) rozpoczęła terapię pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem w Białostockim Centrum Onkologii. Po rozpoczęciu leczenia zauważyła powoli postępującą poprawę w zakresie ostrości i pola widzenia. Po 4 cyklach immunochemioterapii w badaniach obrazowych stwierdzono całkowitą remisję (CR, *complete remission*) przerzutowych zmian mierzalnych gałki ocznej (ryc. 1b, 3b) i śródpiersia (ryc. 2b). Pacjentka leczenie tolerowała bardzo dobrze zgłaszając jedynie osłabienie i grudkową wysypkę skórą (stopień G2 według CTCAE). Po 6 cyklach kontynuowano leczenie przeciwciałami anti-HER2 obserwując utrzymywanie się CR oraz poprawę jakości życia. W maju 2017 roku (po około 10 miesiącach leczenia) ponownie wystąpiło nagłe zaniewiedzenie. W wyniku przeprowadzonej diagnostyki rozpoznano liczne, drobne zmiany przerzutowe w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Po paliatywnej radioterapii na obszar OUN w II rzucie leczenia zastosowano lapatynib w skojarzeniu w kapecytabiną.

Omówienie przypadku: Przerzuty do naczyńówki oka u chorych z zaawansowanym rakiem piersi występują w około 16% przypadków. Wykazują tendencję do późnego ujawniania się w przebiegu choroby oraz wiążą się ze złym rokowaniem [4]. U opisywanej pacjentki przerzuty zlokalizowane były jednostronnie i jednoogniskowo, co jest typowe w przebiegu raka płuca natomiast w przypadku chorych na raka piersi przerzuty do naczyńówki oczu przeważnie są obustronne i wielogniskowe [5]. Leczenie systemowe pierwszego rzutu zastosowane u chorej zgodne jest z aktualnymi wytycznymi ESMO leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z wykorzystaniem podwójnej blokady anti-HER2 [6]. Opisywany przypadek pokazuje możliwe korzyści nie tylko w zakresie wpływu na przeżycie ale przede wszystkim na jakość życia chorych leczonych paliatywnie.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U. Cancer in Poland in 2013. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2015; 11–12.
2. Arepalli S, Kaliki S, Shields CL. Choroidal metastases: Origin, features and therapy. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(2): 122–127.
3. Swain SM, Kim SB, Cortés J et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 461–471.
4. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology.* 1997; 104: 1265–1276.
5. Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136: 264–271.
6. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017; 28(1): 16–33.

Komentarz Eksperta

Renata Duchnowska

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Przerzuty do gałki ocznej w przebiegu litych nowotworów złośliwych występują stosunkowo rzadko [1, 2]. Gałka oczna pozbawiona jest naczyń limfatycznych stąd przerzuty w tej lokalizacji powstają drogą krwionośną i lokalizują się głównie w błonie naczyniowej [3]. Najczęściej przerzuty do gałki ocznej występują w przebiegu raka piersi, płuca i nowotworów przewodu pokarmowego [1, 2]. W nielicznych opisach przypadków, u chorych na raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych, w leczeniu przerzutów do naczyńówki wykazano aktywność tamoksyfenu i inhibitorów aromatazy [4, 5]. Z kolei w niniejszym opisie przypadku, u chorej na raka piersi o podtypie luminałnym HER2-dodatnim całkowitą regresję zmian w obrębie naczyńówki uzyskano pod wpływem chemioterapii z udziałem docetakselu w skojarzeniu, z pertuzumabem i trastuzumabem. Potwierdza to obserwację, że systemowe leczenie pozwala uzyskać odpowiedź w obrębie niektórych struktur ośrodkowego układu nerwowego. Istotne, że w przeciwiwstwie do radioterapii czy chirurgii leczenie systemowe związane jest z mniejszym ryzykiem utraty wzroku, co przekłada się na lepszą jakość życia chorych.

Piśmiennictwo

1. Cohen VML. Ocular metastase. *Eye.* 2013; 27: 137–141.
2. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology.* 1997; 104: 1265–1276.
3. Bochenek A, Reicher M. Anatomia człowieka. Tom V. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002, 515–517.
4. Cohen VM, Moosavi R, Hungerford JL. Tamoxifen-induced regression of a choroidal metastasis in a man. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 1153–1154.
5. Manquez ME, Brown MM, Shields CL, Shields JA. Management of choroidal metastases from breast carcinomas using aromatase inhibitors. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006; 17: 251–256.

P3

Czy metastazektomia u chorych w przerzutowym raku trzustki to „zakazany owoc”?

Agata Adamczuk¹, Paweł Nurzyński^{1, 2}, Monika Dudzisz-Śledź¹, Andrzej Deptała^{1, 2}

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

²Zakład Profilaktyki Onkologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

Wstęp: Rak trzustki jest jednym z częściej występujących nowotworów przewodu pokarmowego w Polsce. Z uwagi na niespecyficzne, późno pojawiające się objawy, biologiczną oraz kliniczną agresywność choroba jest często rozpoznawana w zaawansowanym stadium co uniemożliwia jej skuteczne leczenie. Odsetek przeżyć 5-letnich stanowi około 5%. W poniższym opisie przypadku przedstawiono leczenie chorej z przerzutowym rakiem trzustki, u której osiągnięto całkowitą remisję.

Opis przypadku: 47-letnia pacjentka z powodu dolegliwości bólowych jamy brzusznej wykonała w rejonie badanie USG, w którym uwidoczono guz głowy trzustki. W marcu 2016 roku wykonano pancreateoduodenectomię sposobem Whipple’a w modyfikacji Tranverso. W badaniu histopatologicznym stwierdzono *adenocarcinoma ductale invasivum capitis pancreatis* G2 (pT3N1).

Przy przyjęciu do Kliniki Onkologii i Hematologii CSK MSWiA w kwietniu 2016 roku chora była w stanie sprawności 1 według WHO, nieco osłabiona. W badaniach laboratoryjnych zwracała uwagę podwyższona wartość markera nowotworowego Ca 19-9 (82,3 IU/ml). W dniu 25 kwietnia 2016 roku pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii uzupełniającej według schematu gemcytabina w monoterapii — podano jeden kurs. W wykonanej 5 maja 2016 roku tomografii komputerowej opisano w segmencie 4 b wątroby zmianę przerzutową wielkości 12 mm. Z uwagi na obecność przerzutu w wątrobie zdecydowano o zmianie dotychczasowego leczenia na chemioterapię paliatywną I linii według schematu FOLFIRINOX (irynotekan, oxaliplatyna, leukoworyna, fluorouracyl). Obserwowano dwukrotny epizod neutropenii III stopnia według WHO w związku z powyższym kontynuowano leczenie w zredukowanej dawce cytostatyków o 25%. Chora otrzymała łącznie VII kursów leczenia. W kontrolnej tomografii komputerowej z 6 września 2016 roku opisano nieznaczne zmniejszenie się wymiarów zmiany w wątrobie do 9 mm — co odpowiada SD według RECIST 1.1. Biorąc pod uwagę młody wiek pacjentki, pojedynczą zmianę w wątrobie chorą zakwalifikowano do jej resekcji. W dniu 2 listopada 2016 roku w Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii CSK MSWiA wykonano laparotomię zwiadowczą, a w wykonanym śródoperacyjnie USG wątroby nie stwierdzono obecności zmiany przerzutowej. Zdecydowano o kontynuacji dotychczasowego leczenia cytostatycznego. Jednak z powodu zgłaszanych objawów polineuropatii po oksalipatynie, toksyczność hematologiczną zdecydowano o zmianie chemioterapii na gemcytabinę w monoterapii. Podano łącznie 3 kursy leczenia. W wykonanej w lutym 2017 roku TK bez cech choroby rozrostowej, wartość markera Ca 19-9 pozostawała w normie.

Aktualnie chora w stanie ogólnym dobrym (ECOG 1) pozostaje pod opieką Poradni Onkologicznej.

Omówienie: Leczenie raka trzustki uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego chorego. Tylko u około 20–30% przypadków możliwe jest podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, które jest stosowane w I i II stadium zaawansowania klinicznego. Z uwagi na duże ryzyko nawrotów zastosowanie chemioterapii uzupełniającej zwiększa dwukrotnie odsetek 5-letnich przeżyć. Inaczej sytuacja wygląda u chorych z zaawansowaną chorobą, gdzie średni czas przeżycia wynosi 6 miesięcy, a leczenia systemowego wydłuża go tylko nieznacznie. Chemioterapię z wyboru w I linii leczenia paliatywnego u osób młodych, w dobrym stanie jest sprawności jest chemioterapia według schematu FOLFIRINOX. Jej zastosowanie wpływa na wydłużenie OS, PFS i odsetka obiektywnych odpowiedzi. Może wiązać się jednak z dużą toksycznością wpływającą negatywnie na jakość życia chorych. W pracy przedstawiono opis przypadku chorej z zaawansowanym rakiem trzustki, u której pod wpływem zastosowanego leczenia systemowego uzyskano całkowitą remisję choroby. W śródoperacyjnym badaniu obrazowym nie uwidoczono obecności zmian przerzutowych. Rola metastazektomii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki nadal budzi w środowisku onkologicznym liczne kontrowersje.

Komentarz Eksperta

Tomasz Olesiński

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

Rak gruczołowy trzustki ze względu na skąpą symptomatologię i agresywny przebieg często rozpoznawany jest w fazie rozsiewu. Niedodowodzenie synchronicznych przerzutów do wątroby wynikać może z ograniczonej czułości dostępnych metod diagnostycznych, a najbardziej czułym badaniem w diagnostyce tych zmian jest rozważany zazwyczaj w razie wątpliwości MR [1]. Wśród czynników ryzyka rozsiewu wymienia się stan ogólny chorego, lokalizację (głowa) i wielkość (> 3 cm) guza, podwyższony poziom ALT i AST oraz CA 19-9 [2, 3]. Wydaje się, że przerzuty do wątroby rokuja gorzej niż zmiany w węzłach chłonnych czy w płucach [4]. Standardem postępowania w tej grupie chorych jest nadal paliatywna chemioterapia, choć wyniki leczenia pozostają złe (mediana przeżyć 3–4 miesiące). Raportowane pojedyncze przypadki wieloletnich przeżyć w wyniku skojarzonego leczenia rozsianego raka trzustki jak również retrospektywne analizy materiału ośrodków referencyjnych, skłaniają do uważnej analizy postępowania u takich chorych. Nie budzi kontrowersji próba leczenia operacyjnego późnych, metachronicznych przerzutów do wątroby, szczególnie jeśli dobrze odpowiadają na leczenie systemowe [5, 6]. Co jednak zaproponować chorym z przerzutami wczesnymi czy też synchronicznymi? Pojawiają się doniesienia, że dla wybranej grupy pacjentów (w dobrym stanie ogólnym oraz z dobrą odpowiedzią na paliatywną chemioterapię), powrót do koncepcji resekcji zarówno zmian pierwotnych jak i przerzutów może wpłynąć na wydłużenie czasu przeżycia [5, 6]. Czas przeżycia w grupie chorych nieresekcyjnych u których dobra odpowiedź na leczenie paliatywne doprowadziła do resekcji jest podobny jak w grupie pierwotnie resekcyjnej. W re-

ferencyjnych ośrodkach niemieckich aż 44% chirurgów bierze pod uwagę resekcję przerzutów jeśli ognisko pierwotne można usunąć radykalnie (R0) [7]. Brak badań prospektywnych, niewielkie grupy chorych jak i ich niejednorodność skłaniają do dużej ostrożności przy podejmowaniu decyzji. Pamiętać musimy, że jest to postępowanie paliatywne, obciążone dużym ryzykiem powikłań i powinno być rozważane dla wybranych chorych i tylko w doświadczonych w chirurgii trzustki oraz wątroby ośrodkach.

Piśmiennictwo

1. Kim H, Lee J, Paik K et al. Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer. *Surgery*. 2017; 161: 1579–1587. doi: 10.1016/j.surg.2016.12.038. Epub 2017 Feb 23.
2. Ouyang H, Ma W, Liu F et al. Factors influencing survival of patients with pancreatic adenocarcinoma and synchronous liver metastases receiving palliative care. *Pancreatology*. 2017; 8. pii: S1424–3903(17)30511–2. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.002
3. Dong S, Wang L, Guo Y et al. Risk factors of liver metastasis from advanced pancreatic adenocarcinoma: a large multicenter cohort study. *World J Surg Oncol*. 2017; 15: 120. doi: 10.1186/s12957-017-1175-7.
4. Oweira H, Petrusch U, Helbling D et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 1872–1880. doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1872.
5. Bellon E, Gebauer F, Tachezy M et al. Pancreatic cancer and liver metastases: state of the art. *Updates Surg*. 2016; 68: 247–251. Epub 2016 Nov 10.
6. Antoniou E, Margonis G, Sasaki K et al. Is resection of pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? A review of current literature. *ANZ J Surg*. 2016; 86: 973–977. doi: 10.1111/ans.13738. Epub 2016 Aug 31.
7. Dhayat S, Mirgorod P, Lenschow C et al. Challenges in pancreatic adenocarcinoma surgery — National survey and current practice guidelines. *PLoS One*. 2017; 12: e0173374. doi: 10.1371/journal.pone.0173374. eCollection 2017.

P4

Mięsak prążkowanokomórkowy lewego przedsionka serca u dziecka

Konrad Stępień¹, Małgorzata Czogała², Walentyna Balwierz²

¹SKN Onkologii i Hematologii Dziecięcej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

²Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Oddział Onkologii i Hematologii Dziecięcej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

Wstęp: Pierwotne guzy serca są rzadko stwierdzane w populacji dziecięcej. Stanowią około 0,027–0,32% wszystkich nowotworów wieku rozwojowego. Najczęściej (90%) są to nowotwory łagodne. Wśród nowotworów złośliwych serca dominują mięsaki, w tym mięsak prążkowanokomórkowy (RMS). Rokowanie w złośliwych guzach serca jest niekorzystne, szczególnie wtedy, gdy obecne są przerzuty. Ponad 5-letnie przeżycie w IV stopniu zaawansowania jest niższe niż 30%. W dostępnym piśmiennictwie opisano dotąd kilkadziesiąt przypadków pierwotnego RMS serca u dzieci, w tym nieliczne przypadki dotyczącej rozsianej postaci tej choroby.

Opis przypadku: Przedstawiamy przypadek 16-letniego chłopca skierowanego z podejrzeniem śluzaka lewego przedsionka serca z objawami stopniowo pogarszającej się od 3 miesięcy tolerancji wysiłku. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cichy szmer skurczowy nad koniuszkiem serca, poza tym bez istotnych nieprawidłowości. Z powodu narastających objawów niewydolności krążenia zlecono standardowe oznaczenia laboratoryjne, wykonano EKG i przezklatkowe badanie echokardiograficzne (TTE). W EKG stwierdzono cechy powiększenia lewego przedsionka. W TTE zobrazowano guz o wymiarach 7 × 5,3 × 4 cm zrośnięty z tylno-boczną ścianą lewego przedsionka. Guz zawęził drogę napływu do lewej komory. Na podstawie obrazu TTE lekarz wysunął podejrzenie śluzaka lewego przedsionka. Pacjent został w trybie pilnym zakwalifikowany do operacji kardiologicznej.

Śródoperacyjnie uwidoczniono guz wypełniający lewy przedsionek serca. Usunięto główną masę guza, odpreparowując ją od tylnego płata zastawki mitralnej. Guz przerastał również tylną ścianę lewego przedsionka. Całkowita resekcja nie była możliwa. W pooperacyjnym przezprzelykowym badaniu echokardiograficznym (TEE) uwidoczniono akceptowalną niedomykalność zastawki mitralnej I/II stopnia. W badaniu histopatologicznym postawiono rozpoznanie RMS *embryonale anaplastic variant* (wimentyna +, desmina +, myogenina +). Przeprowadzono dalszą diagnostykę w celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby. W badaniu TK uwidoczniono przerzut w segmencie 6 płuca lewego (6 mm) oraz pogrubiałe nadnercze lewe ze zmianą guzkową (9 mm). Nie stwierdzono nieprawidłowości w scyntygrafii kości oraz trepanobiopsji szpiku.

Na podstawie badań obrazowych ustalono IV stopień zaawansowania i zdecydowano o rozpoczęciu leczenia według schematu CWS 2006 dla grupy wysokiego ryzyka. W kontrolnym badaniu TK w 9 tygodniu leczenia zaobserwowano zmniejszenie zmiany w lewym płucu do 3,5 mm. Zmiana w nadnerczu pozostawała bez zmian. W kolejnej kontrolnej TK przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego stwierdzono nieobecność poprzednio opisywanej zmiany w płucu lewym oraz pojawienie nowej o średnicy 3 mm. Kontynuowano chemioterapię. W kontrolnych badaniach, w trakcie podtrzymującej chemioterapii OTI (18 miesiąc od rozpoznania RMS) stwierdzono guz w dystalnej części ramienia prawego. W TK brzucha opisano nową zmianę guzowatą w pobliżu lewego nadnercza. Stwierdzono progresję choroby, potwierdzoną badaniem histopatologicznym. Obecnie pacjent jest w dobrym stanie ogólnym, kontynuuje chemioterapię II linii.

Omówienie: Przedstawiony przypadek dotyczy trudnej sytuacji klinicznej — pierwotnego RMS serca z obecnym przerzutem odległym do płuca lewego. U naszego pacjenta na podstawie wstępnych wyników badań i kryteriów oceny ryzyka niepowodzenia leczenia opracowanych przez Oberlin, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń wynosi około 20%.

Pomimo zastosowania skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego uzyskano tylko krótkotrwałą częściową remisję choroby. W związku z progresją choroby pacjent ma małą szansę na uzyskanie wyleczenia.

Niewątpliwie potrzebne są nowe, innowacyjne metody poprawiające przeżycie w tej specyficznej grupie chorych.

Komentarz Eksperta

Tomasz Świtaj

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

Najwięcej zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe serca (mięsaki i chłoniaki) obserwuje się u dorosłych w 4 dekadzie. Wśród mięsaków serca dominują naczyńniakomięsaki (*angiosarcoma*) 37% i nieodróżnicowane mięsaki pleomorficzne (40%). W leczeniu pierwotnych mięsaków serca oprócz zabiegu operacyjnego, niekiedy transplantacji serca stosowane jest leczenie systemowe, a w niektórych wypadkach radioterapia. Wyniki leczenia są złe, średni czas przeżycia od zabiegu operacyjnego wynosi od 3 do 12 miesięcy.

Decyzję o leczeniu systemowym podejmowana jest najczęściej po nieradykalnym zabiegu operacyjnym. U pacjentów kwalifikowanych do leczenia systemowego wskazana jest — jak w przedstawionym przypadku pacjenta pediatrycznego — ocena zaawansowania choroby. W razie choroby zlokalizowanej rozważana może w niektórych przypadkach radykalizacja leczenia na drodze ponownej resekcji lub transplantacji serca. W monitorowaniu wznowy w sercu wykorzystywane jest echo serca i rezonans magnetyczny.

Z lokalizacją ogniska pierwotnego w sercu związane są powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz zaburzenia rytmu serca, na które może nakładać się kardiotoxyczny efekt antracyklin używanych najczęściej w leczeniu mięsaków.

U dorosłych chorych na zlokalizowane mięsaki serca wpływ leczenia systemowego uzupełniającego oraz radioterapii (po nieradykalnym zabiegu operacyjnym) na przeżycie całkowite nie został potwierdzony w badaniach klinicznych. W postaciach pierwotnie uogólnionych — jak w przedstawionym przypadku — rodzaj leczenia systemowego powinien uwzględniać typ histologiczny mięsaka.

U chorych na zaawansowanego mięsaka prążkowanokomórkowego w grupie wysokiego ryzyka w podtypie embrionalnym 5-letnie przeżycia wolne od nawrotu wynoszą średnio około 35%. W podtypie embrionalnym postać anaplastyczna — przedstawiona w omawianym przypadku charakteryzuje się najgorszym rokowaniem. Dodatkowym istotnym złym czynnikiem rokowniczym jest wiek przedstawionego pacjenta > 9–10 roku życia.

Mimo wysiłku wielu grup badawczych (IRS, SIOP/MMT, CWS) — modyfikacje podstawowego składu chemioterapii (winkrystyna, daktynomycyna, ifosfamid/cyklofosfamid) przez dołączenie pochodnych platyny i antracyklin, chemioterapia podtrzymująca, chemioterapia mieloablacyjna — w postaciach uogólnionych mięsaków prążkowanokomórkowych (a w szczególności w postaci pęcherzykowej) w ciągu ostatnich 15 lat nie udało się znacząco poprawić wyników leczenia.

P5

Nabyte zwężenie zastawki aortalnej jako następstwo trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc będącej powikłaniem chemioterapii gruczolaka embrionalnego jajnika

Brygida Przywara-Chowaniec, Magdalena Rams, Beata Morawiec, Damian Kawecki, Ewa Nowalany-Kozielska, Agata Puzio

II Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Polska

Wstęp: Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc (TNP) to pojawienie się hiperkalcemii u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc. Występuje najczęściej u chorych leczonych dializami. Główną przyczyną TNP jest nieskuteczne leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc, utrzymywanie się hiperfosfatemii i niedoboru aktywnych metabolitów witaminy D oraz używanie płynu dializacyjnego o nieoptymalnym stężeniu wapnia. Dodatkowo rozwojowi TNP sprzyjają kwasica nieoddechowa i współistniejąca cukrzyca. Hiperkalcemia jest spowodowana autonomiczną nadczynnością przytarczyc i mobilizacją wapnia w kościach przez parathormon. W obrazie klinicznym dominują objawy zaawansowanej przewlekłej choroby nerek, zespołu hiperkalcemicznego i osteodystrofii nerkowej. Nieleczona prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych, może ujawnić się po przeszczepieniu nerki. W takich przypadkach rzadko występuje autonomiczne zwiększone wydzielanie PTH, a zwiększone stężenie PTH w surowicy jest wyrazem wydzielania PTH przez przerośnięte przytarczycy, ustępujące samoistnie u 90% chorych kilka miesięcy po transplantacji lub po dłuższym czasie. Leczenie operacyjne polega na totalnej lub subtotalnej paratyreoidektomii. Najczęstszą przyczyną zwężenia zastawki aorty jest proces zwyrodnieniowy z wtórnym wapnieniem. Czynniki demograficzne sprzyjające zwyrodnieniu zastawki to wiek i płeć męska a kliniczne przyspieszające zmiany degeneracyjne to nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, nadczynność przytarczyc, niewydolność nerek, palenie tytoniu, nadwaga. Czynniki biochemiczne obejmują zaburzoną gospodarkę lipidową, podwyższony poziom kreatyniny i wapnia. Szybkość narastania zastawkowego zwężenia ujścia aorty jest zróżnicowana. Średni gradient ciśnienia przez zastawkę zwiększa się przeciętnie o 7 mm Hg rocznie, a powierzchnia ujścia aorty (AVA, *aortic valve area*) zmniejsza się średnio o 0,1 cm² na rok. Wada długa nie powoduje objawów podmiotowych.

Ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ASD) stanowią drugą co do częstości wadę wrodzoną serca u dorosłych.

Opis przypadku: Prezentujemy przypadek nabytej ciężkiej stenozy aortalnej oraz wrodzonego ubytku przegrody międzyprzedsionkowej (ASD) u 34-letniej pacjentki, będącej pod opieką Poradni Kardiologicznej.

1981–1993 roku — dzieciństwo bez istotnego wywiadu chorobowego.

Maj 1994 roku — w 13. roku życia bóle brzucha, gorączka. Rozpoznano *Tu ovarii dex cum meta ad cavi peritonei*, leczenie operacyjne, chemioterapia VBL, CDDP, BLM, MTX, CTX, ACT.

Luty – październik 1995 roku — żółtaczką, HbSAg (+), pobyt na Oddziale Chorób Zakaźnych. Następnie radioterapia 32Gy/g — obszar jamy brzusznej. Reoperacja (podejrzanie wznowy *adenocarcinoma embryonale*); HCVAg (+); półpaspiec.

Luty – kwiecień 1996 roku — ciężka niedokrwistość, krwotoki z nosa, złe samopoczucie, wartości ciśnienia tętniczego rzędu 180/110 mm Hg. Wartość kreatyniny powyżej górnej granicy normy.

Grudzień 1996 roku — schyłkowa niewydolność nerek, dializy otrzewnowe.

2001, 2003 rok — trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc, paratyreoidektomia częściowa.

Październik 2004 roku — transplantacja nerki.

2004 rok — zwąpnienia płatków zastawki aortalnej.

2012 rok — stenozą aortalną łagodną umiarkowanego stopnia

Maj 2015 roku — stenozą aortalną ciężką oraz ubytek przegrody międzyprzedsionkowej w badaniu przezprzełykowym.

Obecnie pacjentka cierpi na przewlekłe aktywne zapalenie wątroby typu C, marskość wątroby, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2, wole guzowate, niedoczynność tarczycy, polipy żołądka, jelita cienkiego i grubego. Jedyną skuteczną metodą leczenia — chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej czy przezcewnikowe wszczępienie zastawki aortalnej (TAVI).

Omówienie: Pacjentka konsultowana przez Zespół Sercowy, obecnie zakwalifikowana do grupy obserwacyjnej. Wrodzony ubytek przegrody międzyprzedsionkowej stanowi swoisty wentyl dla lewej komory przy współistnieniu opisywanej ciężkiej stenozy aortalnej. Aktualnie gradient średni zastawki aortalnej wynosi 57 mm Hg, maksymalny 80 mm Hg, prędkość przepływu 4,4 m/s, a powierzchnia ujścia zastawki aortalnej 0,8 cm², frakcja wyrzutowa EF 60%, wymiar ubytku przegrody międzyprzedsionkowej –0,6 cm. Klasa czynnościowa II według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Stan zdrowia pacjentki oraz decyzje co do dalszego postępowania stanowią bardzo złożone zagadnienie interdyscyplinarne.

Komentarz Eksperta

Paweł Blecharz

Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Kraków, Polska

Nienabłonkowe nowotwory złośliwe jajnika stanowią dość rzadką postać choroby nowotworowej żeńskich narządów płciowych, dotykającą głównie kobiety młode. Opisany typ histologiczny nowotworu w połączeniu z obrazem klinicznym (wszczepy otrzewnowe) to choroba występująca rzadko, z tendencją do szybkiego przerzutowania i niepewnym rokowaniu. Mogło to spowodować, że chora leczona była uzupełniająco bardzo rozbudowanym schematem chemioterapii, co z pewnością spotęgowało toksyczność leczenia onkologicznego.

W prezentowanym przypadku zwłaszcza cyklofosfamid w połączeniu z innymi lekami może być posądzany o zwłóknienie wsierdza i przewlekłe jego zapalenie, które ujawniło się 9 lat po chemioterapii w postaci wady zastawkowej.

Warto zwrócić uwagę na nefrotoksyczność stosowanego schematu, który doprowadził do całkowitej niewydolności nerek i następnego przeszczepu. W prezentowanym przypadku połączenie cyklofosfamidu, cisplatin i metotreksatu było niewątpliwie czynnikiem ryzyka takiego powikłania i należało się z nim liczyć.

Jak widać powikłania internistyczne leczenia onkologicznego mogą być poważnym problemem chorych, zwłaszcza poddawanych złożonej terapii systemowej, przeżywających wiele lat po takiej terapii. Kardiologii to rozwijająca się ostatnio specjalizacja z pogranicza kardiologii i onkologii, zajmująca się powikłaniami kardiologicznymi leczenia onkologicznego. Może być niezwykle istotna u wielu chorych, zwłaszcza młodych, z potencjalnie uleczalną chorobą i dużym ryzykiem powikłań kardiologicznych leczenia systemowego lub miejscowego (radioterapia terenu klatki piersiowej).

U młodych chorych poddawanych złożonej terapii systemowej zawsze należy przewidywać internistyczne i endokrynologiczne, odległe powikłania leczenia. Warto przed rozpoczęciem leczenia skonsultować się ze specjalistami chorób wewnętrznych, kardiologii, nefrologii i endokrynologii celem zmniejszenia ryzyka takich powikłań. Należy też poinformować chorą o możliwych powikłaniach i przeanalizować bilans zysków i strat polichemioterapii.

P6

Obustronny rak jądra u pacjenta z zespołem Rubinstein-Taybi

Andrzej Kałmuk, Beata Żuchowska, Magdalena Dembowska, Anna Słupska, Anna Kocotowska

Oddział Onkologii Klinicznej, Oddział Chemioterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. Św. Barbary, Sosnowiec, Polska

Wstęp: Zespół Rubinstein-Taybi to rzadki zespół wad wrodzonych, na którego obraz składają się cechy dysmorfii twarzoczaszki, nieprawidłowe stopy i dłonie, upośledzenie umysłowe, liczne wady rozwojowe narządów wewnętrznych. Choroba dziedziczy się autosomalnie recesywnie a mutacja dotyczy genu CREBBP zlokalizowanego na krótkim ramieniu chromosomu 16 pary. Poniżej opisujemy przypadek 21-letniego pacjenta z zespołem Rubinstein-Taybi, u którego stwierdzono zaawansowanego obustronnego raka jądra. Zastosowano leczenie operacyjne dwuetapowe, chemioterapię w oparciu o schemat BEP uzyskując całkowitą remisję choroby.

Opis przypadku: 21-letni pacjent po hemikastracji prawostronnej (styczeń 2015), w lutym przyjęty do leczenia onkologicznego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono guz mieszany *mixed germ cell tumor* (potworniak — 70%, guz zatoki endodermalnej — 10%, i nasieniak — 10%) z naciekiem sieci jądra z ogniskowo przekraczając osłonkę białawą. W badaniach obrazowych (TK, USG moszny) stwierdzono zmiany przerzutowe do obustronnie węzłów chłonnych pachwinowych, oraz okołoaortalnie, przerzuty do płuc, oraz guz jądra lewego o charakterze nowotworowym. W badaniu B-hCG — 680,39 mIU/ml (norma 0,00–5,00). Po rozmowie z opiekunem prawnym (brak zdolności do podejmowania samodzielnie decyzji przez chorego) — został zakwalifikowany do leczenia systemowego. Chorego

zakwalifikowano w pierwszym etapie do chemioterapii w oparciu o schemat BEP a po uzyskaniu remisji choroby — II etap leczenia — usunięcie jądra lewego. W marcu 2015 roku rozpoczęto leczenie. Założono port naczyniowy. Otrzymał chemioterapię w dawkach należnych — dwa cykle BEP. Leczenie powikłane było zapaleniem płuc i ropniem w łożu portu naczyniowego. Z tego powodu usunięto port naczyniowy. Po dwóch cyklach chemioterapii wykonano ocenę leczenia. Z powodu braku zgody chorego na badanie tomograficzne wykonano USG jamy brzusznej i worka mosznowego, RTG płuc, badania biochemiczne, stwierdzając uzyskanie remisji choroby. Skierowany do pionu urologicznego do zabiegu operacyjnego — leczenie bez powikłań. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono komórek nowotworowych. U chorego wykonano PET-CT, nie stwierdzając rozsiewu choroby. Zakwalifikowany do kolejnych dwóch cykli chemioterapii w oparciu o schemat BEP. Leczenie rozpoczął w październiku 2015 roku ze średnią tolerancją. Leczenie zakończono łącznie po 4 cyklach chemioterapii. W wykonanej ocenie leczenia — badanie PET-CT — nie stwierdzono wznowy choroby. Obecnie pacjent jest pod stałym nadzorem poradni onkologicznej bez cech wznowy choroby.

Omówienie: Zespół Rubinstein-Taybi jest zespołem genetycznym rzadko występującym — z częstotliwością około 1:100 000–1:125 000 niezależnie od rasy i płci. Podłoże genetyczne określone jest tylko w około 40–60% przypadków. W związku z ryzykiem zachorowania na choroby nowotworowe zaleca się czujność onkologiczną. W piśmiennictwie opisano tylko kilka przypadków chorych z zespołem Rubinstein-Taybi z chorobą nowotworową. Chory reprezentował opisane w piśmiennictwie — cechy zespołu Rubinstein-Taybi. Pacjent po rozpoznaniu raka jądra w związku z upośledzeniem umysłowym wymagał w czasie leczenia stałego pobytu opiekuna, który zapewniał choremu poczucie bezpieczeństwa. W opisywanym przypadku zespół wad genetycznych nie miał istotnego wpływu na tolerancję leczenia oraz efekt kliniczny. Jest dobrym przykładem planowej współpracy urologiczno-onkologicznej, która przyniosła dobry efekt kliniczny. W trakcie powikłań po chemioterapii chory wymagał intensywnego wsparcia psychologicznego (negacja leczenia i diagnostyki). W aktualnie wykonanej ocenie stwierdza się całkowitą remisję choroby.

Komentarz Eksperta

Barbara Radecka

Oddział Onkologii Klinicznej z Odcinkiem Dziennym, Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego, Opole, Polska

Obustronny jednoczasowy rak jądra występuje bardzo rzadko i stanowi 0,5–1% wszystkich przypadków raka jądra. W piśmiennictwie można odnaleźć jedynie opisy pojedynczych lub serii przypadków. Czynniki ryzyka wystąpienia obustronnego raka jądra są takie same jak w guzach jednostronnych. Obok niedorozwoju jąder czy rodzinnego występowania raka jądra należą tu zespoły genetyczne (np. Klinefeltera, czy opisany, bardzo rzadki, Rubinstein-Taybi). W większości przypadków oba guzy są nasieniakami, zwykle są rozpoznawane we wczesnym stadium i charakteryzują się dobrym rokowaniem. Znacznie rzadziej występują guzy o różnym utkaniu lub obustronnie nienasieniaki. W takich przypadkach rozpoznanie choroby następuje zwykle w stadium zaawansowanym, a rokowanie jest niekorzystne. Standardowe leczenie operacyjne obejmuje obustronną orchidektomię, co wiąże się z utratą płodności, zaburzeniami erekcji, zmianą wyglądu. Chorzy wymagają szczególnej opieki onkologicznej i psychologicznej oraz stałej hormonalnej terapii zastępczej. W przypadkach małych guzów można rozważyć zabieg oszczędzający celem uniknięcia wspomnianych powikłań.

Warto nadmienić, że w zespole Rubinstein-Taybi zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór dotyczy nie tylko zarodowych guzów jądra, ale także guzów mózgu o zróżnicowanym utkaniu (*meningioma, neuroblastoma, medulloblastoma, oligodendroglioma*). Przedstawiono dobrze udokumentowany niezwykle rzadki przypadek kliniczny. Opisy takich przypadków mają znaczną wartość edukacyjną, służą dzieleniu się wiedzą na temat 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.

P7

Opis pacjenta z zaawansowanym czerniakiem z pozytywną odpowiedzią na leczenie inhibitorami BRAF pomimo dużych toksyczności skórnych i obciążeń kardiologicznych

Damian Ślepecki, Jacek Calik, Emilia Filipczyk-Cisarż

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław, Polska

Wstęp: Zaawansowany czerniak skóry i błon śluzowych jest źle rokującym nowotworem. Do czynników ryzyka zachorowania zalicza się przede wszystkim promieniowanie UV, ale również obciążenie genetyczne czy immunosupresję. W ostatnich latach wprowadzono nowe terapie m.in. inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib) stosowane w skojarzeniu z inhibitorami MEK (kobimetynib, trametynib), immunoterapię (przeciwciała anti-PD1 — nivolumab, pembrolizumab; przeciwciała anti-CTLA4 — ipilimumab), które znacznie wydłużyły medianę OS. Do głównych działań niepożądanych związanych z terapią wemurafenibem należą toksyczności skórne (m.in. wysypka, nadwrażliwość na promieniowanie UV, wtórne nowotwory skóry), bóle stawowe, nudności, biegunka, zmęczenie oraz wydłużenie odstępu QT.

Opis przypadku: W 2002 roku pacjent był operowany z powodu czerniaka podudzia prawego — usunięto zmianę skórną, a w drugim etapie poszerzono wycięcie blizny. Przez kolejnych 14 lat pozostawał w obserwacji. W czerwcu 2016 roku był operowany kardiochirurgicznie — pomostowanie tętnic wieńcowych, wszczępienie biologicznej zastawki aortalnej, resekcja tętniaka aorty wstępującej, wszycie protezy prostej. W okresie okołoperacyjnym wystąpił udar niedokrwieny z niedowładem prawostronnym. W wykonanym RTG klatki

piersiowej nie było cech rozsiewu. Po około miesiącu pojawiła się duszność wysiłkowa. W wykonanym kontrolnym RTG stwierdzono zacięnienie w płucu prawym, które mogło odpowiadać przerzutowi czerniaka, co potwierdzono histopatologicznie w biopsji węzła chłonnośnego śródpiersia. Poszerzona diagnostyka wykazała rozsiew czerniaka do wątroby. W wykonanych badaniach molekularnych wykryto obecność mutacji *BRAF*. Od października 2016 roku chory jest leczony wemurafenibem. Do maja bieżącego roku otrzymał 8 kursów. W trakcie leczenia uzyskano poprawę kliniczną — ustąpienie duszności wysiłkowej zgłaszanej na początku przez pacjenta oraz obrazową PR zmian narządowych w zakresie klatki piersiowej oraz CR zmian w wątrobie. W kwietniu bieżącego roku pojawiły się bóle i ograniczenia ruchomości prawego stawu barkowego, które odpowiadały lokalizacją opisywanej w TK zmianie osteolitycznej w łopacie prawej. Chory został poddany paliatywnej radioterapii, uzyskując zmniejszenie bólu. Tolerancja leczenia jest dość dobra, obserwowano wzrosty parametrów nerkowych i wątrobowych II stopnia według CTC oraz zmiany skórne. Toksyczności skórne pojawiły się po drugim kursie w postaci swędzącej, rumieniowej wysypki na skórze twarzy, karku i ud oraz tendencji do rogowacenia zmian skórnych. Pacjent był pod stałą obserwacją dermatoskopową, w trakcie której zdecydowano się na resekcję 16 zmian, wśród których rozpoznano m.in. raka podstawno- i kolczystokomórkowego.

Omówienie: Zaobserwowano, iż poważne zabiegi chirurgiczne oraz choroby powodujące duże upośledzenie odporności mogą być przyczyną rozsiewu utajonego procesu nowotworowego wywodzącego się z melanocytów. Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami *BRAF* pacjent powinien być poinformowany o możliwości wystąpienia licznych działań niepożądanych m.in. dotyczących skóry, co pozwala mu zaakceptować w późniejszym czasie, nieraz liczne, okaleczające zabiegi chirurgiczne. Niezwykle ważną jest dobra współpraca pomiędzy onkologiem i lekarzami innych specjalizacji, gdyż zapewnia ona właściwą kontrolę działań niepożądanych, co istotnie wpływa na poprawę jakości życia pacjenta i pozwala wykorzystać pełniej potencjał stosowanego leczenia systemowego. Wyżej opisany przypadek pokazuje, iż pacjenci leczeni inhibitorami *BRAF* wymagają ścisłego nadzoru dermatoskopowego, pozwalającego na wczesne wykrycie zmian związanych z proliferacją naskórka.

Komentarz Eksperta

Tomasz Świtaj

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

Mediana przeżycia całkowitego i wolnego od progresji u chorych na czerniaka skóry z obecnością aktywującej mutacji *BRAFV600* uległa istotnej poprawie po wprowadzeniu do leczenia inhibitorów *BRAF* (wemurafenib, dabrafenib). W badaniach klinicznych III fazy działania niepożądane wemurafenibu w 3/4 stopniu nasilenia (według CTC/AE) dotyczyły 46–58% chorych. U około 40% chorych konieczna była modyfikacja dawkowania, natomiast u 6–7% chorych odstawienie leczenia.

Wśród działań niepożądanych wemurafenibu dominują objawy toksyczności skórnej (zmiany struktury włosów, wysypka, hiperkeratoza, nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe, wtórne nowotwory skóry), bóle stawowe, nudności, biegunka i zmęczenie.

Omawiany opis przypadku pokazuje właściwe postępowanie w przypadku toksyczności podczas leczenia wemurafenibem, które pozwoliło na utrzymanie terapii lekiem. Generalnie nietolerowane przez chorego działania niepożądane w stopniu 2 oraz działania niepożądane w stopniu 3/4 wymagają przerwy w terapii/redukcji dawki. Wyjątkiem są wymienione przez autorów omawianego przypadku nabłonkowe rozrosty skóry (działanie niepożądane w stopniu 3 według CTC/AE), które dotyczą około 12–26% chorych leczonych monoterapią wemurafenibem i nie wymagają zmiany dawkowania, ani odstawienia leczenia.

Najistotniejszym kardiotoksycznym działaniem niepożądanim wemurafenibu jest wpływ na odstęp QT. W badaniu II fazy (n = 90 pacjentów) największe średnie wydłużenie odstępu QTc (15,1 ms; górne 95% CI: 17,7 ms) obserwowano w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia. Nieprawidłowe wydłużenie QT wiąże się z ryzykiem wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca.

Nie należy stosować wemurafenibu u chorych z zespołem wydłużonego QT, stosujących leki wydłużające odstęp QT oraz w przypadku występowania zaburzeń elektrolitowych niemożliwych do wyrównania. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia wskazane są badania elektrokardiograficzne oraz monitorowanie stężenia elektrolitów. W omawianym przypadku autorzy nie obserwowali kardiotoksyczności. Wprowadzenie do leczenia terapii skojarzonej inhibitorami *BRAF* i *MEK* wpłynęło na dalszą poprawę przeżycia całkowitego i wolnego od progresji chorych na czerniaka z mutacją *BRAFV600*. Leczenie kombinacją *BRAF* i *MEK* nie było dostępne w Polsce, gdy omawiany pacjent rozpoczął leczenie (październik 2016). Obserwowana poprawa jakości życia u chorych leczonych łącznie inhibitorami *BRAF* i *MEK* związana jest ze zmniejszeniem nasilenia toksyczności skórnej. Dodatek inhibitora *MEK* pociąga za sobą jednak zwiększoną liczbę powikłań m.in. okulistycznych i kardiologicznych (nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca). Wskazana jest ostrożność i regularne monitorowanie echa serca u chorych z licznymi obciążeniami kardiologicznymi — jak np. u pacjenta w omawianym przypadku — w razie leczenia kombinacją inhibitorów *BRAF* i *MEK*.

P8

Pierwotny chłoniak piersi

Róża Poźniak-Balicka

Zakład Radioterapii, I Kliniczny Oddział Radioterapii, Wojewódzki Szpital Kliniczny im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze, Polska

Wstęp: Pierwotne chłoniaki piersi występują bardzo rzadko. Stanowią one około 0,04–0,5% wszystkich złośliwych guzów piersi oraz około 2% chłoniaków pozawęzłowych. Histologicznie stwierdza się najczęściej chłoniaki o wysokim i pośrednim stopniu złośliwości. Około 80% stanowią chłoniaki z limfocytów B. Objawy kliniczne przypominają raka piersi. Pierwszym symptomem jest zwykle niebolesny, miękki,

szybko rosnący guz w piersi, nie naciekający skóry ani ściany klatki piersiowej. Podstawowym badaniem diagnostycznym jest ocena histopatologiczna. W badaniach radiologicznych brak jest cech charakterystycznych — w mammografii zazwyczaj widoczna jest zwłókniała masa o nieostrych granicach, bez charakterystycznych dla raka mikrozwapnień. W celu ustalenia stopnia zaawansowania należy wykonać tomografię klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz trepanobiopsję. Wskazane jest też wykonanie tomografii komputerowej głowy oraz punkcja łądźziowa z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego z uwagi na częste zajęcie ośrodkowego układu nerwowego.

Opis przypadku: 55-letnia chora zgłosiła się do Szpitala Wojewódzkiego w Gorzowie Wielkopolskim w październiku 2005 roku z powodu guza piersi prawej. W USG uwidoczono 2 hypoechogenne guzki o wymiarach 24 i 14 mm w kwadrancie dolnym zewnętrznym prawej piersi. Pacjentkę zoperowano w Oddziale Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej — w śródoperacyjnym badaniu histopatologicznym guzków stwierdzono nacieki nadotworu złośliwego, prawdopodobnie chłoniaka złośliwego — wykonano segmentektomię. W oparciu o badanie immunohistochemiczne materiału operacyjnego [LCA (+++), CK (AAE1/AE3) (–), CD3 (–), CD20 (+++)] ustalono rozpoznanie: chłoniak złośliwy B-komórkowy o mniejszej złośliwości. Badania uzupełniono o USG dołów pachowych, TK klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej, które potwierdziły ograniczony do piersi charakter guza. W trepanobiopsji nie stwierdzono zajęcia szpiku.

W listopadzie 2005 roku wdrożono leczenie cytostatykami według schematu COP. Podano łącznie 6 cykli COP do kwietnia 2006 roku — leczenie przebiegało bez powikłań.

W wykonanych badaniach obrazowych po zakończonej chemioterapii — USG piersi i dołów pachowych oraz TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy nie wykazano cech patologii. W lipcu 2006 roku rozpoczęto radioterapię w Zakładzie Radioterapii Szpitala Wojewódzkiego w Zielonej Górze. Technika 2D, przy użyciu aparatu kobaltowego napromieniano całą pierś prawą oraz układ chłonny pachy i okolicy nadobojczykowej po stronie prawej dawką frakcyjną 1,8 Gy/PC do dawki całkowitej 45,0 Gy/PC. Radioterapię zakończono w sierpniu 2006 roku — leczenie przebiegało bez powikłań.

Pacjentka pozostawała w kontroli, w październiku 2015 roku w badaniu USG stwierdzono powiększone węzły chłonne w okolicy podobojczykowej lewej i lewym dole pachowym. W badaniu PET-CT potwierdzono obecność licznych powiększonych węzłów chłonnych w okolicy podobojczykowej lewej, lewym dole pachowym oraz w śródpiersiu. Wykonano biopsję chirurgiczną węzła pachy lewej, badanie histopatologiczne potwierdziło obecność chłoniaka grudkowego (G1).

W styczniu 2016 roku pacjentka rozpoczęła chemioterapię R-CHOP. Łącznie pacjentka otrzymała 6 cykli CHOP, jeszcze kontynuuje terapię Mabtherą. Obecnie obserwuje się całkowitą remisję metaboliczną.

Omówienie: Chłoniaki piersi są rzadką jednostką chorobową, trzeba jednak zawsze brać ją pod uwagę u pacjentek z guzami piersi, zwłaszcza gdy obraz kliniczny nie jest typowy dla raka. Pozwala to uniknąć rozległych zabiegów chirurgicznych, które w tych przypadkach nie są korzystne. Choroba ta powinna być leczona systemowo w skojarzeniu z radioterapią. Omawiana pacjentka leczona była zgodnie z przyjętym schematem postępowania. Po dziewięciu latach doszło do nawrotu choroby, wdrażając leczenie systemowe uzyskano całkowitą remisję metaboliczną.

Piśmiennictwo

1. Mambo NC, Burke JS, Butler JJ. Primary malignant lymphomas of the breast. *Cancer*. 1977; 39: 2033–2040.
2. Shepherd JJ, Wright DH. Burkitt's tumor presenting as bilateral swelling of the breast in females of child-bearing age. *Br J Surg*. 1967; 54: 776–780.
3. Haagensen CD. *Diseases of the Breast*, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia 1986; 341–349.
4. Liu FF, Clark RM. Primary lymphoma of the breast. *Clin Radiol*. 1986; 37: 567–570.
5. Gholam D, Bibeau F, Weshi AE, Bosq J, Ribrag V. Primary Breast Lymphoma. *Journal Leukemia & Lymphoma*. 2009; 44: 1173–1178.
6. Babovic N, Jelic S, Jovanovic V. Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast. Is it possible to avoid mastectomy? *J Exp Clin Cancer Res*. 2000; 19: 149–154.
7. Litwiniuk MM, Roznowski K, Tomczak P. Primary and secondary lymphomas of the breast: analysis of the problem on the basis of two cases. *Współczesna Onkologia* 2004; 8: 386–389.
8. Miller TP, LeBlanc M, Spier C et al. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: update of the SWOG randomized trial. *Blood*. 2001; 98: 724A.
9. Talwalkar SS, Miranda RN, Valbuena JR et al. Lymphomas involving the breast: a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 1299–1309.
10. Twardosz A, Chrzanowska A, Hus I et al. Chłoniaki piersi — opis dwóch przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Acta Haematologica Polonica*. 2010; 41(2): 309–315.

Komentarz Eksperta

Magdalena Krakowska

Klinika Chemioterapii Nowotworów, WWCoiT im. M. Kopernika, Łódź, Polska

Przedstawiony przez Autorkę opis chorej z pierwotnym chłoniakiem piersi jest ciekawy z uwagi na rzadkość występowania nowotworów układu chłonnego w tej lokalizacji. Szacuje się, że chłoniaki stanowią mniej niż 0,5% z ponad 17 tysięcy nowych zachorowań na nowotwory złośliwe piersi rocznie rejestrowanych w Polsce. Według danych z amerykańskiego rejestru SEER najczęściej rozpoznawanym nowotworem układu chłonnego tej okolicy jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL 40%), rzadziej występują chłoniaki strefy brzeżnej (MZL 25%) i chłoniaki grudkowe (FL 16%). Poszczególne typy chłoniaków charakteryzują się zróżnicowanym przebiegiem klinicznym, ryzyko rozsiewu do OUN dotyczy głównie DLBCL, z kolei w przypadku chłoniaków indolentnych (MZL, FL) jest niewielkie. Ponadto opisany przypadek potwierdza wartość badania histopatologicznego, które jest konieczne w celu wiarygodnego rozpoznania choroby, określenia strategii leczenia i oceny rokowania. Obraz kliniczny i badania radiologiczne nie stanowią podstawy do odróżnienia chłoniaka i raka piersi. W wymienionych nowotworach ma to kluczowe znaczenie ze względu na odmienne postępowanie.

Podstawą leczenia pierwotnych chłoniaków piersi jest immunochemioterapia oraz radioterapia. Wycięcie guza lub amputacja piersi nie umożliwiają wyleczenia, a wręcz przeciwnie według danych z piśmiennictwa stanowią negatywny czynnik prognostyczny. Dlatego postępowanie chirurgiczne powinno być ograniczone do biopsji diagnostycznej. Wątpliwości budzi wycięcie guzów piersi u opisanej chorej bez wcześniejszego badania mikroskopowego oraz niezbyt precyzyjny raport patomorfologiczny uzyskany na podstawie badania materiału pooperacyjnego. W świetle dzisiejszej wiedzy rozpoznanie histopatologiczne: chłoniak złośliwy B-komórkowy o mniejszej złośliwości jest niewystarczające, przy czym można przypuszczać, że był to FL G1 lub G2 w stopniu zaawansowania klinicznego IE. Postępowaniem

rekomendowanym u chorych na zlokalizowanego FL jest radykalna radioterapia w dawce 24–30 Gy, prawdopodobnie również immunochemioterapia z lub bez radioterapii daje szansę na wyleczenie. W omówionym przypadku na skutek wdrożenia radioterapii skojarzonej z chemioterapią uzyskano wieloletnią remisję. Po dziewięciu latach stwierdzono nawrót choroby, który potwierdzono wykonując badanie histopatologiczne węzła chłonnego. Zastosowane postępowanie diagnostyczne umożliwiło doprecyzowanie rozpoznania i wykluczenie transformacji w agresywnego chłoniaka. Nawrót FL po spełnieniu kryteriów GELF lub BNL jest wskazaniem do leczenia systemowego (immunochemioterapia, radioimmunoterapia, rytuksymab w monoterapii lub chemioterapia). Podtrzymująca terapia rytuksymabem, którą otrzymała chora po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie drugiej linii, poprawia rokowanie. Opisane losy chorej z pierwotnym chłoniakiem piersi wpisują się w typowy wieloletni przebieg FL charakteryzujący się okresami remisji i nawrotów/progresji.

P9

Pierwotny gruczolakorak żołądka z towarzyszącymi komórkami typu osteoklasta

Barbara Rygoł¹, Kamil Wdowiak¹, Jacek Pająk², Jerzy Wojnar¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mielckiego w Katowicach, Polska

²Katedra Patomorfologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Polska

Wstęp: Raki z towarzyszącymi komórkami typu osteoklasta (OGC) są bardzo rzadkim typem nowotworów złośliwych. Najczęściej wykrywane są w trzustce, pęcherzyku żółciowym, gruczole piersiowym, płucach i tarczycy. Histologicznie charakteryzują się one obecnością wielojądrowych komórek olbrzymich przypominających osteoklasty zmieszanych ze słabo zróżnicowanymi komórkami gruczolakoraka. Przedstawiamy przypadek pierwotnego gruczolakoraka żołądka z towarzyszącymi olbrzymimi, wielojądrowymi komórkami typu osteoklasta.

Opis przypadku: Chora lat 75 zgłosiła się z powodu bólu w nadbrzuszu, nudności, wymiotów i spadku wagi ciała około 6 kg. U chorej wykonano paliatywną częściową resekcję żołądka typu Billroth II. Ocena histologiczna wykazała słabo zróżnicowanego raka gruczolowego żołądka z towarzyszącymi olbrzymimi wielojądrowymi komórkami typu osteoklasta. pT4aN3aM1. Pooperacyjną obserwację prowadzono na Oddziale Onkologii. Czas przeżycia chorej po zabiegu wynosił 5 miesięcy, co wynikało z szybkiej progresji nowotworu. Nacieki nowotworowe obserwowano w okolicy okołożołądkowej, węzłach chłonnych i głowie trzustki. Według dostępnej literatury, jest to drugi opis pierwotnego gruczolakoraka żołądka z towarzyszącymi olbrzymimi komórkami typu osteoklasta w Polsce.

Omówienie: Obecnie brak wystarczających danych literaturowych na temat rokowania dla chorych z rakiem żołądka z towarzyszącymi komórkami OGC. Dotychczas opisano tylko kilka podobnych przypadków. W opisanej sytuacji rokowanie było złe.

Piśmiennictwo

1. Poullos C, Koletsis T, Goulas A et al. Gastric Carcinoma with Osteoclast-Like Giant Cells Coexisting with Gastrointestinal Spindle Cell Tumor. *Case Reports in Pathology*. 2013; 240758: 1–4.
2. Gjerdrum LM, Lauridsen MC, Sørensen FB. Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells: morphological and ultrastructural studies of a case with review of the literature. *Breast*. 2001; 10(3): 231–236.
3. Temesgen WM, Wachtel M, Dissanaik S. Osteoclastic giant cell tumor of the pancreas. *Int J Surg Case Rep*. 2014; 5(4): 175–179.
4. Bocklage TJ, Dail D, Colby TV. Primary lung tumors infiltrated by osteoclast-like giant cells. *Ann Diagn Pathol*. 1998; 2(4): 229–240.
5. Zheng LD, Yang XP, Pan HX, Nie X, He J, Lv Q, Tong QS. Gastric carcinoma with osteoclast-like giant cells: a case report and review of the literature. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009; 10(3): 237–241.
6. Pandit R, Danilova IA. A Case of Atypical Gastric Carcinoma with Osteoclast Like Giant Cells. *MJM*: 2008; 11(2): 152–155.
7. Stracca-Pansa V, Menegon A, Donisi PM et al. Gastric carcinoma with osteoclast-like giant cells. Report of four cases. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103(4): 453–459.
8. Jing H, Geng M, Meng Q, Tai Y. Sarcomatoid carcinoma of the stomach with osteoclast-like giant cells. *Tumori*: 2012; 98(3): 82e–85e.
9. Wincewicz A, Kowalik A, Zięba S, Lewitowicz P, Góźdz S, Sulkowski S. Fetoprotein-producing hepatoid gastric adenocarcinoma with osteoclast like giant cells and neuroendocrine differentiation: A case study with molecular profiling. *Int J Surg Pathol*. 2015; 23(7): 537–541.

Komentarz Eksperta

Nie nadesłano.

P10

Przypadek wieloletniego leczenia pacjenta z rozpoznaniem czerniaka skóry w stadium rozsiewu

Monika Normantowicz¹, Adrian Lecyk¹, Hanna Koseła-Paterczyk²

¹Warszawski Uniwersytet Medyczny, I Wydział Lekarski, Warszawa, Polska

²Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa, Polska

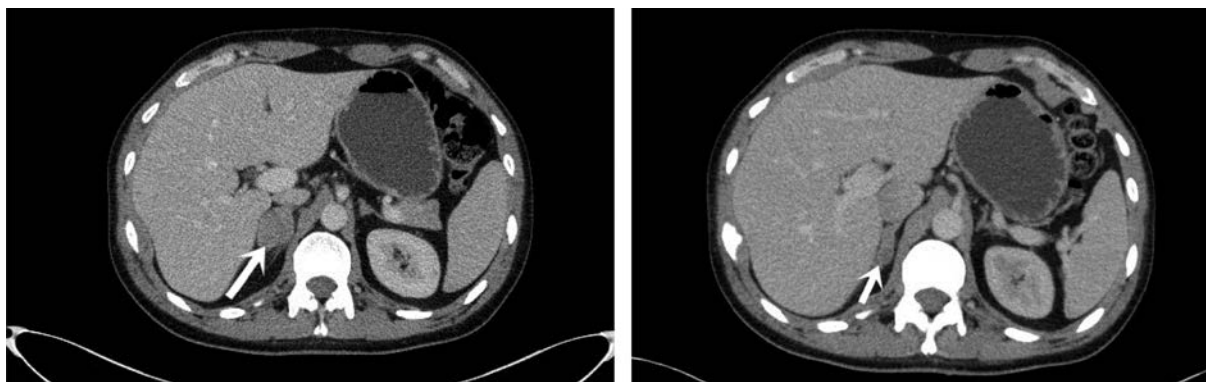
Wstęp: Leczenie czerniaka skóry w stadium rozsiewu przeżyło ostatnimi laty rewolucyjne zmiany dzięki wprowadzeniu do powszechnego użycia leczenia celowanego oraz immunoterapii. Rokowanie chorych uległo zdecydowanej poprawie w stosunku do niedawnych czasów, kiedy jedyną możliwą opcją terapeutyczną było stosowanie chemioterapii opartej o dakarbazynę.

Opis przypadku: W lipcu 2011 roku do Centrum Onkologii Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków zgłosił się pacjent z rozpoznaniem czerniaka skóry podudzia (BRAF+) powstałego w znamieniu wrodzonym. Po dodatnim wyniku biopsji węzła wartowniczego przeżył zabieg limfadenektomii pachwinowo-biodrowo-zaślonej. Ostateczny stopień zaawansowania choroby określono na pT3bN1. W styczniu 2012 roku stwierdzono zmiany przerzutowe czerniaka w obrębie przełyku (ryc. 1) bez innych ognisk rozsiewu. Rozpoczął leczenie wemurafenibem w ramach badania klinicznego w dawce 2×960 mg/dobę. Wymagał dwukrotnej redukcji dawki leku z powodu nasilonej wysypki (CTCAE stopień 3) oraz wydłużenia odcinka QTc w badaniu EKG. Kontrolna gastroskopia wykazała prawie całkowitą regresję zmiany przerzutowej. Leczenie wemurafenibem kontynuował przez 3 lata. Udział w protokole zakończył po stwierdzeniu w kontrolnej gastroskopii dalszej progresji choroby. Rozpoczął leczenie II linii ipilimumabem w ramach programu lekowego NFZ. Otrzymał 4 pełne dawki leczenia bez toksyczności. Ponownie uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie — stwierdzono regresję zmiany ogniskowej. Po 3 miesiącach stwierdzono szybką dalszą progresję choroby pod postacią rozsiewu do płuc. Włączony został do leczenia pembrolizumabem w ramach programu rozszerzonego dostępu do leku. Kolejne tomografie komputerowe wykazywały stabilizację choroby. W sumie otrzymał 20 kursów leczenia pembrolizumabem bez jakiegokolwiek toksyczności terapii. Leczenie zakończono w październiku 2016 roku z powodu masywnej progresji w obrębie układu kostnego oraz zmiany przerzutowej w obrębie nadnercza prawego. Do momentu rozpoznania rozsiewu do kości chory był w dobrym stanie ogólnym, bezobjawowy WHO 1. Przeżył radioterapię na obszar zmienionego przerzutowo odcinka lędźwiowego kręgosłupa i miednicy. Rozpoczął leczenie IV rzutu chemioterapią opartą o dakarbazynę (schemat CVD cisplatyna, dakarbazyna, winblastyna). Kontrolna tomografia komputerowa po 3 miesiącach leczenia wykazała częściową regresję zmian (ryc. 2), stwierdzono także znaczny spadek poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (ryc. 3). Leczenie zakończono w lutym 2017 roku z powodu dalszej progresji choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Pacjent zmarł w marcu 2017 roku po 5 latach leczenia z powodu rozsiewu choroby.

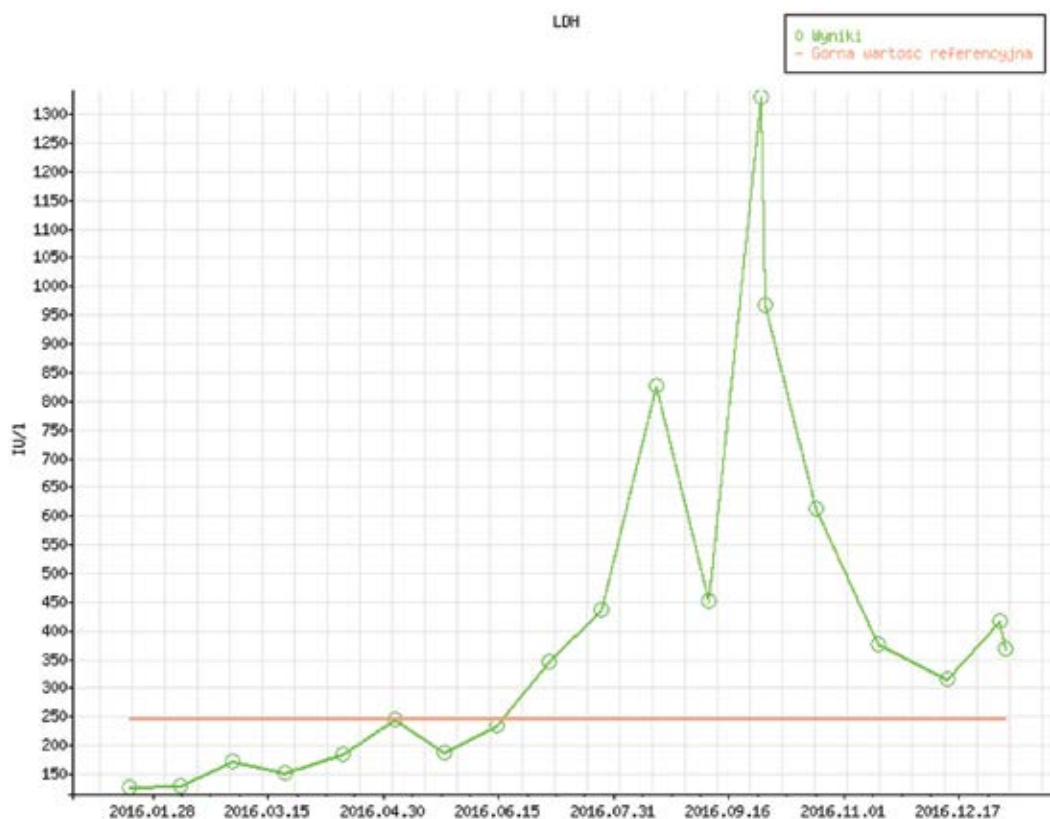
Omówienie: Przypadek chorego jest przykładem długoletniego przeżycia pacjenta z rozpoznaniem czerniaka skóry w stadium rozsiewu dzięki zastosowaniu nowoczesnych terapii.



Rycina 1. Zmiana przerzutowa do błony śluzowej przełyku



Rycina 2. Zmniejszenie zmiany przerzutowej w nadnerczu prawym



Rycina 3. Wykres poziomu LDH (dehydrogenazy mleczanowej) — wyraźny spadek po zastosowaniu chemioterapii

Komentarz Eksperta

Piotr Rutkowski

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

W leczeniu uogólnionych czerniaków ostatnie 6 lat stanowi rzeczywisty przełom, co jest związane z rozwojem immunoterapii oraz leczenia ukierunkowanego molekularnie [1], a przeżycia chorych uległy kilkukrotnemu wydłużeniu. W ostatnich latach w Europie zarejestrowano wemurafenib, dabrafenib, trametinib, kobimetynib, ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab oraz Talimogene Laherparepvec (T-VEC), z czego w ramach programów lekowych dostępne obecnie jest siedem z tych nowych terapii [1–4]. Opisany przypadek chorego stanowi przykład skutecznego sekwencyjnego zastosowania leczenia inhibitorami BRAF i immunoterapii, jak również rzadkiej lokalizacji ogniska przerzutowego czerniaka. Obecnie wiadomo już, że u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* zastosowanie kombinacji inhibitora BRAF i MEK (dabrafenib z trametinibem czy wemurafenib z kobimetynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia inhibitorem BRAF bez zwiększenia toksyczności [5, 6, 7]. W 2016 roku przedstawiono zaktualizowane wyniki badania COMBI-d: odsetek trzyletnich OS wyniósł 44% w grupie chorych leczonych dabrafenibem z trametinibem oraz 32% w grupie otrzymującej monoterapię dabrafenibem. Trzyletnie przeżycia wolne od progresji choroby (PFS) wyniosły, odpowiednio 22 i 12%; podobne wyniki uzyskano dla badania COMBI-v: odsetek trzyletnich OS wyniósł w ramieniu z terapią skojarzoną inhibitorami BRAF i MEK 45%, a PFS 31% [8, 9]. Najlepsze wyniki osiągnięto u chorych z prawidłowym poziomem LDH i do 3 ognisk przerzutowych choroby, tak jak w opisywanym przypadku.

Nie ma ostatecznych danych na temat sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami. Obecnie ciężar leczenia zaawansowanych czerniaków z zastosowaniem immunoterapii przesunął się w kierunku leczenia przeciwciałami anty-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) działającymi na punkty kontrolne układu immunologicznego (receptor PD-1) i stymulującymi czynność limfocytów T, głównie poprzez blokowanie negatywnych cząsteczek sygnałowych dla ich aktywacji, lub wdrożenia leczenia skojarzonego za pomocą przeciwciał anty-CTLA-4 i anty-PD-1 (przy uwzględnieniu większej toksyczności i kosztów tej kombinacji lekowej) [10, 11]. Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80% oraz mniejszej toksyczności niż przy zastosowaniu ipilimumabu. Ipilimumab nie powinien już stanowić wyjściowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, zaś leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anty-PD-1, choć ipilimumab zachowuje aktywność po niepowodzeniu terapii anty-PD-1. Wyniki badań

potwierdzają również, że w przypadku leczenia sekwencyjnego zdecydowanie skuteczniejsze jest rozpoczęcie terapii od anty-PD-1, a następnie zastosowanie ew. ipilimumabu niż sekwencja odwrotna [12]. Być może najlepsze wyniki będzie można osiągnąć przy zastosowaniu skojarzonej immunoterapii (anty-CTLA-4 i anty-PD-1), lub innych terapii kombinowanych (np. T-VEC + pembrolizumab) czy nawet skojarzenia inhibitorów BRAF, MEK i anty-PD-1 lub anty-PD-L1.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P (red.). Złośliwe nowotwory skóry. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2014.
2. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. *Oncol Clin Pract.* 2015; 11: 216–231.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v.1. 2017.
4. Rutkowski P (red.). Nowe terapie w czerniakach. Via Medica, Gdańsk 2016.
5. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 444–451.
6. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib with vemurafenib as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. *European Cancer Congress 2015 (Abstract 3301).*
7. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): 1248–1260.
8. Flaherty K, Davies MA, Grob JJ et al. Genomic analysis and 3-y efficacy and safety update of COMBI-d: A phase 3 study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs D monotherapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34: (Suppl; Abstract 9502).
9. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2016; 27(6): 1–36. LBA40. 10.1093/annonc/mdw435.
10. Schachter J, Ribas A, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (Suppl; Abstract 9504).
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall Survival Results From a Phase III Trial of Nivolumab Combined With Ipilimumab in Treatment-naïve Patients With Advanced Melanoma (CheckMate 067). *AACR Annual Meeting 2017 (Abstract CT075).*
12. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 943–955. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30126-7. Epub 2016 Jun 4.

P11

Radioterapia synchronicznych raków języka, krtani i przełyku u 53-letniej chorej

Beata Iwanowska-Chomiak

Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze, Zakład Radioterapii, Zielona Góra, Polska

Radioterapia ma ugruntowaną pozycję w leczeniu nowotworów złośliwych głowy i szyi, oraz przełyku jako terapia samodzielna, skojarzona z chemioterapią, leczenie pooperacyjne. Dzięki skojarzeniu radioterapii z leczeniem systemowym możliwa jest terapia zaawansowanych miejscowo nowotworów z zachowaniem narządu np. mowy.

Do oddziału radioterapii przyjęto 53-letnią kobietę w stanie ogólnym dobrym, Zubrod 1, BMI 19, z wywiadem 30 paczkołat palenia papierosów, nadużywania wysokoprocentowego alkoholu. Chora przeżyła 12.08.2014 roku zabieg operacyjny usunięcia raka bocznej powierzchni i nasady języka po stronie lewej, a także selektywnego usunięcia węzłów chłonnych szyi grupy II i III po stronie lewej, oraz grupy III po stronie prawej. Na podstawie badania histopatologicznego ustalono rozpoznanie raka płaskonabłonkowego G2, brak ekspresji p16, pT2N0 (guz 3,5 cm w największym wymiarze). Podczas zabiegu operacyjnego raka języka, pobrano wycinek z podejrzanego zgrubienia z prawego fałdu głosowego, rozpoznano raka płaskonabłonkowego G2 w stopniu zaawansowania klinicznego cT1a. Ze względu na możliwość rozejścia się rany pooperacyjnej po leczeniu raka języka, zdyskwalifikowano pacjentkę od leczenia operacyjnego raka głosi. Chorą na konsylium zakwalifikowano do radioterapii uzupełniającej po operacji raka języka i radykalnej raka krtani. Przed zabiegiem operacyjnym chora miała wykonaną tomografię głowy i szyi oraz zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej, które nie wykazały rozsiewu choroby. Chorą od 24.11.2014 roku poddano napromienianiu. Leczenie zaplanowano techniką IMRT napromieniając jednocześnie układ chłonny szyi do 50,4 Gy, łożę po usunięciu raka języka do 60 Gy, raka głosi do 66 Gy. Po dwóch tygodniach leczenia u chorej wystąpiło uczucie przeszkody przy połykaniu. Wykonano gastroskopię. Stwierdzono guz przełyku na głębokości 25 cm, pobrano z niego wycinek. Uzyskano wynik histopatologiczny guza przełyku — rak płaskonabłonkowy G3, Ki67 70%. Na podstawie tomografii klatki piersiowej stwierdzono zmianę litą w przełyku na wysokości rozdwojenia tchawicy, powiększony węzeł chłonny podostrogowy o wymiarze w osi krótkiej 12 mm. Zdecydowano o kontynuacji radioterapii raka krtani i języka, którą chora zakończyła 15.01.2015 roku. Odstąpiono od założenia gastrostomii, aby nie narażać chorej na ewentualne powikłania zabiegu i przerwę w radioterapii. W trakcie leczenia u chorej wystąpił odczyn popromienny błony śluzowej jamy ustnej i gardła II stopnia według skali EORTC/ERGO, ubytek wagi 1 kg. Od 26.01.2015 roku rozpoczęto samodzielną radioterapię raka przełyku, chorą zdyskwalifikowano od leczenia skojarzonego z chemioterapią. W dniu 6.03.2015 roku chora w stanie dobrym, BMI 18,8, zakończyła napromienianie raka przełyku w dawce 60 Gy na guz i zmieniony przerzutowo węzeł chłonny, oraz 50 Gy na obszar węzłów chłonnych śródpiersia. Uzyskano całkowitą regresję raka przełyku i krtani. Po dwóch latach od zakończenia leczenia w badaniach; laryngologicznym, tomografii komputerowej głowy i szyi, klatki piersiowej oraz gastrokopii, nie stwierdza się nawrotu choroby nowotworowej.

Mnogie synchroniczne i metachroniczne nowotwory złośliwe głowy i szyi dotyczą 15–25% pacjentów. Radioterapia radykalna okazała się właściwym wyborem leczenia raka krtani i przełyku u przedstawionej młodej chorej, pozwalającym zachować narząd mowy. Zastosowane dawki radioterapii umożliwiły wyleczenie miejscowe. Tolerancja leczenia była dobra, komfort życia pacjentki jest zadowalający. Chora pozostaje pod kontrolą onkologiczną.

Komentarz Eksperta

Andrzej Kawecki

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

Występowanie mnogich, niezależnych raków płaskonabłonkowych w zakresie dróg oddechowych i górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób ekspozowanych na dym tytoniowy i wysokoprocentowy alkohol jest zjawiskiem częstym. Według danych literaturowych, prawdopodobieństwo wystąpienia drugiego, niezależnego nowotworu nabłonkowego w tej lokalizacji u chorych leczonych z powodu raków narządów głowy i szyi waha się w czasie pięcioletniej obserwacji w przedziale od 8 do 25%. Zjawisko to powodowane jest ekspozycją na kancerogeny o krytycznie silnym oddziaływaniu na błony śluzowe dróg oddechowych oraz górnego odcinka przewodu pokarmowego. W przedstawianym przypadku rozpoznano wczesnego raka krtani (fałdu głosowego) u chorej zakwalifikowanej do uzupełniającej radioterapii po resekcji raka języka. Decyzja o podjęciu jednoczesowego napromieniania obu zmian z założeniem radykalnym była jak najbardziej słuszna. Współczesne techniki radioterapii, w tym przypadku napromienianie z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT), umożliwiają podanie zróżnicowanej dawki na poszczególne obszary zależnie od wskazań. U chorej zaplanowano podanie wyższej dawki na krtani, nieco niższej, uzupełniającej, na łożę po wycięciu raka języka oraz dawki elektywnej na regionalny układ chłonny. Jedyną wątpliwość może budzić wysokość dawki elektywnej (50,4 Gy) szczególnie, jeśli zastosowano niskie dawki frakcyjne, co można domniemywać. Rozważanie zabiegu operacyjnego, zapewne mikrochirurgii, raka fałdu głosowego było niezasadne, choćby z uwagi na konieczność uzupełniającego napromieniania z powodu raka jamy ustnej, co utrudniłoby lub wręcz uniemożliwiło radioterapię w przypadku nawrotu, powodując konieczność usunięcia krtani. W trakcie leczenia rozpoznano raka piersiowego odcinka przełyku. Należy rozumieć, że zmiana nie kwalifikowała się do leczenia operacyjnego. Przeprowadzono więc radioterapię z założeniem radykalnym. Nie podano przyczyn decyzji o wyłącznym napromienianiu, choć postępowaniem z wyboru powinna być radioterapia skojarzona z chemioterapią. Niezależnie od tego, wczesny efekt leczenia okazał się korzystny. Przedstawiany przypadek dobrze ilustruje konieczność rozszerzania badań diagnostycznych u chorych na raki narządów głowy i szyi. Oprócz oceny ogniska pierwotnego i regionalnych węzłów chłonnych obligatoryjne jest wykluczenie innych nowotworów w obszarze układu oddechowego i górnego odcinka przewodu pokarmowego. Nawet u chorych na raki we wczesnych stadiach zaawansowania konieczne jest wykonanie endoskopii górnych dróg oddechowych, tomografii komputerowej narządów głowy i szyi oraz co najmniej rentgenogramów klatki piersiowej. Oczywiście należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości zgłaszane przez chorego, również te, nie związane z pierwotnym umiejscowieniem nowotworu.

P12

Układowe zapalenie naczyń sugerujące raka płuca u chorego z rozsianym rakiem jelita grubego

Olga Milbrandt, Joanna Kujawska

Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UMP, Oddział Chemioterapii, Poznań, Polska

Wstęp: Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) jest rzadką chorobą, cechującą się martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń oraz tworzeniem ziarniaków. Choroba charakteryzuje się obecnością autooprzeciwciał ANCA, w ponad 90% zmiany obejmują górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki. Brak specyficznych objawów klinicznych oraz różnorodność zmian obrazowych mogą utrudniać różnicowanie z rakiem płuca, dlatego badanie histopatologiczne jest kluczowe dla ostatecznej diagnozy.

Opis przypadku: W marcu 2011 roku u pacjenta wówczas 69-letniego, w trakcie przesiewowej kolonoskopii wykryto guza odbytnicy. Biopsja i wykonane badanie histopatologiczne umożliwiły rozpoznanie raka odbytnicy B1 według Dukes A, AsterColler. Na podstawie badań obrazowych (KT klatki piersiowej, jamy brzusznej) oceniono zaawansowanie choroby nowotworowej na T2N0M0. Chory został zakwalifikowany do leczenia radykalnego, w ramach którego wykonano radioterapię neoadjuwantową oraz resekcję przedniej części odbytnicy z ileostomią. Od tego czasu pacjent był pod stałą kontrolą ambulatoryjną w Klinice Onkologii. Po dwóch latach u pacjenta wystąpiły objawy dysurii. Na podstawie badania USG jamy brzusznej uwidoczono wodonerce z powodu guza prawej nerki. Przerzuty raka odbytnicy najczęściej lokalizują się w wątrobie i płucach natomiast niezmiernie rzadko występują w nerkach. Chorego po konsylium zakwalifikowano do nefrektomii prawostronnej z powodu podejrzenia raka jasnokomórkowego nerki. Nieoczekiwanie na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano przerzut raka jelita grubego do prawej nerki. Z powodu rozsiewu choroby nowotworowej od maja do sierpnia 2014 roku pacjent otrzymał 8 kursów chemioterapii paliatywnej według schematu XELIRI (capecitabine 1000 mg/m² dwa razy dziennie w dniach 2.–15. + irinotecan 240 mg/m² w dniu 1.) z dobrą tolerancją leczenia. Po kolejnych dwóch latach w kontrolnych badaniach KT klatki piersiowej i jamy brzusznej wykonanych w listopadzie 2016 roku uwidoczono powiększone węzły chłonne śródpiersiowe. Wykonano badanie PET-CT, w którym uwidoczniło guz w LS10 płuca lewego (26 mm × 33 mm) ze zwiększoną aktywnością F-FDG (SUV max 5,2) sugerujący raka płuca w stadium IA (T1bN0M0). Z powodu podejrzenia nowotworu metachronicznego pacjent przeszedł 6.12.2016 roku VATS lewostronną lobektomię dolną z limfadenektomią. Zaskakujący okazał się wynik badania histopatologicznego guza płuca, w którym nie znaleziono komórek nowotworowych. Opisano natomiast przewlekły

proces zapalny, ogniska martwicy obejmujące małe naczynia. W wywiadzie chory nigdy nie zgłaszał objawów ogólnych sugerujących chorobę ogólnoustrojową z tego powodu pacjenta z podejrzeniem GPA, wcześniej znanego jako choroba Wegenera skierowano na oddział pulmonologiczny celem specjalistycznej diagnostyki i leczenia. Roczna zapadalność na GPA wynosi 0,5–1 na 100 000 a 80% chorych przeżywa 8 lat od momentu rozpoznania. Rak płuca natomiast jest najczęściej występującym nowotworem w Polsce, a roczna zapadalność to odpowiednio u mężczyzn około 53 a u kobiet 17 na 100 000. Pacjenci po leczeniu onkologicznym, wymagają stałych kontroli celem wczesnego wykrycia wznowy choroby nowotworowej. Prezentowany przypadek jest przykładem, że regularne badania umożliwiają również diagnozę innych współistniejących chorób nienowotworowych. Należy zwracać uwagę na fakt, iż jeden pacjent może mieć wiele chorób, zaś chorzy z wywiadem nowotworowych wymagają interdyscyplinarnego podejścia, zwłaszcza internistycznego.

Komentarz Eksperta

Nie nadesłano.

P13

Wieloletnia całkowita odpowiedź na leczenie cetuksymabem. Opis przypadku pacjentki z rakiem jelita grubego

Maciej Gryziak, Renata Biernacka, Tomasz Lewandowski

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

Wstęp: Pacjenci z rakiem jelita grubego po niepowodzeniu leczenia I i II linii mogą być kwalifikowani do leczenia biologicznego z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko EGFR. W opisywanym przypadku prezentowana jest historia pacjentki, która po niepowodzeniu leczenia I i II linii, otrzymywała cetuksymab przez 6 lat.

Opis przypadku: Kobieta 76-letnia, dotychczas nie lecząca się przewlekłe, zgłosiła się do szpitala w listopadzie 2007 roku z powodu zaparc oraz wyczuwalnego oporu w lewym dole biodrowym.

W ramach diagnostyki wykonano kolonoskopię oraz tomografię jamy brzusznej, które wykazały guza esicy, naciekającego otaczającą tkankę tłuszczową, oraz powiększone regionalne węzły chłonne.

W styczniu 2008 roku wykonano resekcję esicy i górnej 1/3 odbytnicy wraz z mezorektum. Badanie histopatologiczne potwierdziło gruczolakoraka jelita grubego, G2, obejmującego całą grubość ściany jelita oraz zajęcie 6 spośród 12 węzłów chłonnych (pT2N2aM0). Od lutego do września 2008 roku stosowano uzupełniającą chemioterapię (fluorouracyl, leukoworyna). W październiku stwierdzono rozsiew choroby do węzłów chłonnych jamy brzusznej. Włączono oksaliplatynę i kapecytabinę, oznaczono status EGFR i *KRAS*. Stwierdzono brak mutacji w kodonie 12 i 13 genu *KRAS* oraz słaby odczyn błonowy EGFR. Chemioterapię pierwszej linii prowadzono od listopada 2008 do kwietnia 2009 roku, kiedy to uwidoczono przerzuty do prawej kości kulszowej. Przeprowadzono paliatywną radioterapię. Wdrożono chemioterapię drugiej linii (irynotekan, fluorouracyl, leukoworyna), a po 2 kursach z powodu progresji w węzłach chłonnych zaotrzewnowych, rozpoczęto leczenie trzeciego rzutu — cetuksymab, irynotekan. Po 4 miesiącach stwierdzono całkowitą regresję zmian. Po 10 miesiącach zakończono podawanie irynotekanu. Cetuksymab podawano w dawce podtrzymującej aż do września 2015 roku, gdy stwierdzono nacieki kręgosłupa Th12-L1. Z uwagi na dobry stan ogólny (ECOG1), oraz brak rozsiewu do jamy brzusznej, po wykluczeniu wznowy miejscowej w kolonoskopii, w styczniu 2016 roku rozpoczęto paliatywną radioterapię 10 × 300 cGy/T na okolicę masy węzłowej, uzyskując krótkotrwałe zmniejszenie dolegliwości bólowych. Mimo to stan pacjentki pogarszał się. Chorą skierowano do opieki hospicjum domowego. W kwietniu 2016 roku chora zmarła.

Omówienie: Obecnie standardowo wykonywane są badania na obecność mutacji *RAS*. Niestety, około połowa chorych bez mutacji, nie odnosi korzyści z leczenia cetuksymabem. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie dodatkowych czynników predykcyjnych. Kolejnym analizowanym czynnikiem są mutacje *NRAS*, których obecność wiąże się z brakiem odpowiedzi na leki anty-EGFR. Badania wskazują także, że oporność na terapię u pacjentów bez mutacji *KRAS* mogła wiązać się z obecnością mutacji *BRAF*. Niejednoznaczne wyniki przyniosły badania nad mutacjami *PI3K* oraz *PTEN*.

Wśród innych mechanizmów, związanych z odpowiedzią na leczenie anty-EGFR wymienia się amplifikację i ekspresję *HER2*, *MET*, *IGF1R* oraz *TP53*.

Ciekawe obserwacje dotyczą epireguliny oraz amphireguliny, ligandów EGFR — zwiększona ekspresja ich m-RNA wiąże się z lepszymi wynikami terapii anty-EGFR.

Oddzielną grupę stanowią kliniczne czynniki prognostyczne. Wśród nich najczęściej wymienia się obecność wysypki oraz wczesne zmniejszenie guza. W opisywanym przykładzie zwraca uwagę nie tylko długość leczenia i wiek pacjentki, ale także dobra tolerancja. W trakcie kilku lat ponad 70 miesięcy terapii cetuksymabem nie odnotowano znaczących działań niepożądanych. U pacjentki nie występowały ani często opisywane przy takim leczeniu wysypki, ani inne działania niepożądane. Mimo długotrwałej, zaawansowanej choroby, pacjentka przez długi czas pozostała w relatywnie dobrym zdrowiu i bez dolegliwości związanych z chorobą i leczeniem onkologicznym.

Komentarz Eksperta

Piotr Tokajuk

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska
Oddział Onkologii Klinicznej, Białostockie Centrum Onkologii, Polska

Całkowita remisja choroby u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego poddawanych terapii inhibitorami EGFR w ramach III linii leczenia paliatywnego jest obserwowana dość rzadko. W badaniu klinicznym III fazy ASPECCT porównano stosowanie panitumumabu i cetuksymabu w grupie 999 pacjentów bez obecnej mutacji w egzonie 2 genu *KRAS*. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł odpowiednio około 22% vs 20%. W grupie pacjentów leczonych panitumumabem wystąpienie całkowitej remisji choroby obserwowano u zaledwie 0,4% chorych. Z kolei w grupie chorych otrzymujących cetuksymab nie obserwowano całkowitej remisji choroby u żadnego chorego. Uzyskanie całkowitej remisji choroby zazwyczaj nie oznacza uzyskania trwałego wyleczenia chorego na zaawansowanego raka jelita grubego, lecz może przełożyć się na znaczące wydłużenie jego czasu całkowitego przeżycia. Przeprowadzono retrospektywną analizę wyników leczenia 2751 chorych na zaawansowanego raka jelita grubego poddawanych wyłącznie chemioterapii paliatywnej (bez leczenia chirurgicznego) w MD Anderson Cancer Center w latach 1990–2003. Odsetek 5-letniego przeżycia w grupie wszystkich chorych objętych powyższą analizą wyniósł około 11%. Co ciekawe całkowitą remisję choroby obserwowano u około 2% chorych. W tej grupie pacjentów obserwowano długotrwałe remisje choroby, które mogły utrzymywać się przez wiele lat (przy medianie czasu obserwacji około 10 lat). Należy przy tym zauważyć, że dotyczyło to jedynie 0,24% chorych (6 z 2751 chorych objętych tą analizą).

Oczywiście, wprowadzenie nowych leków cytotoksycznych oraz leków z kategorii terapii celowanych przełożyło się w ostatnich latach na istotną poprawę wyników leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Ponadto u części chorych możliwe jest zdefiniowanie czynników predykcyjnych dla terapii przeciwciałami anti-EGFR. Odpowiedź na tego rodzaju leczenie może być obserwowana wyłącznie u chorych bez obecnej mutacji w genach *RAS* (*KRAS* i *NRAS*) oraz w genie *BRAF*. Tym niemniej do wystąpienia odpowiedzi na leczenie w tej grupie pacjentów dochodzi u około połowy chorych poddawanych chemioterapii paliatywnej pierwszej linii w skojarzeniu z przeciwciałem anti-EGFR. Prowadzone są intensywne poszukiwania nowych czynników predykcyjnych. Ich wprowadzenie do praktyki klinicznej z pewnością mogłoby pozwolić na wyselekcjonowanie tych chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, którzy odnoszą największą korzyść kliniczną z terapii inhibitorami EGFR.

Odpowiedź na leczenie przeciwciałami anti-EGFR obserwowana jest częściej u tych chorych, u których dochodzi do wystąpienia nasilonej toksyczności skórnej (wysypki skórnej), a także hipomagnezemii (choć niektóre doniesienia są sprzeczne). Ponadto dość częstym powikłaniem terapii inhibitorami EGFR może być biegunka. Moje własne doświadczenia sugerują, iż u chorych poddawanych długotrwałej terapii anti-EGFR szczególnie wartościowe może być zwrócenie uwagi na przewlekłą toksyczność skórna, która przejawia się m.in. suchością skóry i jej pękaniem (szczególnie w obrębie opuszków palców), zapaleniem wałów paznokciowych, łzawieniem i swędzeniem oczu (wynikającego z zapalenia spojówek), osłabieniem i łamliwością włosów, hipertrychozą, czy też hirsutyzmem. Tego rodzaju dolegliwości, jakkolwiek nie zagrażają bezpośrednio życiu chorego, to jednak w sytuacji przewlekłego, wielomiesięcznego leczenia mogą okazać się niezwykle uciążliwe dla pacjenta i mogą nawet stać się przyczyną przedwczesnej rezygnacji pacjenta z potencjalnie skutecznej terapii.

U opisywanej pacjentki całkowita remisja choroby utrzymywała się przez niemal 6 lat. Należy podkreślić, że terapia cetuksymabem była dobrze tolerowana przez pacjentkę. Można zatem stwierdzić, że chora odniosła znaczącą korzyść kliniczną z nowoczesnego leczenia z udziałem terapii celowanej.

Indeks Autorów

Adamczuk A.	A32	Jaśkiewicz P.	A10
Bahyrycz J.	A6	Kałmuk A.	A35
Balwierz W.	A33	Kamińska-Kuźnar B.	A9
Batura-Gabryel H.	A9	Karpowicz K.	A29
Biernacka R.	A44	Kawecki A.	A43
Biesaga B.	A3, A18	Kawecki D.	A34
Blecharz P.	A35	Kawecki M.	A24
Borowiack E.	A14	Kędzierska M.	A8, A23
Braun M.	A13, A16	Klank-Sokołowska E.	A29
Brzozowska A.	A9, A12, A20	Klimczak A.	A2, A4, A27
Calik J.	A36	Klimkowska A.	A6
Chorow A.	A10	Koczotowska A.	A35
Ciesielka M.	A12, A20	Kołodziejczyk-Czepas J.	A8
Copija A.	A26	Kołodziej-Rzepa M.	A3
Cybulska-Stopa B.	A2, A4	Kołosza Z.	A17
Czachowska A.	A25, A26	Kordek R.	A13, A16
Czaiński W.	A7	Koseła-Paterczyk H.	A2, A4, A40
Czogała M.	A33	Kowalczyk A.	A3, A18
Czubek A.	A5	Kowalski D.	A10, A16
Dembowska M.	A35	Kozak K.	A2, A4
Deptała A.	A32	Krakowska M.	A38
Druzd-Sitek A.	A21	Krasowski K.	A11
Duchnowska R.	A31	Krzakowski M.	A5, A10, A16
Dudzisz-Śledź M.	A32	Kujawska J.	A7, A43
Dziedzic M.	A9	Kulpa J.	A4
Falkowski S.	A2, A4	Kurzynski M.	A6
Filipczyk-Cisarż E.	A36	Lecyk A.	A40
Gąsiorowska A.	A29	Lembas L.	A22
Gołębiowski P.	A9, A12, A20	Lewandowski T.	A44
Gryziak M.	A44	Litwiniuk M.	A2, A27, A28
Hajac Ł.	A6	Ługowska I.	A2, A4, A27
Hałasza K.	A3, A18	Małecka-Massalska T.	A9, A12, A20
Haus D.	A6	Marzec M.	A14
Homa-Mlak I.	A9, A12, A20	Mazur S.	A22
Huszno J.	A17	Mazurek M.	A9, A12
Iwanowska-Chomiak B.	A11, A42	Mess E.	A19
Jagielska B.	A5, A25, A26	Mieszkowska M.	A16
Jagiełło-Gruszczyk A.	A2	Milanowski J.	A9
Jagodzińska-Mucha P.	A2, A4	Milbrandt O.	A7, A43
Jakubik J.	A8	Mlak R.	A9, A12, A20
Janecka-Widła A.	A3, A18	Morawiec B.	A34
Jankowska A.K.	A15	Mucha-Małecka A.	A3, A18
Jarosz J.	A14	Niemiec M.	A2, A4

Niwińska A.	A2	Sachanbiński T.	A1
Normantowicz M.	A40	Sądej R.	A13, A16
Nowak A.	A29	Słonina D.	A3, A18
Nowak P.	A8	Słupska A.	A35
Nowakowska-Zajdel E.	A26	Sobolewska J.	A29
Nowalany-Kozielska E.	A34	Sobolewska-Włodarczyka A.	A29
Nowara E.	A17	Sowula K.	A6
Nowecki Z.	A2	Stasik Z.	A4
Nowotarska A.	A14	Stępień K.	A33
Nurzyński P.	A32	Stój A.	A6
Olesiński T.	A32	Suwiński R.	A2
Olszyna-Serementa M.	A10	Szamotulska K.	A2, A4
Orkisz A.	A14	Szczęsny T.	A2, A4
Ornat M.	A19	Szmit S.	A16
Pająk J.	A39	Szostek S.	A3, A18
Paszkiewicz-Kozik E.	A21	Szwiec M.	A1
Pawłęga J.	A6	Ślepecki D.	A6, A36
Pędziwiatr S.	A25	Śmiałek-Kania K.	A26
Piasecka D.	A13, A16	Świtaj T.	A2, A4, A34, A37
Piasecki P.	A24	Tajer J.	A21, A22
Piórek A.	A16	Tałasiewicz K.	A5, A25, A26
Pogoda K.	A2	Tarapacz J.	A4
Potemski P.	A8, A13, A23	Teterczyk P.	A4
Powrózek T.	A9, A12	Teterycz P.	A2
Poźniak-Balicka R.	A11, A37	Tokajuk P.	A45
Przęda-Machno P.	A14	Tomiczek-Szwiec J.	A1
Przewoźnik M.	A3, A18	Walewski J.	A21, A22
Przybylska M.	A7	Wdowiak K.	A39
Przywara-Chowaniec B.	A34	Wełnicka-Jaśkiewicz M.	A23, A24
Puzio A.	A34	Wiśniewska-Jarosińska M.	A29
Radecka B.	A36	Witkoś A.	A26
Rajczykowski M.	A2	Włodarczyk M.	A29
Rams M.	A34	Wojciechowska-Lampka E.	A21
Redelbach W.	A1	Wojnar J.	A39
Rogowski W.	A25, A26	Wojtukiewicz M.	A29
Roman A.	A2, A4	Wójcik E.	A4
Romańska-Knight H.	A13, A16	Wyrwicz L.	A18
Romejko-Jarosińska J.	A21, A22	Zaborowska-Szmit M.	A16
Rutkowski P.	A2, A4, A27, A40	Zemelka T.	A2
Rychlik U.	A4	Ziobro M.	A2, A4
Rygoł B.	A39	Żegleń-Chlebus A.	A19
Rymkiewicz G.	A21	Żuchowska B.	A35
Ryś-Bednarska M.	A23		

