

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

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Wilno, Litwa)
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 Jezierski
prof. dr hab. med. Jan Kornafel
prof. dr hab. med. Jan Kulpa

prof. dr hab. med. Radzisław Kordek
dr hab. med. Maria Litwiniuk
dr med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rzym, Włochy)
dr hab. med. Radosław Mądry
dr med. Janusz Meder
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawdziak
dr med. Barbara Radecka
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

Aleksandra Cielecka

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



18-0237-068-001

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, 99 zł za prenumeratę papierową (od nr 2/2019) oraz 135 zł za prenumeratę papierową (od nr 2/2019) + elektroniczną. Dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną, 198 zł za prenumeratę papierową (od nr 2/2019) oraz 250 zł za prenumeratę papierową (od nr 2/2019) + 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 przesyłać 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>



**XXII Kongres Polskiego
Towarzystwa Onkologii
Klinicznej**

**Gdańsk
29–31 sierpnia 2019 roku**

Streszczenia

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2019, tom 5, suplement E

Spis treści

Doniesienia naukowe ustne.....	E1
Doniesienia naukowe plakatowe	E5
Opisy przypadków ustne	E11
Opisy przypadków plakatowe.....	E22
Indeks Autorów	E35

01

Analiza aktualnych wyników leczenia chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu

Joanna Placzke, Paweł Teterycz, Iwona Ługowska, Tadeusz Morysiński, Aneta Borkowska, Tomasz Świtaj, Anna Klimczak, Katarzyna Kozak, Paweł Rogala, Hanna Kosela-Paterczyk, Monika Dudzisz-Ślędź, Mateusz Spałek, Anna M. Czarnecka, Piotr Rutkowski

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

Wstęp: Ryzyko przerzutów do mózgu (BM) w zaawansowanym czerniaku (MM) wynosi 40–50%. Historyczna mediana przeżycia pacjentów z MM z BM wynosiła 4–5 miesięcy. Obecne leczenie systemowe inhibitorami BRAF/MEK i przeciwciałami przeciw PD-1 wydłuża czas przeżycia do ponad 2 lat, podczas gdy rokowanie w przypadku BM nie jest w pełni zdefiniowane, a optymalna sekwencja leczenia pozostaje nieznana. W naszym doniesieniu chcieliśmy przeanalizować współczesne wyniki leczenia w tej konkretnej grupie pacjentów.

Metody: Retrospektywnie przeanalizowano dane kliniczne, przebieg i wyniki leczenia 363 kolejnych pacjentów z czerniakiem w IV stadium zaawansowania z przerzutami do mózgu leczonych w Centrum Onkologii Warszawa w latach 1999–2018 (50% BM rozpoznano przed 2014 r.).

Wyniki: Mediana wieku rozpoznania przerzutów do mózgu wynosiła w naszej grupie 60 lat; 165 pacjentów zdefiniowano jako mających mutację w genie *BRAF*, natomiast 111 jej nie miało. Mediana czasu do pojawienia się BM czerniaka wynosiła 2,3 roku (8% pacjentów miało BM przy pierwszym rozpoznaniu czerniaka). Wśród pacjentów *BRAF* (-) w 1. linii leczenia 35% podawano anty-PD-1, chemioterapię — 46%, podczas gdy *BRAF* (+) chorych leczono inhibitorami BRAF/MEK w 67%, a anty-PD-1 — w 5%. Dla całej grupy chorych na czerniaka *BRAF*(+) uogólnionego do mózgu mediana całkowitego przeżycia (mOS) wynosiła 7 miesięcy, podczas gdy mOS wśród chorych *BRAF*(-) wynosiła 4 m-cy. Mediana OS dla pacjentów leczonych początkowo za pomocą BRAF/MEK inhibitorów wynosiła 9 m-cy, podczas gdy dla leczonych anty-PD1 w 1. linii — 12 m-cy (może to być związane z mniej zaawansowanymi przypadkami kwalifikowanymi do immunoterapii). Sposobem leczenia 1. linii z wyboru była przede wszystkim radioterapia — 262 (72%) przy coraz częstszym stosowaniu radiochirurgii stereotaktycznej w ostatnich latach, neurochirurgia — u 74 (20%), a leczenie systemowe jako jedyną metodę leczenia zaoferowano jedynie 24 chorym (7%). Duży wpływ na OS miała liczba BM, poziom LDH i albuminy oraz grupa wg skali GPA (*Graded Prognostic Assessment*) (wszystkie istotne statystycznie na poziomie $p < 0,0001$). Mediana OS dla osób z 1 BM wynosiła 10 miesięcy, dla 2–3 BM — 7,4 m., a dla 4 + BM — 3,6 miesięcy. Najdłuższe przeżycia osiągnięto u chorych leczonych miejscowo neurochirurgicznie lub radiochirurgicznie (SRS) w połączeniu z immunoterapią. Zaobserwowaliśmy istotną poprawę OS u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu leczonych po 2013 r. ($p < 0,0001$), zwłaszcza dla grupy lepiej rokujących chorych z punktacją 3 i 4 w skali GPA. Wśród chorych diagnozowanych po 2014 r. osiągnięto 2-letnie przeżycia na poziomie 9 i 20% odpowiednio dla każdej z wyżej wymienionych grup prognostycznych.

Wnioski: Wyniki leczenia pacjentów z BM uległy istotnej poprawie, gdy terapię miejscową (neurochirurgia ± SRS) połączono z nowoczesnym leczeniem systemowym. Wprowadzenie nowych metod leczenia znacznie poprawiło przeżycia całkowite chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu.

02

Powtórne zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu chorych na rozlanego czerniaka — retrospektywne badanie wieloośrodkowe

Paweł Rogala¹, Bożena Cybulska-Stopa², Anna Czarnecka¹, Jacek Mackiewicz³, Łukasz Galus³, Marcin Rajczykowski⁴, Robert Dziura⁵, Adrianna Gęga-Czarnota⁶, Paweł Teterycz¹, Marek Ziobro², Piotr Rutkowski¹

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

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

³Oddział Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

⁴Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Gliwice, Polska

⁵Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Kielce, Polska

⁶Beskidzkie Centrum Onkologii, Bielsko-Biała, Polska

Wstęp: Pomimo znacznego postępu w leczeniu chorych na rozlanego czerniaka, u większości leczonych inhibitorami BRAF (iBRAF) i MEK (iMEK) ostatecznie dochodzi do progresji choroby. Związane jest to z powstawaniem oporności na iBRAF + iMEK, dlatego obecnie trwają badania na możliwością jej odwrócenia.

Materiał i metody: Do analizy włączono 42 chorych na rozlanego czerniaka z 6 referencyjnych ośrodków onkologicznych, którzy otrzymali terapię opartą na iBRAF ± iMEK i po przerwie zostali poddani ponownej próbie leczenia z iBRAF + iMEK (dabrafenib z trametynibem). Wszyscy chorzy otrzymali w pierwszej lub drugiej linii leczenia terapię iBRAF ± iMEK oraz immunoterapię z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych. Obliczono wskaźnik odpowiedzi (RR) i przeżycie wolne od progresji (PFS) od początku ponownego leczenia.

Wyniki: 34 (81%) chorych otrzymało powtórny iBRAF + iMEK jako 3. linię leczenia, 7 (17%) jako 4. linię, a 1 (2%) jako 5. linię leczenia. Mediana czasu trwania pierwszej linii iBRAF ± iMEK wyniosła 9,1 miesiąca, a kolejnego leczenia iBRAF + iMEK 4,25 miesiąca. Mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła odpowiednio 9,5 oraz 4,4 miesiąca. 7 (17%) chorych kontynuuje powtórny iBRAF + iMEK. Obiektywną odpowiedź przy pierwszym podaniu iBRAF ± iMEK zanotowano u 72%: odpowiedź całkowita (CR) 12%, odpowiedź częściowa (PR) 60%, stabilizacja choroby (SD) 24%, progresję choroby u 4%, a przy ponownym podaniu iBRAF + iMEK obiektywna odpowiedź wyniosła 28,4%: odpowiedź całkowita (CR) 2,4%, odpowiedź częściowa (PR) 26%, stabilizacja choroby (SD) 38% i progresja choroby 28%, u 3 chorych nie wykonano oceny.

Wnioski: Powtórne zastosowanie iBRAF i iMEK daje klinicznie znaczącą korzyść i powinno być brane pod uwagę w wybranych chorych.

03

Ocena bezpieczeństwa stosowania lipegfilgrasimu (Lonquex) w profilaktyce gorączki neutropenicznej u pacjentów otrzymujących chemioterapię mielosupresyjną — polska kohorta badania LEOS

Joanna Streb¹, Jakub Kucharz², Aurelia Lipa³, Piotr Wysocki¹

¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

²Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

³Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o., Warszawa, Polska

Wstęp: Lipegfilgrastym jest długodziałającym glikopegylowanym czynnikiem wzrostu granulocytów (G-CSF) o udowodnionej skuteczności w profilaktyce gorączki neutropenicznej. Celem badania była ocena bezpieczeństwa jego zastosowania u pacjentów włączonych do polskiej kohorty badania IV fazy (LEOS).

Metody: W badaniu oceniono bezpieczeństwo tj. występowanie zdarzeń niepożądanych (AE), stopień ich nasilenia, występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE), działań niepożądanych związanych z lekiem (ADR), ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem (SADR) oraz liczbę zgonów związanych z AE.

Wyniki: Włączono 156 pacjentów z 13 polskich ośrodków onkologicznych i hematologicznych. Średnia wieku 60,9 lat ± 13,41. Kobiety stanowiły 66,7% (n = 104). Lipegfilgrastym podawany był w 78,2% przypadków jako profilaktyka pierwotna gorączki neutropenicznej. Najczęstsze rozpoznania podstawowe stanowił rak piersi (34%), nowotwory hematologiczne (31%), rak jelita grubego (8%). Łącznie podano 732 cykle chemioterapii. Stwierdzono 217 AE u 60 pacjentów. Najwięcej AE wystąpiło po 3 cyklu chemioterapii (20,7%). Najczęściej zgłaszano bóle kostno-mięśniowe (32,1%), astenia (6,2%), bóle głowy (4,9%). AE w stopniu 3. i 4. wystąpiły u 12% pacjentów. SAE wystąpiły u 21 pacjentów (13,5%). Ponadto wystąpiły 134 ADR w grupie 34 pacjentów (21,8%). Spośród nich w 76 przypadkach stwierdzono duże prawdopodobieństwo związku z podaniem lipegfilgrastimu. SARD raportowano u 5 pacjentów (3,2%). Stwierdzono 4 zgony związane z AE z których jeden był konsekwencją wstrząsu septycznego, zaś pozostałe progresją choroby podstawowej.

Wnioski: Zastosowanie lipegfilgrastymu w praktyce klinicznej jest dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa i działania niepożądane są typowe dla G-CSF. Uzyskane wyniki są zgodne z dotychczasowymi doniesieniami na ten temat.

04

FOLFIRI czy XELIRI — który schemat jest bardziej skuteczny w leczeniu chorych na rozsialego raka jelita grubego?

Bożena Cybulska-Stopa¹, Iwona Ługowska², Marcin Rajczykowski³, Rafał Suwiński³, Rafał Wiśniewski⁴, Tomasz Szczęsny², Anna Drosik¹, Małgorzata Osieleczak¹, Ilona Bar-Letkiewicz⁵, Marek Ziobro¹, Krzysztof Regulski⁶, Małgorzata Domagała-Haduch¹, Karolina Piejko¹, Jacek Mackiewicz⁵

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

²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

³Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Gliwice, Polska

⁴Beskidzkie Centrum Onkologii, Bielsko-Biała, Polska

⁵Oddział Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

⁶Katedra Informatyki Stosowanej i Modelowania, Akademia Górniczo-Hutnicza, Kraków, Polska

Wstęp: Leczenie rozsianego raka jelita grubego (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) uległo w ostatnich latach znacznej modyfikacji. Pojawiły się nowe strategie leczenia, terapie i leki, takie jak: bewacizumab, cetuximab, panitumumab czy aflibercept. Ciągłe jednak podstawą leczenia mCRC jest chemioterapia oparta na 5-fluorouracylu z leukoworyną w połączeniu z irynotekanem (FOLFIRI) lub oksaliplatyną (FOLFOX). Podanie fluorouracylu wiąże się z koniecznością stosowania długich 22- lub 46-godzinnych wlewoń dożylnych, co jest niezwykle uciążliwe dla chorych. W związku z tym próbuje się fluorouracyl z leukoworyną zastąpić kapecytabiną — lekiem stosowanym doustnie. Skuteczność i toksyczność tych leków w różnych schematach nie jest do końca poznana.

Materiał i metody: Do badania włączono 225 chorych na rozsianego raka jelita grubego z 4 referencyjnych ośrodków onkologicznych, którzy w pierwszej linii leczenia systemowego otrzymywali chemioterapię FOLFIRI lub XELIRI, a w drugiej linii bewacizumab z chemioterapią FOFLOX. U wszystkich chorych zebrano kompletne dane dotyczące wieku, płci, zaawansowania choroby, rodzaju i toksyczności stosowanej terapii. Porównano obie grupy chorych, leczonych wg schematu FOLFIRI i XELIRI.

Wyniki: Mediana wieku wyniosła 65 lat (zakres 34–81). 143 pacjentów (65%) leczono wg schematu FOLFIRI, 73 pacjentów (35%) wg schematu XELIRI. U 9 pacjentów po 2–6 cyklach chemioterapii XELIRI, leczenie zmieniono na FOLFIRI z powodu powikłań. Mediana czasu do progresji (PFS) choroby wyniosła odpowiednio dla FOLFIRI i XELIRI 10,5 vs. 9,8 miesiąca ($p = 0,18$), mediana czasu całkowitego przeżycia (OS) wyniosła odpowiednio 27,1 vs. 27,9 miesiąca ($p = 0,4$). Najlepsze wyniki osiągnęli chorzy, u których z powodu toksyczności zmieniono schemat XELIRI na FOLFIRI (PFS i OS wyniósł odpowiednio 13,9 i 35,3 miesiąca). W analizie wieloczynnikowej niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi była prawostronna lokalizacja zmiany pierwotnej, obecność przerzutów w więcej niż jedna lokalizacji oraz obecność mutacji KRAS.

Wnioski: W przeprowadzonej analizie nie wykazano różnic w zakresie OS i PFS dla schematów FOLFIRI i XELIRI stosowanych w pierwszej linii leczenia chorych na rozsianego raka jelita.

05

Skuteczność sekwencji leczenia czerniaka w stadium rozsiewu przy pomocy nowych terapii

Anna M. Czarnecka, Paweł Teterycz, Anna Mariuk-Jarema, Tomasz Świtaj, Paweł Rogala, Monika Dudzisz-Ślędz, Hanna Kosela-Paterczyk, Iwona Ługowska, Piotr Rutkowski

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

Wstęp: W leczeniu przerzutowego czerniaka (MM) inhibitory BRAF i MEK są uważane za równie skuteczne niezależnie czy podawane są przed czy po immunoterapii. Brak prospektywnych badań porównujących sekwencje leczenia.

Materiał i metody: Do analizy włączono 253 kolejnych chorych [134 BRAF(+) i 119 BRAF-WT] leczonych w Instytucie Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie od czasu rozpoczęcia programów lekowych z pembrolizumabem, niwolumabem, ipilimumabem oraz kombinacji BRAFi/MEKi. Mediana czasu obserwacji wyniosła 22,7 m., a 149 chorych zmarło do 30.04.2019. Do analizy statystycznej użyto estymatora Kaplana-Meiera, testu log-rank oraz modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Wyniki: Mediana PFS pierwszej linii leczenia dla wszystkich chorych wynosiła 5,7 m. (95% CI: 5,2–7,2), w tym 6,9 m. (95% CI: 5,3–9,0) dla terapii anty-PD-1 i 5,6 m. (95% CI: 4,4–6,4) — dla terapii BRAFi/MEKi. Chorzy na czerniaka BRAF(+) uzyskali 6,0 m. (95% CI: 2,7–15,9) mPFS (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby) podczas immunoterapii. U pacjentów z BRAF-WT leczonych w 1. linii anty-PD1 mOS (mediana przeżycia całkowitego) wyniosła 18,1 m. (95% CI: 12,9–NR), podczas gdy u pacjentów BRAF(+) jej nie osiągnięto (95% CI: 14,7–NR). Pacjenci BRAF(+) leczeni inhibitorami BRAF i MEK mieli mOS wynoszącą 11,7 m. (95% CI: 8,2–15,2). Wysoki wskaźnik NLR, zwiększona aktywność LDH, ECOG > 0 i obecność przerzutów do mózgu negatywnie wpłynęły na PFS i OS.

Wnioski: W rutynowej praktyce klinicznej mPFS w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów MM BRAF(+) nie jest lepsza w przypadku terapii ukierunkowanych w porównaniu z leczeniem anty-PD-1. Pomimo iż obecność mutacji BRAF jest negatywnym czynnikiem prognostycznym w stadium IV MM, to zastosowanie sekwencji dwóch różnych metod leczenia pozwala osiągnąć porównywalne przeżycie u pacjentów BRAF(+) i BRAF-WT.

Skuteczność ozymertynibu u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca

Magdalena Knetki-Wróblewska¹, Dariusz M. Kowalski¹, Grzegorz Czyżewicz², Maciej Bryl³, Rafał Dziadziuszko⁴, Janusz Milanowski⁵, Ewa Chmielowska⁶, Rodryg Ramlau⁷, Maciej Krzakowski¹

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

²Oddział Onkologiczny, Szpital Jana Pawła II, Kraków, Polska

³Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii, Poznań, Polska

⁴Katedra i Klinika Radioterapii i Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Gdańsk, Polska

⁵Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, SPSK, Lublin, Polska

⁶Oddział Kliniczny Onkologii, Centrum Onkologii, Bydgoszcz, Polska

⁷Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego, Poznań, Polska

Wstęp: Szczególną grupę chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) stanowią osoby, u których stwierdza się mutacje aktywujące w obrębie genu *EGFR*. Wprowadzenie leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) związanych z *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) zniżyło rokowanie w tej grupie chorych. Ozymertynib jest nieodwracalnym TKI trzeciej generacji. Wykazano istotną przewagę ozymertynibu nad chemioterapią opartą na pochodnych platyny w przypadku niepowodzenia leczenia TKI pierwszej lub drugiej generacji u chorych z obecnością mutacji T790M (60% chorych pierwotnie wrażliwych na TKI)

Materiał i metody: Przedstawiono wyniki leczenia ozymertynibem chorych, u których po stwierdzeniu obiektywnej progresji choroby w trakcie leczenia TKI potwierdzono obecność mutacji T790M. Leczenie było prowadzone w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu do leku przed uzyskaniem w Polsce statusu refundacyjnego dla ozymertynibu. Przeprowadzono retrospektywną analizę 32 chorych zakwalifikowanych do leczenia w siedmiu ośrodkach w Polsce. Analizy statystyczne przeprowadzono przy pomocy programu statystycznego R 3.5.1 [R Core Team (2018)].

Wyniki: W momencie przeprowadzania analizy 15 chorych pozostawało w obserwacji, w tym 7 chorych nadal przyjmowało ozymertynib. Obiektywną odpowiedź uzyskano u 16 chorych (50%), u 12 chorych (37,5%) — stabilizację zmian. Korzyść kliniczna odniosło łącznie 87,5% chorych. Dodatkowo u 8 chorych oceniano skuteczność leczenia wobec przerzutów w OUN — u wszystkich uzyskano kontrolę zmian (wcześniej przeprowadzono napromienianie OUN). Mediana PFS w omawianej grupie chorych wyniosła 11,3 miesiąca. Wykazano korelację pomiędzy PFS a typem mutacji aktywującej w genie *EGFR* — mediany PFS w grupie chorych z mutacją w eksonach 19. i 21. wyniosły odpowiednio 12,6 i 7,5 miesiąca ($p = 0,045$). Mediana OS wyniosła 18,3 miesiąca. Odsetki chorych, którzy pozostawali w obserwacji po 12 i 24 miesiącach wyniosły odpowiednio — 58,4% i 45,6%. Wartość rokowniczą wybranych czynników w odniesieniu do OS przedstawiono w tabeli. Działania niepożądane leczenia wystąpiły u 37% chorych (w 3. i 4. stopniu nasilenia 9%), u jednego chorego zakończono leczenie z powodu śródmiąższowego zapalenia płuc.

Tabela 1. Wpływ wybranych czynników kliniczno-morfologicznych na OS

	Miesiące	p
ECOG 0–1 vs. 2	27,4 vs. 11,8	0,189
Wiek < 60 r.ż. vs. ≥ 60 r.ż.	27,4 vs. 12,7	0,686
Obecność przerzutów do OUN vs. brak	27,4 vs. 9,4	0,078
Obecność przerzutów do kości vs. brak	27,4 vs. 11,9	0,089
Obecność przerzutów do wątroby vs. brak	12,1 vs. 9,4	0,160
CR/PR na ozymertynib vs. PD	27,4 vs. 4,5	< 0,001
CR/PR na TKI 1/2 generacji vs. PD	18,3 vs. 3,2	< 0,001
Del 19 vs. L858R	18,3 vs. 12,1	0,379
2. linia vs. ≥ 3. linia leczenia	27,4 vs. 9,9	0,088

Wnioski: Prezentowane wyniki potwierdzają wysoką aktywność i dobry profil bezpieczeństwa ozymertynibu u chorych z mutacją T790M. Typ mutacji aktywującej w genie *EGFR* ma wpływ na PFS. Stopień sprawności chorych, lokalizacja zmian przerzutowych oraz status odpowiedzi na ozymertynib i wcześniej stosowane TKI mogą mieć wartość rokowniczą w odniesieniu do OS.

P1

Ocena znaczenia parametrów molekularnych: CD24, CD44, AR i TILs w prognozowaniu nawrotów choroby u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi

Katarzyna Pogoda¹, Anna Niwińska¹, Wojciech Olszewski², Elżbieta Sarnowska³, Natalia Rusetska³, Wojciech Michalski⁴, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld¹, Zbigniew Nowecki¹

¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

²Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

³Zakład Onkologii Molekularnej i Translacyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

⁴Samodzielna Pracownia Bioinformatyki i Biostatystyki, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

Wstęp: Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC) jest agresywnym podtypem, o charakterystycznym modelu nawrotu choroby, do którego dochodzi u 20–30% chorych w pierwszych 3–4 latach od rozpoznania pierwotnego. Mimo wielu badań nadal nie opracowano rokowniczych czynników molekularnych.

Materiał i metody: Ocenie poddano 157 losowo wybranych chorych na TNBC w I–III stopniu zaawansowania, leczonych w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie w latach 2005–2008. W materiale patologicznym oceniono ekspresję 4 markerów: receptora androgenowego (AR), CD24, CD44 i limfocytów naciekających podścielisko (TILs). Przeprowadzono analizę jednoczynnikową i wieloczynnikową konkurujących ryzyk dla nawrotów, konkurujących ryzyk dla zgonów z powodu TNBC, przeżycia bezobjawowego (DFS) i przeżycia całkowitego (OS).

Wyniki: Mediana wieku chorych wyniosła 54 lata (zakres 25–83 lata). U zdecydowanej większości pacjentek (88%) rozpoznano raki NST. Ekspresję AR stwierdzono u 59% chorych, ekspresję CD24 u 21% chorych, a CD44 u 5% chorych. Odsetki chorych z TILs wyniosły odpowiednio: TILs < 10% w 33% TNBC, TILs 10–25% u 36% chorych, a TILs > 25% u 31% chorych. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę konkurujących ryzyk dla nawrotów. Statystycznie istotne znaczenie stwierdzono jedynie dla CD44 ($p = 0,008$), czego jednak nie potwierdziła analiza wieloczynnikowa ($p = 0,088$). Zależność pozostałych czynników: CD24, AR i TILs, okazała się statystycznie nieistotna w analizie jedno- i wieloczynnikowej ($p > 0,4$). Analogiczne wyniki uzyskano w analizie konkurujących ryzyk dla zgonów z powodu TNBC. Wartości krytyczne testów w analizie jedno- i wieloczynnikowej dla CD44 wyniosły odpowiednio 0,004 i 0,07. Zależność pozostałych czynników molekularnych okazała się statystycznie nieistotna ($p > 0,4$). W jednoczynnikowej analizie DFS stwierdzono znaczenie dla prognozowania nawrotów dwóch czynników: CD24 ($p = 0,039$) i CD44 ($p < 0,001$), z kolei w analizie OS rokownicze znaczenie stwierdzono ponownie jedynie dla CD44 ($p = 0,001$). Niemniej analizy wieloczynnikowe nie potwierdziły rokowniczego znaczenia tych markerów w zakresie DFS ani OS.

Wnioski: Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na brak rokowniczej wartości AR i TILs w ocenionej grupie. Wyniki te, zwłaszcza w zakresie ekspresji TILs, są sprzeczne z doniesieniami innych autorów. Ekspresja CD24 i CD44 wymaga dalszych prac badawczych na większych grupach chorych.

P2

Optymalizacja leczenia zaawansowanych nowotworów typu PEComa

Tomasz Świtaj¹, Anna Małgorzata Czarnecka¹, Paweł Teterycz¹, Aleksandra Sobiborowicz², Katarzyna Jastrzębowska², Hanna Koseła-Paterczyk¹, Anna Klimczak¹, Piotr Rutkowski¹

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

²Studenckie Koło Naukowe Onkologii Multidyscyplinarnej “Onkosfera” przy Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa, Polska

Wstęp: PEComa (*perivascular epithelioid cell tumor*) to nowotwory zbudowane z epitelioidnych komórek przynależnych do nieustalonego pochodzenia. W większości przypadków stwierdza się nieprawidłową aktywność szlaku mTOR. Ze względu na rzadkość występowania, oraz niepełną charakterystykę molekularną, dotychczas nie zdefiniowano czynników biologicznych promujących rozsiew choroby ani nie wypracowano standardów leczenia.

Materiał i metody: Analizę przeprowadzono w grupie 21 pacjentów z rozpoznaniem PEComa leczonych w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie w latach 1998–2019, dla których były dostępne dane dotyczące obserwacji (do maja 2019). Mediana czasu obserwacji wyniosła 33 m.

Wyniki: U 6 chorych doszło do rozwoju choroby przerzutowej, a 2 leczono systemowo z powodu zmian nieoperacyjnych. 4 chorych otrzymało w 1. linii syrolimus, a 3 chemioterapię opartą na doksorubicynie, zaś inhibitor mTOR w 2. linii. W 2 przypadkach resekowano zmiany przerzutowe, w tym w 1 przypadku leczenie operacyjne było jedyną formą leczenia i doprowadziło do całkowitej remisji choroby. Mediana wieku chorych leczonych systemowo to 43 l. Ognisko pierwotne choroby u pacjentów M1 stwierdzano w zakresie

kobiecych narządów płciowych lub w przestrzeni zaotrzewnowej (po 50% przypadków). Nawrót choroby wystąpił pod postacią przerzutów w jamie brzusznej 6/6 przypadkach i płuc (2/6). mPFS to 26 m. (95% CI: 5.8–NR) w 1. linii leczenia, ale dla syrolimusu to 42 m., a dla doksorubicyny 4,9 m. ORR wyniósł odpowiednio 71% i 0%. 2 pacjentów zmarło z powodu choroby po 13 i 170 miesiącach od rozszewu. **Wnioski:** Podstawą leczenia złośliwych postaci PEComa jest resekcja chirurgiczna wszystkich ognisk choroby nowotworowej. Wyniki leczenia inhibitorami mTOR wskazują na celowość wykorzystania tej terapii w stadium zaawansowanym. Molekularne podłoże tej choroby wymaga dalszych badań celem opracowania nowych leków.

P3

Przewlekły stan zapalny i zaburzenia immunologiczne u młodych dorosłych po leczeniu choroby nowotworowej w dzieciństwie

Joanna Sulicka-Grodzicka¹, Andrzej Surdacki², Tomasz Grodzicki³

¹Zakład Reumatologii i Balneologii, UJCM, Kraków, Polska

²Institut Kardiologii, II Klinika Kardiologii, UJCM, Kraków, Polska

³Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, UJCM, Kraków, Polska

Wstęp: Pacjenci leczeni z powodu choroby nowotworowej narażeni są na wystąpienie odległych powikłań terapii, m.in. związanych ze zwiększoną częstością chorób układu krążenia. Celem pracy była ocena obecności czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stanu zapalnego i zaburzeń immunologicznych u młodych dorosłych po leczeniu choroby nowotworowej w dzieciństwie.

Materiał i metody: Zbadano 80 osób, w tym 50 z wywiadem przebytej w dzieciństwie choroby nowotworowej (HL — 48%, ALL — 32%, NHL — 12%), którzy zakończyli leczenie przynajmniej 5 lat przed badaniem, oraz 30 osób w grupie kontrolnej. Średni czas od rozpoznania wynosił $10,5 \pm 4,4$ lat.

Wyniki: U pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono wyższy cholesterol LDL [$2,45 (2,0-3,1)$ vs. $2,0 (1,9-2,6)$ mmol/l; $p = 0,049$] oraz cholesterol całkowity ($4,69 \pm 0,97$ vs. $4,25 \pm 0,61$ mmol/l; $p = 0,03$). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie pozostałych klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto zaobserwowano wyższe hs-CRP [$0,79 (0,33-2,42)$ vs. $0,31 (0,17-0,57)$ mg/l; $p = 0,007$] oraz fibrynogen [$2,8 (2,5-3,3)$ vs. $2,2 (1,9-2,5)$ g/l; $p < 0,001$]. Ekspresja markera aktywacji CD38 na limfocytach T była wyższa w grupie badanej (755 ± 224 vs. 591 ± 116 MFI; $p < 0,001$). Pacjenci cechowali się mniejszym odsetkiem naiwnych limfocytów T ($37,4 \pm 11,6$ vs. $44,8 \pm 9,1$ %; $p = 0,04$), oraz B ($68 \pm 10,8$ vs. $73,4 \pm 10,3$; $p = 0,034$).

Wnioski: Przewlekły, umiarkowany stan zapalny i aktywacja układu immunologicznego utrzymują się u młodych, zdrowych osób dorosłych w odległym czasie od rozpoznania i leczenia choroby nowotworowej, co przy współistnieniu innych czynników ryzyka może przyczynić się do zwiększonej częstości i wczesnego występowania chorób o podłożu zapalnym, w tym miażdżycy.

Grant naukowy: Praca powstała w wyniku realizacji projektu nr DEC-2012/7/N/NZ5/0080, finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

P4

Wstępne wyniki leczenia uzupełniającego imatynibem chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) o wysokim ryzyku

Piotr Rutkowski, Anna Klimczak, Tomasz Olesiński, Hanna Koseł, Tomasz Świtaj, Andrzej Tysarowski, Elżbieta Bylina

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

Materiał i metody: Analizie poddano dane 64 kolejnych chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) o dużym ryzyku (> 50% ryzyko nawrotu choroby) po resekcji leczonych adjuwantowo imatynibem (IM) w dawce 400 mg/dobę w latach 2013–2018 w jednym ośrodku w ramach programu lekowego NFZ. Mediana okresu obserwacji wyniosła 24 miesiące. Analizę molekularną genu *KIT* wykonano z zastosowaniem sekwencjonowania Sangera dla DNA izolowanego z tkanki nowotworowej.

Wyniki: W analizowanej grupie dominowała lokalizacja pierwotna guza w jelicie cienkim (38 chorych, 59%), drugą co do częstości lokalizacją był żołądek (21 chorych, 32%). Najczęściej stwierdzano mutację aktywującą w eksonie 11 KIT (52 przypadki, 81%), następnie w eksonie 9 KIT (9 chorych, 14%) i w 3 przypadkach (5%) inne mutacje potencjalnie wrażliwe na IM. U 3 chorych nie ukończono planowanego leczenia IM przez 3 lata z powodu toksyczności, u 2 z innych przyczyn, u 6 z powodu nawrotu choroby, 32 nadal kontynuuje leczenia, a 21 pacjentów zakończyło zaplanowaną terapię. U 9 chorych stwierdzono nawrót choroby, z czego u 4 (4/9, 44%) w grupie z obecnością mutacji w eksonie 9 KIT.

Wnioski: Wczesne wyniki leczenia uzupełniającego IM chorych na GIST od dużym ryzyku po resekcji chirurgicznej potwierdzają skuteczność tej terapii, a jednocześnie nadreprezentacja chorych z obecnością mutacji w eksonie 9 KIT może wskazywać, że dawka 400 mg jest niewystarczająca dla zapobiegania nawrotowi choroby przy tej mutacji (biorąc pod uwagę większą skuteczność dawki 800 mg/d IM w chorobie przerzutowej).

P5

Mutacja NOD2 u chorych na raka jajnika — analiza kliniczna i patologiczna

Joanna Huszno¹, Zofia Kołosa², Magdalena Mazur³, Jolanta Pamuła-Piłat³, Karolina Tęcza³, Ewa Grzybowska³

¹Przychodnia Przykliniczna, Poradnia Genetyki Onkologicznej i Diagnostyki Molekularnej Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, Polska

²Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, Polska

³Centrum Badań Translacyjnych i Biologii Molekularnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, Polska

Wstęp: Mutacja 3020insC w genie *NOD2* uważana jest za zmianę umiarkowanego ryzyka dla nowotworów takich jak: rak piersi DCIS w wieku < 50 lat (ryzyko podwyższone ok. pięciokrotnie), rak jelita grubego w wieku > 60 lat (ryzyko podwyższone ponad dwukrotnie), rak płuca (ryzyko podwyższone ponad dwukrotnie) oraz rak jajnika (ryzyko podwyższone ponad 1,5-krotnie). Szacowana częstość występowania: 8% — rak piersi, 15% — rak jelita grubego, 12% — rak płuca oraz 11% — rak jajnika. Celem pracy była kliniczna i histopatologiczna charakterystyka chorych na raka jajnika w populacji śląskiej.

Materiały i metody: Analizie poddano 21 nieselekcjonowane chore z rakiem jajnika potwierdzonym w badaniu histopatologicznym. Wykonano oznaczenia mutacji w genie *NOD2*. Zakres badania obejmował identyfikację mutacji c.3016_3017insC w genie *NOD2* (GenBank NM_022162.1) za pomocą metody ASA PCR. Badany materiał genomowy wyizolowano z obwodowej krwi żyłnej. Oceniliśmy następujące cechy: wiek w chwili rozpoznania, stan menopauzalny, wywiad rodzinny dotyczący chorób nowotworowych, stadium FIGO, stopień złośliwości G, poziom markera CA125, wskaźnik płytkowo-limfocytowy (PLR), wskaźnik neutrofilowo-limfocytowy (NLR), wskaźnik limfocytowo-monocytny (LMR), płytki (PLT) oraz przebieg leczenia.

Wyniki: Mutację 3020insC w genie *NOD2* wykryto u 21 z 161 chorych (13%). Średni wiek w chwili rozpoznania pacjentów z mutacją *NOD2* wynosił 51,7 lat, w przedziale od 33,7 do 68,3 lat. Dwanaście (57%) kobiet było w wieku > 50 roku życia. Nie obserwowano zależności pomiędzy obecnością mutacji a stopniem zaawansowania choroby według FIGO: 43% (stopień I), 10% (stopień II), 43% (stopień III) oraz 5% (stopień IV). Wiek kobiet z chorobą w stopniu FIGO III–IV i FIGO I–II różnił się istotnie (mediana 59,0 vs. 43,7, $p = 0,023$). Guz jajnika u nosicielek mutacji *NOD2* charakteryzował się niższym stopniem złośliwości histologicznej G1–G2 (63,2%). Mediana CA125 przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 135,7 U/ml (minimalna wartość 26,2 U/ml, maksymalna wartość 2268,8 U/ml) i była wyższa u chorych z FIGO III–IV (170,2 vs. 50,8 U/ml). W badanej grupie mediana dla PLR wynosiła 156,7 (94,7–419,4), dla NLR 1,76 (1,01–4,73), dla LMR 4,29 (1,94–8,10) i dla PLT 290,5 tysięcy (177,0–432,0 tys.). Obserwowano tendencję do wyższych wartości PLR w grupie chorych z zaawansowaniem FIGO III–IV (mediana 198,6 vs. 128,3, $p = 0,111$). Wyższe wartości LMR występowały w grupie chorych z niższym stopniem zaawansowania (mediana 6,28 vs. 3,27, $p = 0,073$). Zachorowania na nowotwory w rodzinie odnotowano u 52% chorych z obecnością mutacji w genie *NOD2*. Najczęściej obserwowano zachorowania na raka piersi (24%), nowotwory narządów rodnych (19%), raka jelita grubego (14%), raka żołądka (10%) oraz raka płuca (10%). Stwierdzono również zwiększoną częstość występowania nowotworów układu chłonnego (14%) w rodzinie. Nie obserwowano zależności pomiędzy stopniem zaawansowania choroby FIGO a zachorowaniem na nowotwory w rodzinie.

Wnioski: Chore z rozpoznaniem raka jajnika i obecnością mutacji w genie *NOD2* charakteryzowały się: niższym stopniem złośliwości histologicznej G1–G2 oraz obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi, nowotworów przewodu pokarmowego, raka płuca i nowotworów układu chłonnego. U chorych na raka jajnika z obecnością mutacji *NOD2* oraz wyższym stopniem zaawansowania FIGO obserwowano wiek zachorowania > 50 lat, podwyższoną wartość PLR i obniżony LMR. Dla nosicielek mutacji 3020insC genu *NOD2* opracowane zostały zalecenia proponowane jako opcje postępowania medycznego.

P6

Doświadczenia własne z zastosowaniem radioterapii protonowej w grupie 21 chorych z guzami kręgosłupa

Tomasz Skóra¹, Elżbieta Pluta², Anna Patla², Dominika Wojton-Dziewońska¹, Agnieszka Szadurska², Kamil Kisielewicz³, Eleonora Góra³, Tomasz Kajdrowicz⁴

¹Klinika Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Polska

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

³Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Polska

⁴Instytut Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

Wstęp: Guzy kręgosłupa stanowią ogromne wyzwanie terapeutyczne. Przeprowadzenie doszczętniej mikroskopowo resekcji guza przy zachowaniu akceptowalnego profilu toksyczności jest trudne do osiągnięcia. Postępowanie jest złożone ze względu na krytyczne znaczenie prawidłowo funkcjonującego rdzenia kręgowego, roli podporowej kręgosłupa oraz częstej potrzeby prowadzenia długiej i intensywnej rehabilitacji medycznej po agresywnym zabiegu chirurgicznym.

Dodatkowym problemem jest ograniczona tolerancja rdzenia kręgowego na promieniowanie jonizujące, bardzo często uniemożliwiająca zastosowanie skutecznej dawki w obszarze tarczowym. Powszechnie stosowane dawki graniczne dla rdzenia kręgowego (45–50 Gy) są znacznie niższe od wartości niezbędnych (70–78 Gy) dla uzyskania satysfakcjonujących wyników wyleczeń miejscowych w przypadku struniaków i chrzęstniakomięsaków tej okolicy.

Stąd niezbędne jest poszukiwanie innowacyjnych strategii radioterapeutycznych umożliwiających bezpieczne napromienienie tych guzów wysoką dawką. Taką szansę niewątpliwie stwarza radioterapia oparta na skanowaniu obszaru tarczowego wiązką protonową. Dzięki unikalnym właściwościom fizycznym tego rodzaju promieniowania (depozycja wysokiej dawki na niewielkim obszarze, ograniczony zasięg w tkankach ciała z następnym brakiem dawki wyjściowej) możliwe jest precyzyjne dostarczenie jego wysokich dawek przy jednoczesnym oszczędzeniu sąsiadujących tkanek zdrowych.

Celem pracy jest prospektywna analiza oceny skuteczności miejscowej, przeżyć i tolerancji leczenia u 21 chorych poddanych radioterapii protonowej z powodu struniaka lub chrzęstniakomięsaka kręgosłupa w latach 2016–2018.

Materiał i metody: Do badania włączono 21 pacjentów z guzami kręgosłupa, z czego w 81% przypadków stwierdzono utkanie struniaka, a w pozostałych 19% chrzęstniakomięsaka. Najczęstszą lokalizacją guza była kość krzyżowa (n = 11) oraz odcinek szyjny kręgosłupa (n = 6). U 17 chorych radioterapia protonowa poprzedzona została zabiegiem operacyjnym, w kolejnych 4 miała charakter leczenia radykalnego. Mediana dawki całkowitej wyniosła 74 GyRBE oraz 70 GyRBE, odpowiednio dla struniaka i chrzęstniakomięsaka (mediana dawki frakcyjnej 2 GyRBE). Mediana czasu obserwacji wyniosła 12 miesięcy (zakres 3–25 miesięcy).

Określono 2-letnie odsetki przeżyć całkowitych (OS), wolnych od nawrotu miejscowego (LRFS), wolnych od rozsiewu odległego (DMFS) oraz czas przeżycia wolny od choroby (DFS). Nasilenie wczesnego i późnego odczynu popromiennego oceniono na podstawie klasyfikacji CTCAE (wersja 5.0).

Wyniki: 2-letnie odsetki OS, LRFS, DMFS, DFS wyniosły odpowiednio 68,6%, 88,9%, 90,5% oraz 79,1%. W przypadku 2 chorych stwierdzono progresję miejscową, u kolejnych 2 rozsiew odległy. Mediana czasu do nawrotu choroby nowotworowej wyniosła 5,1 miesiąca (zakres 4,8–9,4 miesięcy). W trakcie obserwacji stwierdzono 3 zgony związane z postępowaniem choroby nowotworowej. Nie zaobserwowano poważnych powikłań popromiennych wymagających przerwania lub modyfikacji terapii. Późny odczyn popromienny odnotowano u 9 (42,9%) chorych, w żadnym z przypadków nie większy niż G2.

Wnioski: Zastosowanie protonowej wiązki skanującej umożliwia uzyskanie wysokiej skuteczności miejscowej terapii chorych na struniaki i chrzęstniakomięsaki kręgosłupa. Wstępne obserwacje wskazują równocześnie na bardzo dobrą tolerancję omawianego leczenia, pomimo użycia wysokich dawek promieniowania.

P7

Leczenie wiązką protonową nerwiaka węchowego zarodkowego

Anna Patla¹, Elżbieta Pluta², Tomasz Skóra², Dominika Wojton-Dziewońska², Agnieszka Szadurska², Eleonora Góra², Kamil Kisielewicz², Tomasz Kajdrowicz², Damian Kabat²

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

²Instytut Fizyki Jądrowej, PAN Centrum Cyklotronowe, Bronowice, Polska

Wstęp: Nerwiak węchowy zarodkowy (*esthesioneuroblastoma*, *olfactory neuroblastoma*) jest rzadkim nowotworem, wywodzącym się z nabłonka węchowego. U 5% chorych obserwuje się przerzuty do węzłów chłonnych. Przeżycie 5-letnie sięga od 0–86%, średnio 45%. 5-letnie przeżycia wolne od choroby wynoszą 41%. Leczenie opiera się na zabiegu operacyjnym, radioterapii i chemioterapii.

Materiał i metody: W Centrum — Instytucie Onkologii w Krakowie w okresie od lipca 2017 r. do kwietnia 2019 r. leczonych było 5 pacjentów z rozpoznaniem nerwiaka węchowego zarodkowego zatok obocznych nosa. Chorzy ci otrzymali leczenie wiązką protonową w Centrum Cyklotronowym IFJ. Średni wiek pacjentów wyniósł 33,2 lata (16–58 r.ż.). Dwóch najmłodszych 16-letnich chorych otrzymało chemioterapię indukcyjną z efektem częściowej regresji. Wszyscy pacjenci poddani byli nieradykalnemu zabiegowi operacyjnemu, u jednego wykonano egzenterację oczodołu. U wszystkich chorych przed leczeniem wykonano badanie MRI oraz PET. Chorzy otrzymali dawkę 64–70 Gy RBE w 35 frakcjach na obszar nacieku nowotworowego lub łoży po usuniętym guzie, 60–63 Gy RBE w 33–35 frakcjach na obszar podwyższonego ryzyka szerzenia się guza, techniką SIB IMPT.

Wyniki: U 2 pacjentów wystąpił odczyn na skórze G3, u 2 — G2. Odczyn na śluzówkach oceniono jako: G2 u 4 chorych, G3 u jednego chorego. U 2 chorych w badaniu MRI po 3 miesiącach stwierdzono częściową regresję, u jednego pacjenta po 7 miesiącach wystąpiła progresja w obszarze napromienianym.

Wnioski: Ze względu na krótki okres obserwacji (1–21 miesięcy) ocena wyników leczenia będzie możliwa po dłuższym czasie. Biorąc pod uwagę lokalizację zmian w bezpośrednim sąsiedztwie ważnych struktur, jak skrzyżowanie nerwów wzrokowych czy hipokamp, napromienianie wiązką protonową daje szansę oszczędzenia tych narządów, przy możliwości podania wysokiej dawki terapeutycznej.

P8

Wstępne wyniki i tolerancja radioterapii protonowej z zastosowaniem wiązki skanującej (PBS) w grupie pacjentów z guzami podstawy czaszki

Tomasz Skóra¹, Dominika Wojton-Dziewońska¹, Elżbieta Pluta², Anna Patla², Agnieszka Szadurska², Eleonora Góra³, Kamil Kisielewicz³, Renata Kopec⁴, Damian Kabat³

¹Klinika Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Polska

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

³Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Polska

⁴Instytut Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk, Kraków, Polska

Wstęp: Zarówno struniaki, jak i chrzęstniakomięsaki podstawy czaszki należą do grupy rzadkich nowotworów o miejscowo agresywnym typie wzrostu. Z uwagi na bezpośrednie sąsiedztwo wielu życiowo ważnych struktur anatomicznych, przeprowadzenie możliwie szerokiej i bezpiecznej resekcji tych guzów stanowi duże wyzwanie. Dla zminimalizowania wysokiego ryzyka niepowodzenia miejscowego, w większości przypadków konieczne jest zastosowanie pooperacyjnej radioterapii. Do tego celu najczęściej wykorzystywana jest wiązka protonowa. Umożliwia zdeponowanie wysokiej dawki promieniowania w obszarze tarczowym przy jednoczesnym zaoszczędzeniu okolicznych narządów krytycznych. Przewaga radioterapii protonowej nad klasyczną radioterapią fotonową, związana jest z ograniczonym zasięgiem protonów w tkankach ciała, niższą dawką integralną oraz brakiem dawki wyjściowej. Zastosowanie wiązki skanującej umożliwia uzyskanie wysoce konformalnego rozkładu dawki w obszarze tarczowym.

Celem pracy jest wczesna ocena skuteczności i tolerancji PBS w grupie chorych na struniaki i chrzęstniakomięsaki zlokalizowane na podstawie czaszki.

Materiał i metody: Analizą objęto grupę 48 chorych na guzy podstawy czaszki: struniak (n = 31) oraz chrzęstniakomięsak (n = 17). Pacjenci zostali poddani PBS pomiędzy listopadem 2016 a listopadem 2018 roku. Mediana zastosowanej dawki całkowitej u chorych z rozpoznaniem struniaka i chrzęstniakomiesaka wyniosła odpowiednio: 74 GyRBE i 70 GyRBE (mediana dawki frakcyjnej 2 GyRBE). Czas obserwacji wyniósł od 3 do 30 miesięcy (mediana 15 miesięcy). Za wstępne kryterium oceny skuteczności przyjęto 2-letnie odsetki przeżyć całkowitych (OS) oraz przeżyć wolnych od nawrotu miejscowego (LRFS) oszacowanych metodą Kaplana-Meiera. Wczesna i późna tolerancja leczenia określona została na podstawie klasyfikacji CTCAE (wersja 5.0).

Wyniki: Oszacowane 2-letnie odsetki OS i LRFS wyniosły odpowiednio 97,9% i 97,1%. W trakcie obserwacji odnotowano 3 nawroty miejscowe. Mediana czasu do wystąpienia miejscowej progresji wyniosła 25,7 miesiąca (zakres 8,2–26,7 miesięcy). Bezpośrednia obserwowana tolerancja leczenia była bardzo dobra. Wczesny odczyn popromienny w zdecydowanej większości przypadków ograniczony był do stopnia G1–2. Do najczęściej obserwowanych należały: skóra (n = 40), śluzówki gardła (n = 33), nudności (n = 14), bóle głowy (n = 12), zapalenie surowicze ucha środkowego (n = 12). Odnotowano jedynie 2 przypadki wczesnych zmian popromiennych w stopniu G3 (skóra — 1 osoba, śluzówki — 1 osoba). Natomiast późne powikłania stwierdzono u 35 (72,9%) chorych, z czego tylko u 2 w stopniu G3 (przewlekłe zapalenie ucha środkowego).

Wnioski: Zastosowanie PBS w grupie chorych na guzy podstawy czaszki jest dobrze tolerowane, pomimo stosowania wysokich dawek promieniowania. Przedstawione wczesne wyniki potwierdzają wysoką skuteczność omawianej terapii w zakresie wyleczeń miejscowych oraz jej korzystny profil w odniesieniu do wczesnej i późnej toksyczności.

P9

Radioterapia protonowa czy fotonowa w nowotworach glejowych

Elżbieta Pluta¹, Anna Patla¹, Tomasz Skóra¹, Kamil Kisielewicz¹, Eleonora Góra¹,
Dominika Wojton-Dziewońska¹, Agnieszka Szadurska¹, Renata Kopeć², Damian Kabat¹

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

²Instytut Fizyki Jądrowej PAN, Centrum Cyklotronowe Bronowice, Kraków, Polska

Wstęp: Celem pracy jest porównanie protonowych i fotonowych planów leczenia radioterapii, dla pacjentów z glejakami mózgu w stopniu zaawansowania wg WHO: I i II.

Materiały i metody: Materiał do analizy i oceny stanowiły protonowe i alternatywne — fotonowe plany leczenia radioterapii, wykonane dla 48 pacjentów z glejakiem WHO I i II. Wykonano fotonowe plany leczenia, bazujące na tych samych warstwach tomograficznych i strukturach co plany protonowe. Dla każdego z pacjentów stworzono strukturę logiczną „mózg-PTV”. Określono stosunek objętości PTV do „mózg-PTV”. Dla każdego planu leczenia na podstawie histogramu (DVH, *Dose Volume Histogram*) określono objętości struktury „mózg-PTV”, które otrzymują dawkę względną odpowiednio o wartości 20% i 40%. W celach analizy statystycznej zdefiniowano dwa współczynniki R20 i R40. R20 to stosunek objętości „mózg-PTV” otrzymującej dawkę względną 20% w planie protonowym, do stosunku objętości tej samej struktury otrzymującej dawkę względną 20% w planie fotonowym.

Wyniki: Średnia dla stosunku objętości PTV do „mózg-PTV” wynosi 0,33 z odchyleniem standardowym 0,27. Obliczona mediana to 0,25. Średnia R20 wynosi 0,63 (przy SD = 0,19), mediana to 0,66. Średnia R40 wynosi 0,60 (przy SD = 0,15), mediana to 0,59.

Wnioski: Wartość współczynników R20 i R40 < 1 oznacza mniejszą objętość struktury „mózg-PTV” objętą dawką względną odpowiednio 20% i 40% w planie protonowym względem planu fotonowego. Plan protonowy jest korzystniejszy dla struktury tzw. krytycznej „mózg-PTV”. Średnia wartość współczynnika R20 informuje, iż plan protonowy pozwala zredukować dawkę tzw. „integralną” w zdrowej części mózgowia o 37%. W przypadku R40 — plan protonowy w powyższym aspekcie redukcji dawki integralnej jest korzystniejszy dla pacjenta o 40%. Wskazane korzyści pozwalają na utrzymanie lepszej formy psychofizycznej i intelektualnej pacjenta po przeprowadzonej radioterapii, jak i obniżenie ryzyka indukcji nowotworów wtórnych.

01

Zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu leczenia immunoterapią czerniaka w stadium rozsiewu

Anna M. Czarnecka, Michał Wągradzki, Paweł Rogala, Piotr Rutkowski

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

W grudniu 2016 roku do Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie skierowano chorego po wyciętym czerniaku pT4b stopy lewej i ujemnej biopsji węzła wartowniczego, bez cech rozsiewu. Leczony był przewlekłe na nadciśnienie tętnicze i utrwalone migotanie przedsionków. Chory pozostawał w kontroli. W lipcu 2018 roku — w kontrolnym badaniu tomografii komputerowej w segmencie 10PL uwidoczona została zmiana guzowata o 37×31 mm, powiększone węzły chłonne śródpiersia. Z uwagi na brak mutacji *BRAF* skierowany do immunoterapii rozpoczął leczenie niwolumabem w dawce stałej 240 mg (aktywność LHD 222 IU/l). Przy przyjęciu na 4. kurs leczenia zgłosił pogorszenie samopoczucia, wg relacji rodziny od 6 dni — u lekarza POZ bez interwencji. Zgłaszał także silny ból głowy, osłabienie, brak apetytu, duszność, w ciągu dnia nastąpiło dynamiczne pogorszenie stanu ogólnego. Doszło do pogorszenia kontaktu logicznego. W pilnym TK wykluczono zatorowość, udar mózgu, przerzuty do OUN. W diagnostyce biochemicznej: Tropoina T — 1300 ng/ml, CK-MB masa — 90,78 ng/ml, kinaza keratynowa — 194 IU/l, NT-pro-BNP — 2396,0 pg/ml, CRP — 6,1 mg/L, AST — 178 U/l, ALT — 207 U/l. W EKG, które przetransmitowano do pracowni hemodynamicznej Instytutu Kardiologii w Aninie — kardiolog ocenił brak wskazań do leczenia inwazyjnego. W echokardiografii serca EF 55–60%, kurczliwość ogólna lewej i prawej komory dobra, niewielka hypokineza podstawnie ściany dolnej, FA > 100/min. Stan chorego pogarszał się stopniowo, otrzymywał steroidoterapię i o 07:10 stwierdzono zgon chorego < 24 h hospitalizacji. Na sekcji stwierdzono wznowę czerniaka stopy lewej wraz z przerzutami do węzła chłonnego pachwinowego lewego oraz obu płuc (apT4bN1bM1). Bezpośrednią przyczyną zgonu było limfocytowe zapalenie mięśnia sercowego (wg kryteriów Dallas) z limfocytów T [CD3(+), CD4(+), CD8(+), PD-1(+), CD20(-)].

Pytania:

1. Jak wcześniej rozpoznać toksyczność kardiologiczną immunoterapii? Jakiej/Czy są możliwości leczenia?

Komentarz Eksperta

Michał Jarzab

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

Wczesne przewidywanie toksyczności immunoterapii przeciwnowotworowej jest istotne dla optymalnego prowadzenia tego leczenia, jednak biorąc pod uwagę niezwykle plejotropowe działanie leków stymulujących nieswoicie układ odpornościowy jest zadaniem trudnym. Dotyczy to w szczególności rzadszych lokalizacji narządowych. W opisywanym przypadku u chorego z czynnikami ryzyka niewydolności serca doszło do głębokiej dekompensacji wydolności układu krążenia w przebiegu limfocytowego zapalenia mięśnia sercowego. Gromadzące się dane (w głównej mierze opisy przypadków) wskazują że T-komórkowe (z nadreprezentacją limfocytów CD8⁺) zapalenie mięśnia sercowego jest jednym z najczęstszych powikłań kardiologicznych immunoterapii, nieco niedoszacowanym w pierwotnych badaniach tych leków. Jednak, częstość występowania tego powikłania jest na tyle niewielka, że rodzi pytanie o optymalny schemat kwalifikacji chorych i miejsce oceny kardiologicznej u chorych bezobjawowych. Jak dotąd, w większości scenariuszy klinicznych predykcja kardiotoxyczności na podstawie markerów surowiczych (troponina, NT-pro-BNP, inne nowsze markery) nie jest standardem postępowania i rezerwuje się ją dla chorych z czynnikami ryzyka. Rosnące obciążenie ośrodków onkologicznych każe z ostrożnością patrzeć na potencjalną możliwość przeprowadzenia konsultacji kardiologicznej przed leczeniem każdego chorego na raka. Biorąc to pod uwagę, zdalna ocena wyjściowego badania EKG przez specjalistę i wykonywanie badań echokardiograficznych przez wyszkolonych w tym zakresie techników USG (częste w ośrodkach Europy Zachodniej), wraz z oceną markerów surowiczych pozwoliłyby wybrać chorych wyższego ryzyka.

W tym kontekście należy zwrócić uwagę na ostatnie doniesienia, wskazujące na rolę prostych wskaźników (stosunek neutrofilii do limfocytów, NLR i płytek krwi do limfocytów, PLR) w przewidywaniu toksyczności immunoterapii. Aczkolwiek oparte na analizach retrospektywnych niewielkich grup chorych, wskazują na potencjalne znaczenie powszechnie dostępnych markerów. Stymulacja nie tylko funkcji, ale także liczby limfocytów, zarówno bezwzględna, jak i względem innych subpopulacji krwinek, może potencjalnie wskazywać zarówno większą skuteczność, jak i podwyższoną toksyczność leczenia i winna być parametrem które zostanie przeanalizowany w szerszych populacjach, już dostępnych.

W leczeniu limfocytowego zapalenia serca odpowiednio wcześniej rozpoczęta steroidoterapia jest istotnym elementem postępowania, a chorzy u których dochodzi do dekompensacji winni być poddani intensywnemu leczeniu kardiologicznemu. Stąd wszystkie ośrodki prowadzące immunoterapię winny mieć dostęp do odpowiedniego zaplecza kardiologicznego.

02

Objawy uszkodzenia układu nerwowego u chorego poddanego immunoterapii anty-PD1

Monika Misztal, Magdalena Krakowska, Monika Ryś-Bednarska, Mariusz Śliwa, Piotr Potemski

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

Wstęp: Działania niepożądane ze strony układu nerwowego to heterogenna grupa objawów rozpoznawana u 6% chorych leczonych przeciwciałami anty-PD1. Należą do nich np. zespół Guillain-Barre, polineuropatia, choroby demielinizacyjne, miastenia oraz zapalenie mózgu. Objawy pojawiają się między 6. a 13. tygodniem leczenia. Poniżej przedstawiono opis chorego na czerniaka skóry, u którego wystąpiły objawy neurotoksyczności podczas leczenia niwolumabem.

Opis chorego: W maju 2018 roku 68-letni chory z rozpoznaniem czerniaka skóry klatki piersiowej z przerzutami do węzłów chłonnych prawej pachy i płuc, bez mutacji V600 genu *BRAF* rozpoczął leczenie niwolumabem w Klinice Chemioterapii w Łodzi. Mężczyzna był w stanie ogólnym dość dobrym, nie zgłaszał dolegliwości, negował choroby współistniejące. W badaniu przedmiotowym stwierdzono 7-centymetrowy owrzodziały guz skóry okolicy mostka.

W lipcu, po 4 podaniach przeciwciała, chory zgłosił parestezje w obrębie kończyn dolnych niereagujące na leki przeciwbólowe oraz osłabienie prawej kończyny dolnej utrudniające chodzenie. Nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu USG doppler kończyn dolnych. Przerwano leczenie niwolumabem oraz rozpoczęto steroidoterapię prednizonem w dawce 1 mg/kg uzyskując czasową poprawę. Po konsultacji neurologicznej dołączono gabapentynę oraz duloksetynę. W tomografii komputerowej głowy nie zobrazowano cech przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, udaru niedokrwiennego, krwawienia. Dolegliwości nasiliły się we wrześniu 2018, pojawiły się parestezje w obrębie kończyn górnych, mężczyzna zgłaszał, że z trudem podnosi się z krzesła. Został skierowany do oddziału neurologicznego. Chory zmarł 01.10.2018 roku.

Omówienie: Szerokie spektrum działań niepożądanych immunoterapii stanowi wyzwanie dla klinicystów. U omawianego chorego objawy różnicowano z zakrzepicą żylną, udarem i progresją choroby. Pomimo konsultacji neurologicznej nie udało się ustalić rozpoznania. Zgodnie z zaleceniami zastosowano steroidoterapię. Opisane objawy mogą sugerować zespół Guillain-Barré.

Pytania:

1. Czy warto precyzyjnie diagnozować działania niepożądane immunoterapii i jaki ma to wpływ na leczenie?
2. Jak diagnozować i leczyć zespół Guillain-Barré?

Komentarz Eksperta

Michał Jarzab

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

Zespół Guillain-Barré, manifestujący się objawami związanymi z polineuropatią wywołaną rozległą demielinizacją, jest jednym z tradycyjnie cięższych zaburzeń w neurologii, jasno łączonym z tłem autoimmunizacyjnym. Stanowi więc jedną z możliwych manifestacji aktywacji układu odpornościowego w immunoterapii nowotworów. Rozpoznawanie schorzenia stanowi wyzwanie, gdyż we wczesnych etapach potencjalne objawy mogą nakładać się na objawy również ze strony układu wydzielania wewnętrznego, a także na powikłania wcześniejszych terapii onkologicznych. W opisywanym przypadku terapia prowadzona była w pierwszym rzucie u chorego nie stosującego sterydoterapii, a wdrożenie terapii glikokortykosteroidem przyniosło tylko częściową poprawę, a objawy, mimo zaprzestania terapii niwolumabem, nie ustąpiły. W diagnostyce różnicowej potencjalnie istotne dane wnoszą badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i diagnostyka obrazowa dla wykluczenia rozsiewu do opon. Wydaje się również, że w stosunku do lekarzy specjalności innych niż onkologiczne powinno się prowadzić szeroką akcję informacyjną dotyczącą znaczenia badania sekcyjnego w przypadku śmierci chorego podczas leczenia onkologicznego związanej z powikłaniami terapii, zwłaszcza nietypowymi. W opinii wielu klinicystów pacjent chory na raka umiera z powodu nowotworu, a przypadek — jako klinicznie wyjaśniony — nie jest kwalifikowany do badania pośmiertnego, zabierając możliwość uzyskania szerszego wglądu w rzeczywiste przyczyny niepowodzenia.

03

Różnicowanie zespołu paraneoplastycznego i autoimmunizacji związanych z grasiczakiem

Ewa Wrona, Marta Kurczewska-Michalak, Sylwia Dębska-Szmich, Rafał Czyżykowski, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi, Polska

Wstęp: W literaturze istnieją liczne doniesienia dotyczące koincydencji zespołów paraneoplastycznych z grasiczakiem. Niemniej jednak, wśród doniesień wyróżniają się przypadki autoimmunizacji (obecnie mniej niż 100 pacjentów na świecie), których objawy wynikają z cytotoksycznej reakcji patologicznych limfocytów T w przeciwieństwie do reakcji humoralnej charakterystycznej dla zespołów paraneoplastycznych. Dla wyróżnionego zjawiska, w 2007 roku wyodrębniono osobne pojęcie — zespół chorób autoimmunologicznych związanych z grasiczakiem (TAMA, *thymoma-associated multiorgan autoimmunity*).

Opis przypadku: Sześćdziesięcioośmioletnia kobieta z 6-miesięcznym wywiadem charakterystycznym dla zespołu paraneoplastycznego (zapaleniem śluzówek jamy ustnej, miastenią, niedoczynnością tarczycy, zmianami grudkowymi skóry), utratą masy ciała oraz guzem w śródpiersiu górnym przednim została przyjęta do Kliniki Chemioterapii celem dalszej diagnostyki onkologicznej. W obrazie TK uwidoczono lokalnie zaawansowany guz grasicy naciekający na żyłę główną górną, bez cech rozsiewu. Po weryfikacji histopatologicznej postawiono rozpoznanie grasiczaka typu B1, w stopniu zaawansowania III wg Masaoka-Konga oraz rT3N0M0 wg IASCL/ITMIG. W materiale z biopsji zmian skórnych uwidoczono cechy autoimmunizacji spełniające kryteria rozpoznania TAMA. Pomimo stanu sprawności PS4 wg ECOG, na który głównie składały się objawy paraneoplastyczne oraz TAMA, podjęto próbę paliatywnego leczenia systemowego wg schematu PE oraz wdrożono leczenie objawowe. W trakcie leczenia wykonano także biopsję zmian skórnych w celu różnicowania między TAMA a zespołem paraneoplastycznym. Pacjentka bardzo dobrze tolerowała stosowaną chemioterapię, dzięki której uzyskano niewielką remisję grasiczaka, ale przede wszystkim znaczną poprawę stanu sprawności jak również zmniejszenie natężenia towarzyszących objawów klinicznych.

Omówienie: Z uwagi na rzadkość występowania zarówno diagnostyka TAMA, jak i leczenie objawowe stanowi znaczne wyzwanie w praktyce klinicznej. W każdym przypadku autoimmunizacji związanej z grasiczakiem, należy pamiętać o koordynacji postępowania przeciwnowotworowego, jak i leczenia TAMA.

Komentarz Eksperta

Paweł Różanowski

Oddział Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii z Ośrodkiem Dziennym Terapii Onkologicznej, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii Szpitala Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Olsztynie, Olsztyn, Polska

Grasiczak (*thymoma*), to rzadki nowotwór, choć należy do najczęstszych guzów przedniego śródpiersia. Histologicznie, ze względu na morfologię komórki nabłonkowej, ilość limfocytów i podobieństwo do normalnej architektury grasicy wyróżniamy różne typy grasiczaków: A, AB, B1, B2, B3 i inne wyjątkowo rzadkie. Opisywany przez autorów zespół paraneoplastyczny TAMA, dotyczy głównie typów od B1 do B3. Wymienione typy *thymoma* charakteryzują się wyższym odsetkiem limfocytów naciekających, choć malejącym od typu B1 do B3. Typy B grasiczaków wykazują najwyższą (około 50%) koincydencję z powszechnie znanym zespołem paraneoplastycznym — *miasthenia gravis* [1, 2]. Od dawna podejrzewano, że grasiczakom towarzyszą, choć znacznie rzadziej, różne zaburzenia o podłożu innym niż typowo humoralne. Dopiero w XXI wieku powiązano je bezpośrednio z tym nowotworem i nazwano TAMA. TAMA to wielonarządowy autoimmunologiczny zespół paraneoplastyczny, który w istotny sposób może skomplikować naturalny przebieg grasiczaka, obejmując swoim na ogół gwałtownym przebiegiem skórę, wątrobę, czy przewód pokarmowy, ale także inne narządy (np. tarczycę), a klinicznie objawia się najczęściej różnego rodzaju, często rozlanymi, obejmującymi znaczne obszary zmianami skórnymi, biegunką i podwyższeniem prób wątrobowych. Przebieg TAMA może być naprawdę dramatyczny, a z uwagi na pewną analogię kliniczną i patologiczną do GVHD (*graft-versus-host disease*), przez wiele lat opisywano go jako zespół podobny do choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*GVHD-like syndrom*), obserwowanej u pacjentów poddanych przeszczepieniu allogenicznemu. Wystąpienie TAMA nie wyklucza współistnienia *miasthenia gravis*, najczęściej o ciężkim przebiegu. Rokowanie w chwili rozpoznania TAMA jest złe. Śmiertelność z różnych przyczyn (infekcje, niewydolność narządowa, powikłania autoimmunologiczne, immunosupresja, powikłania leczenia) sięga 50% [3–5]. Pewną wątpliwość budzi tytuł pracy, bo zespół TAMA jest procesem z autoimmunizacji związanym z grasiczakiem i jest uważany za zespół paraneoplastyczny.

Praca zasługuje na uwagę, bo miarą jakości ośrodka onkologicznego jest m.in. to, czy i jak często rozpoznaje (lub przynajmniej podejrzewa) choroby rzadkie. Dotyczy to zarówno diagnostyki różnicowej na etapie podejrzenia choroby nowotworowej, ale także rozpoznawania rzadkich typów nowotworów, zespołów paraneoplastycznych (jak w omawianym przypadku), czy rzadkich powikłań związanych z systemowym leczeniem nowotworów (np. DRESS, PRES itp.).

Piśmiennictwo

1. Marx A, Strobel P, Badve SS et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: 596–611.
2. Girard N, Ruffini E, Marx A et al. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(suppl 5): v40–v55.
3. Shiba K, Fujita Y, Miyazawa H et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity: two cases and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017; 31: e324–e326.
4. Hung CT, Tsai TF, Chen JS et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity. *BMJ Case Rep.* 2019; 12: e229163.
5. Slavik T, Potgieter FM, Brittain D. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity with exclusive gastrointestinal tract involvement: case report and a review of the literature. *Virchows Arch.* 2018; 473: 121–125.

04

Choroba IgG4-zależna — postać węzłowa

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 IgG4 zależna to rzadka jednostka chorobowa po raz pierwszy opisana w 2003 roku. Charakteryzuje się nadmiernym pobudzeniem limfocytów T i B z towarzyszącą hiper-IgG4 gammaglobulinemią. Zdecydowanie częściej występuje u mężczyzn, głównie po 65 rż. Choroba ma przewlekły i nawrotowy charakter związany z postępującym włóknieniem różnych tkanek oraz narządów. Patogeneza nie jest do końca poznana. Pod uwagę bierze się udział limfocytów T CD 4+ (Th) i produkowanych przez nie cytokin prozapalnych — głównie Interleukiny 4 i 10 oraz transformującego czynnika wzrostu Beta-TGF-B. Cytokiny te powodują nasiloną reakcję alergiczną (eozynofilia, wzrost stężenia IgE oraz IgG) prowadzącą do sukcesywnego włóknienia narządów. Diagnostyka różnicowa obejmuje między innymi: choroby infekcyjne, rozrostowe oraz chorobę Castelmanna.

Prezentujemy przypadek 68-letniego chorego diagnozowanego w Klinice Diagnostyki Onkologicznej w 2018 roku z powodu łagodnej niedokrwiistości, odchył w proteinogramie oraz limfadenopatii szyjnej. W ramach diagnostyki obrazowej wykonano u pacjenta badanie tomografii jamy szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy, w którym uwidoczniono powiększone węzły chłonne podżuchwowe prawie do 3 cm oraz niespecyficzne drobno-guzkowe zmiany w mięszu płucnym. Obraz radiologiczny niejednoznaczny — do dalszej diagnostyki. Wykluczono tło wirusowe zmian (WZW typu B i C oraz HIV), markery nowotworowe w kontrolnych oznaczeniach były ujemne. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom IgG, beta-2 mikroglobuliny oraz odchylenia w morfologii- niedokrwiistość w stopniu G1, zwiększony odsetek eozynofili oraz monocytów. W badaniu laryngologicznym nie uwidoczniono również zmian podejrzanych. Na podstawie pobranego materiału z powiększonego w. chłonnego ocenionego w badaniu cytometrii przepływowej nie udało się postawić jednoznacznego rozpoznania — z uwagi na brak ciałek apoptotycznych nie można było postawić rozpoznania zmian o charakterze odczynowym. Ostatecznie pacjenta zakwalifikowano do chirurgicznego usunięcia powiększonych w. chłonnych podżuchwowych prawych. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano postać węzłową choroby IgG4 zależnej. Pacjenta pozostawiono w ścisłej obserwacji, do chwili obecnej bez dolegliwości, w badaniach laboratoryjnych stwierdzono normalizację parametrów morfologicznych, w kontrolnej TK bez podejrzanych zmian węzłowych.

W 2012 roku opracowano kryteria diagnostyczne dla IgG4-RD. Złotym standardem diagnostycznym pozostaje badanie histopatologiczne reprezentatywnego wycinka zajętego narządu, które samodzielnie nie może jednak stanowić podstawy do pewnego rozpoznania choroby. W zależności od postaci klinicznej pacjenci wymagają zróżnicowanych decyzji terapeutycznych. Dotychczas w literaturze opisano zajęcie około 40 różnych lokalizacji. Długotrwały, początkowo bezobjawowy przebieg, zajęcie wielu narządów powodują istotne trudności we wczesnym rozpoznaniu choroby. Brak leczenia może prowadzić do powolnego włóknienia i nieodwracalnego uszkodzenia zajętych narządów. W leczeniu stosuje się głównie leki immunosupresyjne: GKS azatriopryna, metotreksat, cyklofosfamid. Im wyższy poziom IgG4 w surowicy, tym lepsza odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami. W przypadkach postaci opornej i nawrotowej wykazano również skuteczność terapii rituximabem oraz chirurgicznego usuwania zmian. Odpowiedź na leczenie może być monitorowana przy użyciu cytometrii przepływowej i pomiarze odsetka krążących plazmablastów. Rokowanie jest niepewne i zależy bezpośrednio od stopnia zajęcia narządów i odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne.

Komentarz Eksperta

Paweł Różanowski

Oddział Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii z Ośrodkiem Dziennym Terapii Onkologicznej, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii Szpitala Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Olsztynie, Olsztyn, Polska

Choroba IgG4-zależna (IgG4-RD, *IgG4-related disease*) to stosunkowo rzadka (ok. 0,3 do 1,3/100 tys.) i „młoda” choroba w medycynie, choć obserwowana i opisywana od dawna. Kryteria diagnostyczne i ujednoliconą nomenklaturę opracowano dopiero podczas międzynarodowego sympozjum poświęconego IgG4-RD, które opublikowano i uznano za obowiązujące w 2012 roku [1, 2]. Pierwszą próbę powiązania zwiększonego stężenia IgG4 w surowicy ze zmianami włókniejącymi w trzustce podjął japoński naukowiec Hideaki Hamano w 2001 roku [3], a nie jak podają autorzy doniesienia w 2003 roku. Stworzenie jednolitych kryteriów rozpoznania IgG4-RD wymusiła obserwacja, iż wiele swoistych narządowo jednostek chorobowych ma wspólne podłoże — wzrost IgG4 i włóknienie zajętych narządów, a objawy związane są z upośledzeniem funkcji zajętego organu. Jest niemal pewne, że to nie wzrost IgG4 jest czynnikiem wywołującym chorobę, jedynie jej markerem, a u podłoża IgG4-RD leży zaburzenie funkcji/liczby limfocytów Th2 oraz Treg. Opisano także tło genetyczne, alergiczne, związane z procesami autoimmunizacji, a także zaburzeniami mikrobiomu, w tym zjawiskiem mimikry molekularnej (np. z *H. pylori*) [4, 5].

W pewnym uproszczeniu tzw. pewne (*definite, certain*) rozpoznanie IgG4-RD możliwe jest tylko po stwierdzeniu wszystkich trzech kryteriów rozpoznania choroby: 1) objawów rozlanego lub guzkowego zajęcia/powiększenia narządu/narządów i/lub nieprawidłowej jego/ich funkcji, 2) podwyższonego stężenia IgG4 w surowicy oraz 3) charakterystycznych zmian w badaniu histopatologicznym. Rozpoznanie IgG4-RD prawdopodobne (*probable*) lub możliwe (*possible*), można postawić tylko, gdy obserwujemy odpowiednią kombinację dwóch z trzech wymienionych kryteriów, odpowiednio 1 + 3 lub 1 + 2. Kryteria te nie są jednak doskonałe i dla wybranych lokalizacji narządowych opracowano osobne kryteria diagnostyczne. Ponadto należy pamiętać, że co 3–5 pacjent z IgG4-RD nie ma podwyższonego poziomu IgG4, dlatego określenie IgG4-RD budzi wiele kontrowersji wśród naukowców zajmujących się tą jednostką chorobową. Istnieje także wiele stanów chorobowych przebiegających z podwyższonym stężeniem IgG4 (przewlekłe stany zapalne, nowotwory, choroby z autoimmunizacji czy zapalenia naczyń), które nie należą do IgG4-RD [1, 2, 4, 5].

Autorzy postawili rozpoznanie izolowanej węzłowej postaci IgG4-RD, która m.in. z powodu braku dwóch z trzech najczęstszych zmian w obrazie histopatologicznym jest, podobnie jak postać choroby przebiegająca z zajęciem szpiku, najtrudniejsza w diagnostyce. Wymaga wiele doświadczenia i uwagi, zanim zostanie postawione ostateczne rozpoznanie. Forma abstraktu, która pozwala na przedstawienie tylko wybranych danych klinicznych, nie pozwala na ocenę, czy zostało postawione prawidłowo, jednak dobrze, że przypadek IgG4-RD jest prezentowany onkologom. Miarą jakości ośrodka onkologicznego jest m.in. to, czy i jak często rozpoznaje (lub przynajmniej podejrzewa) choroby rzadkie. Dotyczy to zarówno diagnostyki różnicowej na etapie podejrzenia choroby nowotworowej (jak w omawianym przypadku), ale także rozpoznawania rzadkich typów nowotworów, zespołów paraneoplastycznych czy rzadkich powikłań związanych z systemowym leczeniem nowotworów (np. DRESS, PRES itp.).

Piśmiennictwo

1. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(10): 3061–3067.
2. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012; 25: 1181–1192.
3. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 732–738.
4. Weindorf SC, Frederiksen JK. IgG4-Related Disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141: 1476–1483.
5. Sarantopoulou A, Sarantopoulos A, Farmaki E. IgG4 related disease: Current perspectives. *Immunol Case Rep.* 2018; 2(1): 3–6.

05

Odpowiedź na immunoterapię u chorego na mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich (ASPS) w stadium rozsiewu

Anna Mariuk-Jarema¹, Paweł Rogala¹, Anna Klimczak¹, Hanna Koseła-Paterczyk¹, Michał Wągrodzki², Beata Maksymiuk³, Piotr Rutkowski¹

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

²Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

³Zakład Patomorfologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Polska

Wstęp: Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ASPS, *alveolar soft part sarcoma*) stanowi rzadki typ mięsaka o charakterystycznym przebiegu klinicznym i zaburzeniach molekularnych prowadzących, m.in. do modulacji genów *MET* i *VEGF*. W związku z opornością na klasyczną chemioterapię trwają obecnie badania nad zastosowaniem immunoterapii w tym nowotworze.

Opis przypadku: W listopadzie 2015 roku u 27-letniego mężczyzny rozpoznano mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich. Dodatkowe badania obrazowe wykazały także zmiany przerzutowe w płucach. Chory rozpoczął leczenie sunitynibem w dawce 37,5 mg/dobę. Po 4 miesiącach terapii w badaniu TK uwidoczono regresję ogniska pierwotnego oraz stabilizację zmian w płucach. Pacjenta poddano zabiegowi resekcji guza uda z radioterapią przedoperacyjną. Odstąpiono jednak od planowanej wcześniej metastazektomii przerzutów do płuc. Chory powrócił do leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych.

Po kolejnych 12 miesiącach terapii sunitynibem badanie TK głowy uwidocznilo przerzut w płacie czołowym prawym. Pacjent został poddany radioterapii stereotaktycznej na obszar zmiany. Leczenie sunitynibem zakończono po kolejnych 5 miesiącach z powodu progresji zmian w płucach.

We wrześniu 2017 roku pacjent rozpoczął leczenie niwolumabem. Chory samodzielnie finansował lek. Tolerancja leczenia była dobra. Nie obserwowano toksyczności. W lutym 2018 roku wysunięto podejrzenie progresji w obrębie wcześniej napromienianej zmiany w OUN. Z racji nasilających się objawów neurologicznych zdecydowano o wykonaniu kraniotomii czołowej prawostronnej. W materiale histopatologicznym nie stwierdzono jednak utkania nowotworowego.

Z uwagi na długotrwałą stabilizację choroby w obrębie płuc, pacjenta ponownie konsultowano torakochirurgicznie. Po roku leczenia niwolumabem chory przeżył resekcję zmian wtórnych w płucach. W badaniach histopatologicznych nie uwidoczono zmian o charakterze nowotworowym a jedynie zmiany wsteczne po leczeniu. Potwierdzono tym samym całkowitą odpowiedź histopatologiczną na leczenie. Chory zakończył immunoterapię w październiku 2018 roku. W aktualnych badaniach obrazowych (maj 2019 r.) brak jest cech aktywnej choroby nowotworowej.

Omówienie: Podstawę leczenia mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich stanowi radykalna chirurgiczna resekcja ogniska pierwotnego oraz ewentualnych przerzutów. Standardowe chemioterapeutyki nie wykazują skuteczności w tym rozpoznaniu. Ważne miejsce w leczeniu zaawansowanych przypadków zajmują leki celowane molekularnie, takie jak inhibitory kinaz tyrozynowych (na przykład sunitynib). Podobnie jak w innych nowotworach, również u chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego podejmowane są próby oceny skuteczności immunoterapii. Dużym sukcesem okazało się badanie II fazy z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci (PD-L1) — atezolizumabem, przedstawione w trakcie kongresu *Connective Tissue Oncology Society* (CTOS 2018). Do badania włączono 22 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego, przerzutowego mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich. Większość badanych otrzymywała wcześniej inne terapie. U 9 chorych stwierdzono odpowiedź częściową według kryteriów RECIST, u 9 stabilizację choroby, u 1 progresję, u pozostałych 3 leczonych było zbyt wcześnie na przeprowadzenie oceny. Przedstawiony przypadek chorego jest kolejnym dowodem na skuteczność leczenia immunoterapią w mięsaku pęcherzykowym tkanek miękkich, tym razem z zastosowaniem przeciwciała anti-PD-1 — niwolumabu, Wiele wskazuje, że leczenie to w przyszłości będzie stałym elementem terapii chorych z tym rzadkim podtypem mięsaków tkanek miękkich.

Komentarz Eksperta

Paweł Różanowski

Oddział Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii z Ośrodkiem Dziennym Terapii Onkologicznej, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii Szpitala Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Olsztynie, Olsztyn, Polska

Opisany przypadek jest niezwykle ciekawy, z co najmniej dwóch powodów. Po pierwsze, jak wskazują autorzy, skuteczność dotychczasowych metod leczenia ASPS jest ograniczona i każda nowa terapia, która wpływa na zwiększanie odsetka odpowiedzi (zwłaszcza tych całkowitych), a najlepiej poprawę przeżyć całkowitych, jest godna uwagi i dalszych badań. Oba zalecane dziś leki w terapii ASPS (mięśnaka bez mutacji „driverowych”) — sunitynib i cediranib, poprawiają odsetki odpowiedzi, ale są one dalekie od osiągniętego w omawianym przypadku [1, 2]. Uzyskany przez autorów efekt leczenia nivolumabem, zakładając (co trudno ocenić opierając się wyłącznie na treści abstraktu, z oczywistych względów nie może zawierać wszystkich danych klinicznych), że pacjent faktycznie miał przerzut do mózgu (a jest to wysoce prawdopodobne, bo ASPS, podobnie jak *clear cell sarcoma*, czy *angiosarcoma*, cechują się wysokim wśród mięsaków odsetkiem przerzutów do tego narządu) oraz do płuc (co w przypadku mięsaków jest oczywiste i nie wymaga komentarza), jest spektakularny, wręcz nieprawdopodobny i sugeruje konieczność dalszych badań.

Po drugie, co wydaje się równie interesujące, przedstawiony przypadek jest kolejnym głosem na rzecz nieprzecenia wartości badań obrazowych w ocenie odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza w przypadku immunoterapii. W przynajmniej dwóch nowotworach (czerniak i rak płuca) w badaniach prospektywnych i randomizowanych wykazano istotny poziom niedoszacowania odpowiedzi klinicznych (w badaniach obrazowych wg kryteriów RECIST) w porównaniu z odsetkiem uzyskanych odpowiedzi patologicznych (które oceniono dzięki przeprowadzonym zabiegom operacyjnym) [3, 4]. Potwierdza te obserwacje także prezentacja autorów. Właściwa ocena odpowiedzi na leczenie systemowe, a w szczególności na immunoterapię, stanowi dziś ogromne wyzwanie dla świata medycyny. Jest to szczególnie istotne w przypadku tych odpowiedzi, które w praktyce klinicznej sprawiają największą trudność (pseudoprogresja, hiperprogresja, odpowiedź zdysocjowana/niejednorodna), lub wpływają na decyzje dotyczące czasu trwania i/lub zakończenia leczenia (odpowiedzi długotrwałe) [5, 6]. Przedstawiony przypadek, jest też kolejnym argumentem na rzecz kontynuowania immunoterapii do czasu faktycznego potwierdzenia progresji, choć należy pamiętać o indywidualnym podejściu do każdego przypadku i nieprzeszacowywaniu częstości zjawiska pseudoprogresji.

Piśmiennictwo

1. Casali PG, Abecassis N, Bauer S et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; suppl 0: iv1–iv17.
2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
3. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med.* 2018; 24: 1655–1661.
4. Forde PM, Chaff JE, Smith KN et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1976–1986.
5. Smoragiewicz M, Bogaerts J, Calvo E et al. Design and conduct of early clinical studies of immunotherapy agent combinations: recommendations from the task force on Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies. *Ann Oncol.* 2018; 29: 2175–2182.
6. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol* 2019; 30: 385–396.

06

Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy związany z implantem piersi prawej

Róża Poźniak-Balicka, Dawid Murawa

Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze, Polska
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski, Polska

Wstęp: Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy związany z implantami piersi jest opisywany od 2011. Dotychczas na świecie opisano około 200 przypadków. Pod względem histopatologicznym i molekularnym nie różni się on od klasycznego anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego piersi bez ekspresji kinazy ALK. Ma on jednak inny przebieg kliniczny i rokowanie. W omawianym przypadku pięcioletnie przeżycia obserwujemy u około 92%, natomiast w postaci klasycznej tylko u 20–50% chorych.

Choroba nie jest związana ani z implantami konkretnego producenta, ani rodzajem wypełnienia implantu. Jednak ponad 93% przypadków stwierdzono u osób z implantami o powierzchni teksturowanej. Jako czynniki mające wpływ na ryzyko wystąpienia choroby wymienia się: wysoce teksturowany implant, przewlekłe bakteryjne zapalenie, genetyczne predyspozycje, czas. Najbardziej charakterystycznym objawem BIA-ALCL jest obrzęk piersi, guzki i płyn wokół implantu lub pod pachą. Choroba może się rozwijać przez kilka lat, średnio osiem.

Opis przypadku: 60-letnia pacjentka przeżyła w wieku 45 lat obustronną mastektomię z powodu mastopatii torbielowato-włóknistej oraz częstych nowotworów piersi w rodzinie. W 2004 roku w te miejsca wszczepiono implanty teksturowane. Z powodu pęknięcia lewej protezy w 2007 wymieniono obydwie na nowe. Kiedy w 2018 pacjentka zauważyła narastający obrzęk prawej piersi i zbieranie się płynu w torebce implantu, zgłosiła się do chirurga operującego. We wrześniu 2018 dokonano usunięcia obu implantów, podczas zabiegu dokładnie usunięto torebkę po stronie prawej i w miejsce usuniętych wszczepiono kolejne implanty typu PolyTech, w których mikropoliuretanowa powierzchnia minimalizuje ryzyko wystąpienia kontraktury kapsułkowej.

W badaniu histopatologicznym opisano: *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma*, immunofenotyp: CD30+, ALK–, CD68, PGM–, CKAE1/AE3–, Ki 67 w 90% jąder komórkowych.

Pacjentka w bardzo dobrym stanie ogólnym, została poddana badaniom hematologicznym, włącznie z trepanobiopsją szpiku, w których nie stwierdzono odchyłań od normy. W badaniu PET-CT 18F-FDG (13.12.2018) opisano w otoczeniu implantów obszary nieco zwiększonej aktywności 18F-FDG po stronie prawej (SUV max. = 1,9), po stronie lewej (SUV max. = 2,3), ponadto w lewym dole pachowym węzeł chłonny 12 × 7 × 8 mm (SUV max. = 2,0).

W takim przypadku rekomendowane jest usunięcie implantów, jako metoda leczenia.

Pacjentka nie zdecydowała się na takie rozwiązanie, pobrano jedynie podejrzany w PET-CT węzeł do badania HP — wypreparowano 5 odczynowych węzłów chłonnych z cechami zaniku tłuszczowego, histocytozy zatokowej i pojedynczymi komórkami wielojądrami typu „wokół ciała obcego”. Brak jednoznacznych cech rozrostu atypowego. Odczyny immunohistochemiczne: CD20(+++), w grudek chłonnych, bcl2(+) w komórkach płaszcza. Ki67(+) 70% w grudek chłonzobacznych wtórnych. Obraz mikroskopowy i profil immunohistochemiczny nie upoważniają do rozpoznania chłoniaka.

Po 4 miesiącach wykonano kontrolne badanie PET-CT, którego wynik był porównywalny do poprzedniego. Pacjentka pozostaje w obserwacji.

Omówienie: Zważywszy na coraz częstsze stosowanie wszczepiania implantów piersi zarówno u kobiet leczonych z powodu nowotworów piersi, jak i z innych przesłanek, należy pamiętać o ryzyku występowania anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego związanego z implantem. Nie powinno to ograniczać stosowania tego rodzaju zabiegów, natomiast na pewno wymaga to poinformowania pacjentki o możliwości zaistnienia takiego powikłania i uzyskania od nie świadomej zgody na tego typu operację.

Komentarz Eksperta

Wiesław Bal

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

Wtórne nowotwory nie są niczym niezwykłym. Występują zwykle po przeprowadzonej wcześniej radio- lub/i chemioterapii. Jednak związek z implantami w piersi to coś zupełnie nowego. Choć ryzyko choroby jest małe (szacunki wahają się od 1:1000 do 1:30000), a na świecie potwierdzono jedynie kilkaset przypadków zachorowań, to rozpoznanie chłoniaka anaplastycznego BIA-ALCL brzmi groźnie. Choroba rozwija się bardzo rzadko, najczęściej u kobiet z implantami teksturowymi jako wynik przewlekłego stanu zapalnego wywołanego szczególnie powierzchnią implantu. Rokowanie jest dość dobre ale leczenie może wiązać się z koniecznością usunięcia piersi i implantu. Wyniki doniesień naukowych nie pozostały bez echa na świecie. Zarówno w USA, jak i w Europie (w tym również w niektórych ośrodkach chirurgicznych w Polsce) zrezygnowano z zakładania protez o podwyższonym ryzyku zachorowania na BIA-ALCL. Jednym z najważniejszych wniosków, jakie można wyciągnąć na podstawie prezentowanej pracy to zwrócenie uwagi lekarzom i pacjentkom, że zaczerwienienie i wysięk w okolicy implantu piersi mogą być czymś więcej niż tylko (nie)swoistym stanem zapalnym.

07

Indukowany napromienianiem mięsak naczyński — *angiosarcoma* gruczołu piersiowego u 63-letniej kobiety leczonej radioterapią w przebiegu raka piersi

Beata Iwanowska-Chomiak¹, Róża Poźniak-Balicka^{1,2}, Sylwia Magalas³

¹Zakład Radioterapii Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze, Polska

²Uniwersytet Zielonogórski Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Zielona Góra, Polska

³Zakład Patomorfologii Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze, Polska

W związku z postępowaniem leczenia i wydłużeniem przeżyć pacjentów obserwujemy pojawienie się wtórnych nowotworów indukowanych napromienianiem. Jednym z nich jest mięsak tkanek miękkich o agresywnym przebiegu, wywodzący się z naczyń krwionośnych — *angiosarcoma*. Stanowi on 1% wszystkich mięsaków. Może występować w każdym narządzie, w obrębie mięśni i skóry kończyn, skóry głowy, krezce, wątrobie, śledzionie, sercu oraz w gruczole piersiowym. W różnicowaniu pomiędzy pierwotnym a wtórnym *angiosarcoma* gruczołu piersiowego określone są następujące kryteria: mięsak wtórny — wzrost w obrębie naświetlanego pola lub obrzęku limfatycznego powstałego po radioterapii, średni czas wystąpienia choroby to 5–10 lat po radioterapii, wiek chorej przypada na 6–8 dekadę życia, guz zwykle znajduje się w skórze. Mięsaaki pierwotne gruczołu piersiowego częściej rosną w tkance podskórnej, wiek chorych to 2–4. dekada życia. Częstość występowania pierwotnego *angiosarcoma* gruczołu piersiowego szacuje się na 1 na 17–20 tysięcy chorych. Częstość występowania indukowanego radioterapią mięsaka naczyńskiego określa się na 0,05% do 0,3%, 9 przypadków na 18 tysięcy pacjentek opisano w badaniu populacyjnym francuskim.

Chora w stanie ogólnym dobrym PS WHO–0 z wywiadem raka piersi lewej po leczeniu oszczędzającym piersi i radioterapii przed 10-ciu laty, zgłosiła się 07.06.2016 do onkologa, pół roku od poprzedniej wizyty. Powodem było pojawienie się fioletowo-bordowych guzków w skórze piersi lewej. Mammografia z dnia 08.12.2015; BIRADS 2.

Zaawansowanie nowotworu piersi określono jako pT1bN0R0, rak przewodowy inwazyjny BR11 z komponentą przedinwazyjną. W badaniu genetycznym nie stwierdzono mutacji BRCA1, NOD2, P16. U pacjentki zastosowano radioterapię uzupełniającą 50 Gy w 25 frakcjach na obszar piersi lewej, następnie podwyższono dawkę na łóżę po guzie elektronami do 12,5 Gy w 5 frakcjach po 2,5 Gy. Po zakończonym leczeniu wdrożono hormonoterapię Tamoxifen. Z powodu nietolerancji, leczenie zakończono po 6 miesiącach.

W badaniu przedmiotowym w czerwcu 2016 lekarz stwierdził w obrębie skóry piersi lewej fioletowo-bordowe, wypukłe guzki, największy o średnicy 1,5 cm. Wykonano biopsję cienkoigłową zmian, uzyskano wynik — elementy morfotyczne krwi. Chorą skierowano do usunięcia zmian skórnych, wynik histopatologiczny pooperacyjny to *angiosarcoma* CD31(+), CD34(+), CK(-), wysoki indeks proliferacji. W badaniu mammografii po operacji nie stwierdzono zmian patologicznych, zaś w USG w łożu pooperacyjnej uwidoczniło ogniska podejrzane o charakter nowotworowy. Zdecydowano o skierowaniu chorej do mastektomii. W preparacie pooperacyjnym nie znaleziono ognisk mięsaka. Chora jest w obserwacji onkologicznej. Nie stwierdza się nawrotu ani rozsiewu choroby.

Radioterapia w leczeniu raka piersi zwiększa ryzyko zachorowania na *angiosarcoma*, wynosi ono 26,2 u pacjentek napromienianych w porównaniu z nienapromienianymi. Przeżycia 5-cio letnie chorych na wtórny mięsaka gruczołu piersiowego wynoszą od 27% do 48%. Czynniki rokownicze to wielkość guza, szerokość wolnych marginesów chirurgicznych. Zaleca się usunięcie całej napromienionej tkanki. Konieczne jest systematyczne kontrolowanie pacjentek napromienianych w przebiegu raka piersi. Wczesne rozpoznanie wtórnego, indukowanego radioterapią nowotworu zapewnia chorym szansę na długoletnie przeżycie.

Komentarz Eksperta

Wiesław Bal

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

Wtórne nowotwory po leczeniu onkologicznym (radioterapii lub chemioterapii) są wpisane w ryzyko takiego postępowania. W prezentowanym przypadku czynnikiem sprawczym wystąpienia wtórnego mięsaka piersi było zapewne leczenie promieniami przeprowadzone wiele lat wcześniej. Dlaczego u tej kobiety, a u tysięcy innych nie? Nie wiadomo. Jak wynika z omawianej pracy, wieloletnia obserwacja chorych na raka piersi po leczeniu jest ważna nie tylko z powodu ryzyka nawrotu choroby ale również z powodu możliwości wystąpienia odległych powikłań po leczeniu. Dawniej uważano (nie bez racji), że wystąpienie wtórnego nowotworu to nieodłączne ryzyko związane koniecznością agresywnego leczenia, które daje szansę na długie przeżycie bez nawrotu choroby. Taka postawa wynikała z dużego zaawansowania nowotworów w czasach minionych i niskiego odsetka przeżyć wieloletnich. A obecnie? Mimo rozpoznania raka piersi w zmianach o średnicy 1–2 cm, po leczeniu oszczędzającym prawie każdej chorej zalecamy radioterapię pooperacyjną. Czy tym samym nie podnosimy ryzyka wtórnych nowotworów popromiennych? Zwłaszcza, że na raka piersi zapadają coraz młodsze kobiety, u których spodziewamy się wysokiego odsetka wieloletnich przeżyć. Choć wystąpienie wtórnego mięsaka należy do rzadkości, przedstawiony przez Autorów opis leczenia chorej wskazuje na wielką wartość diagnostyki różnicowej i przypomina ponownie, że nie każdy guzek (w skórze) piersi to nawrót choroby.

08

Tandemowa autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych w zaawansowanym nowotworze zarodkowym jądra

Maria Cioch^{1,2}, Wojciech Legieć¹, Adam Walter-Croneck¹, Bożena Budny², Elżbieta Starosławska²

¹Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, Lublin, Polska

Wstęp: Nowotwory zarodkowe jądra (nasieniaki i nienasieniaki) należą do najczęstszych typów nowotworów u młodych mężczyzn w wieku od 15 do 40 lat. Są one wysoce chemiowrażliwe i dzięki wprowadzeniu do terapii cisplatyny oraz jej pochodnych u większości chorych można uzyskać długotrwałe przeżycie i wyleczenie, nawet w postaciach rozsianych. Ocenia się jednak, że u ok. 20–30% pacjentów występuje pierwotna lub wtórna oporność na klasyczną chemioterapię. Szansę na wydłużenie przeżycia daje autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych (AHSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Ostatnio pojawiły się doniesienia o możliwości zwiększenia efektywności transplantacji poprzez wykonanie zaplanowanej tandemowej (TT, *Tandem transplantation*), a nawet potrójnej AHSCT [Riaz B, Bone Marrow Transpl 2018]. Aktualne zalecenia NCCN v.1.2019 uwzględniają 2 warianty — z TT i potrójną AHSCT. Przedstawiamy pacjenta z rozsianym nowotworem jądra, z opornością na standardową chemioterapię, u którego z dobrym efektem wykonano tandemową AHSCT.

Opis przypadku: U 28-letniego chorego w 2016 r. w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej rozpoznano nowotwór zarodkowy jądra (nienasieniak) w stadium rozsianym, z przerzutami do węzłów chłonnych i wątroby. Po wykonaniu prawostronnej orchidektomii w leczeniu zastosowano 4 kuracje BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna) i następnie, wobec stwierdzenia oporności na leczenie 2 kuracje TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatyna). Z uwagi na dalsze utrzymywanie się zmian przerzutowych oraz podwyższonego stężenia markerów nowotworowych (AFP, hCG) zakwalifikowano chorego do AHSCT, z intencją wykonania 2 zabiegów. Procedura transplantacyjna przeprowadzona została w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie. W mobilizacji komórek krwiotwórczych zastosowano średnie dawki cytarabiny. W styczniu oraz maju 2018 r. wykonano AHSCT, stosując w kondycjonowaniu schemat CE (karboplatyna 700 mg/m² i etopozyd 750 mg/m² przez 3 kolejne dni). Z uwagi na słabą efektywność mobilizacji przeszczepiono choremu preparaty z suboptymalną liczbą komórek CD34+ (2 × po 1,73 × 10⁶/kg), co przełożyło się na opóźnienie odnowy funkcji szpiku (ANC > 0,5 G/L — 20 doba, PLT > 20 G/L — 32 doba po AHSCT). W przebiegu potransplantacyjnym obserwowano poważne powikłania pod postacią uszkodzenia funkcji wątroby, nerek oraz neutropenicznego zapalenia jelita grubego, z masywną biegunką i krwawieniem z przewodu

pokarmowego. Leczenie, polegające na stosowaniu czynników wzrostu granulocytów, szerokospektralnej, a następnie celowanej antybiotykoterapii, żywienia parenteralnego, wielokrotnego przetaczania preparatów krwiopochodnych pozwoliło na opanowanie działań niepożądanych. Ocena 100 dni i 1 rok po 2. AHSCT wykazała całkowitą odpowiedź metaboliczną, z normalizacją stężenia markerów nowotworowych.

Omówienie: AHSCT u chorych z opornym na standardową chemioterapię, rozsiałym nowotworem zarodkowymi jądra daje szansę na uzyskanie trwałej odpowiedzi. Prawdopodobieństwo powodzenia leczenia zwiększa transplantacja o charakterze tandemowym. Ten sposób postępowania łączy się z wyższym ryzykiem zgonu (ok. 4–5%), związanego z procedurą przeszczepową. W celu ograniczenia ryzyka konieczne jest przygotowanie dobrego preparatu przeszczepowego, co może być trudne, zwłaszcza u chorych, którzy otrzymali wiele linii leczenia. Duże nadzieje na zwiększenie efektywności mobilizacji komórek krwiotwórczych stwarza możliwość zastosowania pteryksaforu, który obecnie dostępny jest tylko u chorych na chłoniaki i szpiczaka plazmocytozowego. Poprawa bezpieczeństwa procedury przeszczepowej pozwoli przesunąć AHSCT nawet do pierwszej linii leczenia. Skuteczność i bezpieczeństwo takiej strategii oceniające się obecnie badanie kliniczne TIGER [Oncol Res Treat 2016].

Komentarz Eksperta

Tomasz Kubiowski

Oddział Onkologii, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin, Polska

Autologiczna transplantacja komórek hematopoetycznych polega na podaniu pacjentowi pobranych od niego samego w okresie remisji choroby, komórek krwiotwórczych celem rekonstrukcji szpiku kostnego uszkodzonego w wyniku zastosowania chemioterapii wysokodawkowej w kolejnych etapach leczenia. Ta forma postępowania terapeutycznego rozważana może być między innymi w przypadku chorych z rozpoznaniem opornym na leczenie guzem zarodkowym jądra lub pacjentów doświadczających nawrotu choroby po jej pierwotnym leczeniu. Analiza piśmiennictwa nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie wyższości chemioterapii wysokodawkowej z następową transplantacją komórek krwiotwórczych w stosunku do leczenia standardowego. Stąd też aktualne zalecenia NCCN stawiają na równi obie formy leczenia. W chwili obecnej brak jest również czynników predykcyjnych pozwalających na wyodrębnienie chorych mogących odnieść największe korzyści z wykonania procedury transplantacyjnej. Właściwe porównanie wyników opublikowanych prac utrudnione jest dodatkowo brakiem spójności stosowanych schematów chemioterapii wysokodawkowej oraz kryteriów kwalifikowania chorych do transplantacji autologicznej w poszczególnych badaniach klinicznych. Autorzy wielu prac i zaleceń międzynarodowych podkreślają jednak zgodnie, że zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej z następową transplantacją komórek krwiotwórczych powinno być rozważane na wczesnych etapach leczenia nawrotu lub przełamania oporności na dotychczasową terapię (II linia). Rozważanie i wdrażanie procedur transplantacyjnych na dalszych etapach leczenia (linia III i kolejne) wiąże się z istotnym zmniejszeniem skuteczności terapeutycznej.

09

Rak gruczołowo-torbielowaty płuca

Aleksandra Piórek, Dariusz Kowalski, Adam Płużański, Maciej Krzakowski

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

Wprowadzenie: Rak gruczołowo-torbielowaty (ACC, *adenoid cystic carcinoma*) jest nowotworem małych gruczołów ślinowych i najczęściej występuje w narządach regionu głowy i szyi. W drogach oddechowych zwykle rozwija się w tchawicy. Przypadki raka gruczołowo-torbielowatego stanowią zaledwie 0,09–0,2% wszystkich nowotworów płuca. Zwykle nowotwór ten rozwija się powoli, czasem jednak obserwuje się zmiany o agresywnym przebiegu z miejscową inwazją i w niektórych przypadkach z przerzutami do węzłów chłonnych oraz przerzutami drogą naczyń krwionośnych.

Opis przypadku: W lipcu 2016 roku do Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie zgłosił się 56-letni mężczyzna z rozpoznaniem raka gruczołowo-torbielowatego płuca lewego o wyjściowym stopniu klinicznego zaawansowania choroby cT3N2M0. Poprzednio — w innym ośrodku — 6 cykli chemioterapii według schematu PN (cisplatyna i winorelbina), które zakończono w maju 2016 roku. Przy przyjęciu chory był w dobrym stanie ogólnym (WHO–1), zgłaszał duszność o miernym nasileniu oraz od około 2 tygodni występowanie krwiopłucia. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono klinicznie istotnych odchyleń. W badaniu przedmiotowym nad polami płucnymi stwierdzono stłumienie odgłosu opukowego po stronie lewej i osłabienie szmeru oddechowego po tej stronie. W badaniu komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej uwidoczniono całkowitą niedodmę płuca lewego z amputacją oskrzela głównego lewego oraz obecność pakietu węzłów chłonnych pod rozwidleniem tchawicy o wymiarach około 30 × 17 mm, zmian w płucu prawym oraz w nerce lewej — podejrzane o charakter przerzutowy. Chory został zakwalifikowany do paliatywnej brachyterapii, którą zakończył w sierpniu 2016 roku (napromienianie dooskrzelowe Ir 192 HDR — podano łączną dawkę 20 Gy w 4 frakcjach w odstępach tygodniowych). Po 15 miesiącach stwierdzono cechy progresji choroby i chory otrzymał 4 cykle chemioterapii według schematu karboplatyna z paklitakselem. Uzyskano stabilizację choroby. W grudniu 2018 roku w badaniu KT zaobserwowano nową zmianę w segmencie 6/7 wątroby oraz liczne zmiany przerzutowe w obu nerkach. Otrzymał 4 cykle chemioterapii według schematu PE (cisplatyna i etopozyd). Uzyskano stabilizację choroby. Leczenie było powikłane zaburzeniami słuchu w stopniu 1 (CTCAE, wersja 5.0). Ostatnia wizyta kontrolna odbyła się w kwietniu 2019 roku — utrzymuje się stabilizacja choroby.

Omówienie: Naturalny przebieg choroby u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowo-torbielowatego jest często indolentny, czasem jednak obserwuje się zmiany o agresywnym przebiegu z miejscową inwazją, z przerzutami do węzłów chłonnych oraz przerzutami drogą naczyń krwionośnych. Radykalne leczenie chirurgiczne, o ile jest możliwe, jest leczeniem pierwszego wyboru. Natomiast leczenie

paliatywne obejmuje chemioterapię ogólnoustrojową, radioterapię, implantację stentu oraz inne paliatywne zabiegi chirurgiczne. ACC jest uważany za nowotwór mało wrażliwy na chemioterapię. W literaturze niewiele jest danych dotyczących systemowego leczenia tej grupy chorych. Chemioterapia jest rezerwowana dla chorych z nieresekcyjnym nawrotem lub przerzutami, często w sytuacji szybkiej progresji lub u chorych z objawami klinicznymi. Dane dotyczące schematów leczenia są jeszcze bardziej ograniczone i pochodzą zwykle z obserwacji serii kilkunastu chorych w tym chorych z rozpoznaniem raka gruczołowo-torbielowatego regionu głowy i szyi. W prezentowanej pracy chory otrzymał trzy linie leczenia systemowego. Każda z nich była schematem dwulekowym opartym o pochodną platyny. Każdorazowo chory uzyskiwał korzyść kliniczną oraz stabilizację choroby w badaniach obrazowych. Tolerancja bezpośrednia leczenia była dobra. Leczenie było powikłane zaburzeniami słuchu.

Komentarz Eksperta

Tomasz Kubiowski

Oddział Onkologii, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin, Polska

Rak gruczołowo-torbielowy (ACC, *adenoid cystic carcinoma*) jest nowotworem wywodzącym się z gruczołów ślinowych. W obrębie układu oddechowego rozpoznawany jest niezmiernie rzadko (< 0,5% przypadków), głównie w tchawicy i oskrzelach. Zwykle cechuje się niewielką dynamiką wzrostu, choć u wybranych chorych przebiegać może z inwazją miejscową oraz występowaniem przerzutów drogą naczyń krwionośnych oraz limfatycznych do regionalnych węzłów chłonnych. Opisywano również przypadki nawrotu choroby oraz występowania przerzutów odległych po zakończeniu leczenia ogniska pierwotnego. Ze względu na biologię nowotworu jego podstawowym sposobem leczenia jest postępowanie chirurgiczne pozwalające na uzyskanie długotrwałych przeżyć wolnych od nawrotu choroby. Radioterapia dedykowana jest chorym z dodatnim marginesem chirurgicznym (resekcje R1, R2) i stanowić winna element leczenia skojarzonego. Jako wyłączna metoda leczenia rozważana może być w grupie chorych ze zmianami nieoperacyjnymi obciążonymi poważnymi chorobami współistniejącymi uniemożliwiającymi podjęcie innych form leczenia. Do chwili obecnej nie opublikowano również wyników randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność powyższych metod. Brak jest także jednoznacznych zaleceń dotyczących zastosowania chemioterapii w leczeniu uzupełniającym lub u chorych ze stwierdzonym rozsiewem choroby. Istnieją również pojedyncze doniesienia sugerujące możliwość uzyskania korzyści terapeutycznych w wyniku zastosowania u wybranych chorych z rozpoznaniem rakiem gruczoło-torbielowatym płuc drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz (anty-EGFR TKi). Korzyści te dotyczyć mogą głównie populacji azjatyckiej, gdyż tylko w jej obrębie stwierdzano, jak dotychczas, mutacje aktywujące EGFR.

O10

Nowotwory wydzielające hCG — pułapki diagnostyczne

Wojciech Michalski¹, Grażyna Poniatońska¹, Joanna Jońska-Gmyrek¹, Karol Nietupski¹, Anna Cencelewicz², Andrzej Mróz³, Witold Gerke², Agnieszka Chreptowicz², Tomasz Demkow¹, Paweł Wiechno¹

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

²Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

³Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

Wstęp: W onkologii ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) jest markerem ciężkiej choroby trofoblastycznej oraz nowotworów zarodkowych (jądra i jajnika). W tym pierwszym przypadku pozwala z bardzo wysoką czułością rozpoznać chorobę, wdrożyć i monitorować leczenie oraz obserwować stan remisji. W nienasieniakach jądra, z których część wydziela hCG, stężenie tego markera ma udowodnione znaczenie rokownicze.

Tymczasem inne nowotwory również mogą wykazywać ekspresję hCG i wydzielać ją do krwi. Podwyższone stężenie hCG bywa też niezwiązane bezpośrednio z nowotworem lub fałszywie dodatnie. Niniejsza praca przedstawia pacjenta z rakiem dróg żółciowych wydzielającym hCG.

Opis przypadku: U 34-letniego mężczyzny rozpoczęto diagnostykę z powodu uporczywego kaszlu oraz duszności spoczynkowej. W TK stwierdzono niepoliczalne przerzuty w płucach, płyn w osierdziu, liczne przerzuty w wątrobie do 40 mm oraz limfadenopatię w śródbrzuszu do 38 mm. Z powodu powiększenia jądra lewego oraz podwyższonego stężenia hCG (39 mIU/ml) wysunięto podejrzenie nowotworu zarodkowego i skierowano chorego do ośrodka onkologicznego.

Przy przyjęciu stwierdzono: stan sprawności ECOG 2, duszność spoczynkową, saturację O₂ 88% (95% po podaniu tlenu), hCG 37 mIU/ml, AFP i LDH w normie. W USG stwierdzono jedynie wodniaka jądra. W badaniu echokardiograficznym opisano ślad płynu w osierdziu, nieistotny hemodynamicznie.

Ze względu na nierosnące stężenie hCG uznano, że rozpoznanie nowotworu zarodkowego nie jest pewne. Wykonano biopsję jednego z przerzutów w wątrobie. Bez oczekiwania na wynik, z powodu nasilającej się duszności podano prefazę chemioterapii (cis-platyna 20 mg/m² i etopozyd 100 mg/m², dzień 1–2) z profilaktyką ostrego zespołu lizy guza. Uzyskano istotne zmniejszenie dolegliwości i poprawę saturacji O₂ (98% bez podaży tlenu).

W materiale z wątroby stwierdzono gruczolakoraka G3 z wysoką aktywnością mitotyczną. Wykluczono nowotwór zarodkowy. Immunoprofil odpowiadał rakowi z dróg żółciowych, z mniejszym prawdopodobieństwem rakowi żołądka.

W gastrokopii stwierdzono nadżerki żołądka i dwunastnicy; pobrano wycinki (histopatologicznie: przewlekłe zapalenie).

Ostatecznie rozpoznano gruczolakoraka dróg żółciowych, cTx cN1 pM1 (CS IV) i zakwalifikowano pacjenta do paliatywnej chemioterapii gemcytabiną (800–1000 mg/m² dzień 1, 8) i cis-platyną (30 mg/m² dzień 1, 8), co 21 dni. Podano 2 cykle, efekt kliniczny był jednak krótkotrwały; powróciła duszność i pogorszenie stanu sprawności (ECOG 4). Objęty opieką hospicjum, pacjent zmarł po 2 miesiącach od rozpoznania.

Omówienie: W literaturze opisano wydzielanie hCG przez raka urotelialnego, nerkowokomórkowego, wątrobowokomórkowego, raka stercza, dróg żółciowych, trzustki, żołądka, jelita grubego, płuca, sutka, jajnika, endometrium, szyjki macicy, pochwy, sromu, tarczycy, raki głowy i szyi, nowotwory neuroendokrynne, czaszko gardłaka, kostniaka płodowego, guza Wilmsa, tłuszczakomięsaka, mięsaka prążkowanokomórkowego i guza wielkokomórkowego kości. Nie ustalono jednoznacznej wartości stężenia hCG różnicującej te nowotwory z chorobą trofoblastyczną i nowotworami zarodkowymi. Wydzielanie hCG może wiązać się z gorszym rokowaniem.

Podwyższone stężenie hCG może być również spowodowane hipogonadyzmem, uwolnieniem markera podczas rozpadu guza, reinfuzją z komórkami krwiotwórczymi w trakcie chemioterapii wysokodawkowej lub iniekcją preparatu hCG (doping w sporcie).

Falszywie dodatnie wyniki oznaczenia hCG mogą być wynikiem reaktywności przeciwciał heterofilnych lub odczynników w probówkach lub używaniem marihuany.

Uniknięcie pułapek diagnostycznych ma szczególne znaczenie w przypadkach masywnego rozsiewu nowotworu. Typowy obraz kliniczny (guz w linii pośrodkowej) z jednoznacznie podwyższonym stężeniem markerów (hCG i/lub AFP), przy zagrażającej niewydolności narządów pozwala na rozpoznanie nowotworu zarodkowego i wdrożenie chemioterapii bez badania histopatologicznego.

Komentarz Eksperta

Tomasz Kubiatowski

Oddział Onkologii, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin, Polska

Ludzka gonadotropina kosmówkowa, podobnie jak LH, TSH czy FSH należy do grupy hormonów glikoproteinowych. Jest ona heterodimerem zbudowanym z dwóch podjednostek: alfa i beta. Podjednostka alfa jest wspólna dla całej rodziny gonadotropin, natomiast beta stanowi o specyficzności hormonu i różni się znacząco pomiędzy poszczególnymi hormonami. W warunkach fizjologicznych gonadotropina produkowana jest w ciąży przez komórki trofoblastu a jej podwyższony poziom może być stosunkowo łatwo wykrywany w surowicy krwi lub moczu. Współdziałając z innymi białkami uczestniczy w regulacji procesów implantacji zarodka oraz angiogenezy wspierającej rozwój kosmówki. Co ciekawe, gonadotropina spełnia również funkcje immunomodulujące regulując funkcję makrofażów, komórek NK i limfocytów T regulatorowych CD4+ CD25+ Foxp3+, których niedobór wpływa na występowanie poronień spontanicznych i nawrotowych. Podwyższona wartość gonadotropiny kosmówkowej stwierdzana jest również w surowicy krwi osób z chorobą nowotworową w szczególności chorobą trofoblastyczną oraz w guzach zarodkowych jądra i jajników. Z innych nowotworów mogących przebiegać z podwyższeniem poziomu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej wymienić należy nowotwory urotelialne, nerkowokomórkowe, raka wątrobowokomórkowego, raka stercza, dróg żółciowych, trzustki, żołądka, jelita grubego, płuca, sutka, jajnika, endometrium, szyjki macicy, pochwy, sromu, tarczycy, raki głowy i szyi, nowotwory neuroendokrynne, czaszko gardłaka, kostniaka płodowego, guza Wilmsa, tłuszczakomięsaka, mięsaka prążkowanokomórkowego i guza wielkokomórkowego kości. Rola gonadotropiny kosmówkowej w procesie transformacji nowotworowej nie jest do końca poznana. Jak się obecnie uważa hormon ten promować może wzrost guza pierwotnego oraz formowanie przerzutów odległych. Jak wykazano w analizach strukturalnych hCG izolowana z surowicy osób chorych rzadko ma postać heterodimerów lecz najczęściej wykrywane są wolne podjednostki beta lub jej homodimery. Mogą one wykazywać działanie antagonistyczne w stosunku do TGF-β hamując apoptozę komórkową poprzez blokowanie białka receptorowego. Inna koncepcja zakłada stymulowanie poprzez receptor LH szlaku sygnałowego pośredniczonego przez kinazy aktywowane mitogenami lub kinazę białkową B. Diagnostyka gonadotropiny kosmówkowej opiera się na wykrywaniu podjednostki β w testach immunometrycznych opartych na przeciwciałach wykrywających wolne podjednostki oraz homodimery. W przypadku guzów wydzielających gonadotropinę stwierdzenie jej podwyższonego poziomu świadczyć może o niedoszczętej resekcji tkanki nowotworowej lub też przemawiać za obecnością wyniku fałszywie dodatniego. Jego przyczyną może być niedorozwój gonad prowadzący do wzrostu uwalniania gonadotropiny przez przysadkę mózgową równoległe do uwalniania hormonu LH wchodzącego w reakcje krzyżowe z przeciwciałami anty-hCG. Z innych przyczyn występowania wyników fałszywie dodatnich wymienić należy: liżę guza prowadzącą do przejściowego, zwiększonego uwalniania hCG zachodzącą w wyniku prowadzonej chemioterapii, stosowanie marihuany (sporadycznie) oraz nadczynność tarczycy (dotyczy około 3,5%).

P1

Choroba Kikuchi-Fujimoto w diagnostyce różnicowej nowotworów

Konrad Tałasiewicz, Katarzyna Śmiałek-Kania, Beata Jagielska

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

Wstęp: Choroba Kikuchi-Fujimoto (histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych) jest rzadką, samoograniczającą się chorobą, która dla wieku onkologów i patologów pozostaje nieznaną jednostką nozologiczną.

Opis przypadku: Opisujemy historię 31-letniej pacjentki, wcześniej nie leczącej się, która skierowana została do onkologa z powodu obwodowej limfadenopatii szyjnej i pachowej, którą zaobserwowała kilka tygodni wcześniej. Towarzyszyła jej gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$, osłabienie ogólne, nasilone poty, nagłe pogorszeniem stanu ogólnego.

W badaniach uwagę zwracały: podwyższony poziom LDH (310 IU/l) oraz beta-2-mikroglobuliny 4,1 mg/l, niedokrwiłość w stopniu 1. W ramach diagnostyki po wykluczeniu infekcyjnych przyczyn limfadenopatii wykonano BACC węzłów chłonnych szyjnych — stwierdzono skąpe nacieki limfoidalne, złożone z heterogennej populacji komórek – wymagające dalszej diagnostyki w kierunku nowotworu limfoproliferacyjnego.

W badaniu TK — stwierdzono patologiczne, powiększone węzły chłonne szyjne, nadobojczykowe oraz pachowe.

Celem weryfikacji patologicznej wykonano biopsję wycinającą węzłów chłonnych. Na tej podstawie postawiono rozpoznanie choroby Kikuchi-Fujimoto. Zgodnie z przewidywaniami objawy zgłaszane przez chorą ustąpiły po kilku tygodniach.

Omówienie przypadku: Choroba Kikuchi-Fujimoto występuje głównie u młodych osób, które szukają pomocy medycznej z powodu tkliwej, nagle pojawiającej się limfadenopatii, osłabienia ogólnego i gorączek. Charakteryzuje się ona obecnością martwicy w warstwie korowej z obfitym naciekiem histiocytarnym, a także obfitością limfocytów T z predominacją CD8+ nad CD4+. Diagnostyka różnicowa obejmuje nowotwory układu chłonnego, limfadenopatię w przebiegu SLE czy raka gruczołowego. Choroba mimo samoograniczającego charakteru (zazwyczaj ustępuje bez leczenia w ciągu 1–6 miesięcy) może wymagać intensywnego leczenia (steroidy, hydroksychlorochina), a także prowadzić do groźnych powikłań. W literaturze opisywano także przypadki błędnych rozpoznań — związanych z brakiem korelacji klinicznej i współpracy onkologów z patologami, tym samym stosowanie niepotrzebnego leczenia cytostaticznego.

Komentarz Eksperta

Tomasz Kubiawski

Oddział Onkologii, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin, Polska

Choroba Kikuchi-Fujimoto nazywana również histiocytarnym, martwicznym zapaleniem węzłów chłonnych występuje niezmiernie rzadko, stąd też może stanowić powód mylnego kierowania chorych do lekarzy onkologów. Początkowo jej występowanie związane było wyłącznie z populacją azjatycką. Obecnie rozpoznawana jest u przedstawicieli niemal wszystkich grup etnicznych. Etiopatogeneza tej choroby pozostaje nieznaną. Pewną rolę w jej powstawaniu przypisuje się infekcjom takimi patogenami jak wirus Epstein-Barr (EBV), HIV, wirusy herpes, parwirusy oraz *Toxoplasma gondii*. Poparciem tła wirusowego jest stwierdzany u wybranych chorych podwyższony poziom interferonu- α . Część badaczy uważa jednak, że decydującą rolę w powstawaniu choroby Kikuchi-Fujimoto odgrywa interferon- γ i IL-6, których poziom w surowicy krwi jest wybitnie podwyższony w ostrej fazie choroby. Ze względu na podobny wiek występowania choroby (chorzy < 40 r.ż.), jej częstość u poszczególnych płci (częściej rozpoznawana u kobiet) oraz obraz histologiczny bywa ona mylna z SLE.

Do podstawowych objawów klinicznych należą występująca u wszystkich chorych limfadenopatia szyjna, gorączka, wysypki skórne, zapalenie stawów, uczucie zmęczenia czy powiększenie wątroby i śledziony. Z innych rzadziej obserwowanych objawów wymienić należy osłabienie siły mięśniowej, dolegliwości bólowe w jamie brzusznej, klatce piersiowej, nudności, wymioty, biegunkę, utratę wagi ciała. Objawy te towarzyszyły najczęściej pozawęzłowej lokalizacji choroby. W literaturze dostępne są również opisy choroby przebiegającej bez zajęcia węzłów chłonnych, której jedyną manifestacją jest obecność „zamiany guzowatej” w śródpiersiu. Do rzadkości należą także objawy autoimmunologicznego zapalenia wątroby, wysięk opłucnowy czy też zaburzenia ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Powyższym objawom klinicznym towarzyszy szereg nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych takich jak: leukopenia, trombocytopenia, anemia, wzrost OB (około 60), podwyższenie poziomu LDH czy też wykładniki łagodnego zaburzenia funkcji wątroby. Parametrem stosowanym w diagnostyce różnicowej jest określenie poziomu przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy krwi, które w chorobie Kikuchi-Fujimoto nie są wykrywane.

Przedstawiony powyżej przebieg kliniczny choroby może, ze względu na dużą rzadkość schorzenia, nasuwać podejrzenie choroby nowotworowej (w przypadku choroby Kikuchi-Fujimoto dochodzi najczęściej do niewielkiego powiększenia węzłów, które w badaniu palpacyjnym są spoiste, przesuwalne względem podłoża oraz w fazie ostrej choroby wybitnie tkliwe) wymagającej różnicowania z chorobami limfoproliferacyjnymi. Przebieg pozawęzłowy przebiegający z utratą masy ciała, osłabieniem, krwiopluciem czy też obecnością stwierdzonej „masy guzowatej” w śródpiersiu współistniejącej z wysiękiem opłucnowym nasuwać może podejrzenie procesu nowotworowego wywodzącego się z układu oddechowego. We wszystkich przypadkach rozstrzygającym jest badanie histopatologiczne węzła chłonnego czy też materiału tkankowego z biopsji, pozwalające wykluczyć obecność chorób nowotworowych układu chłonnego i uniknąć tym samym kwalifikacji chorego do agresywnej chemioterapii.

P2

Chemioterapia radykalna raka jądra w stadium masywnego rozsiewu u 24-letniego chorego z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek i kacheksją nowotworową — kontynuacja leczenia i opisu przypadku z 2017

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, Katedra Profilaktyki Chorób Metabolicznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

Opis przypadku: 24-letni chory z rakiem jądra prawego jedyne, po orchidektomii przebytej w marcu 2016 roku (*Germ cell tumour — mixed embryonal carcinoma and teratoma*), został skierowany do leczenia systemowego. Stwierdzono masywny rozsiew do płuc, węzłów chłonnych śródpiersia, wątroby oraz węzłów chłonnych pozaotrzewnowych jamy brzusznej i miednicy, z uciskiem i niedrożnością żyły głównej dolnej oraz uciskiem na obydwa moczowody. Chory (ECOG 4), z wyniszczeniem nowotworowym, uogólnioną limfadenopatią, masywnymi obrzękami oraz ostrą zanerkową niewydolnością nerek (kreatynina 1259 $\mu\text{mol/l}$), rozpoczął hemodializoterapię, włączono heparynę drobnocząsteczkową i zastosowano leczenie żywieniowe drogą pozajelitową. W 4. dobie ze wskazań życiowych rozpoczął CT według schematu BEP w dawkach należnych adekwatnych do funkcji nerek z profilaktyką pierwotną gorączki neutropenicznej. W trakcie pierwszej 38-dniowej hospitalizacji u chorego podano 2 \times BEP, przetoczono łącznie 6 j. uKCCz i 1 j. KKP, przez 22 dni stosowano żywienie pozajelitowe. Chorego wypisano do domu (ECOG 0). Łącznie otrzymał 4 \times BEP.

We wrześniu 2016 r., w oczekiwaniu na konsultację chirurgiczną pod kątem limfadenektomii zaotrzewnowej, z uwagi na progresję kliniczną rozpoczęto chemioterapię wg TIP, 4 cykle z efektem częściowej odpowiedzi wg RECIST 1.1. Skierowany do Kliniki Urologii IO w Warszawie, gdzie po wykonaniu dodatkowych badań uznano przypadek za nieoperacyjny. W kwietniu 2018 roku stwierdzono progresję choroby i po CT indukcyjnej schematem PIO, przeprowadzono 2 \times CT wysokodawkową z AHCT w Klinice Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w IO w Gliwicach. Do dnia dzisiejszego przebywa w obserwacji (ECOG 0).

Omówienie: Radykalne podejście terapeutyczne oraz zastosowanie leczenia wspomagającego umożliwiło nie tylko uzyskanie poprawy stanu klinicznego u chorego wyjściowo znajdującego się na granicy wydolności narządowej, ale również uzyskanie znacznej regresji masywnych zmian przerzutowych. Kolejne zindywidualizowane decyzje terapeutyczne wpłynęły na uzyskanie remisji choroby i do dnia dzisiejszego (3 lata od początku leczenia) chory przebywa w kontroli. Obecnie oczekuje na badanie kontrolne PET.

Komentarz Eksperta

Monika Dudzisz-Śledź

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

Rak jądra w ostatnich latach stał się chorobą, w której nawet w przypadku obecności przerzutów odległych odpowiednie leczenie systemowe może pozwolić na uzyskanie całkowitej remisji choroby. Wprowadzenie do leczenia raka jądra schematów opartych na pochodnych platyny pozwoliło uzyskać wysoki wskaźnik całkowitej odpowiedzi. Obecnie można wyleczyć 95% chorych na raka jądra we wczesnym stadium zaawansowania, a w przypadku choroby zaawansowanej około 85% chorych. Autorzy pracy "Chemioterapia radykalna raka jądra w stadium masywnego rozsiewu u 24-letniego chorego z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek i kacheksją nowotworową — kontynuacja leczenia i opisu przypadku z 2017" przybliżyli przypadek 24-letniego chorego, u którego właściwe leczenie wspomagające oraz odpowiednia sekwencja leczenia systemowego umożliwiły uzyskanie znaczącej korzyści pomimo wstępnie bardzo złego obrazu klinicznego. U opisanego chorego w chwili rozpoczęcia leczenia stwierdzono wyniszczenie nowotworowe, zanerkową niewydolność nerek, uogólnioną limfadenopatię i obrzęki. Chory był w złym stanie ogólnym (ECOG 4). Rozpoczęcie hemodializ oraz żywienia pozajelitowego a także zastosowanie chemioterapii w dawkach dostosowanych do funkcji nerek z podjęciem środków zmierzających do zachowania rytmu chemioterapii pozwoliły na uzyskanie szybkiej poprawy i kontynuację leczenia. Postępowanie to było uzasadnione ponieważ rak jądra należy do nowotworów o dużej wrażliwości na chemioterapię i można było oczekiwać poprawy stanu klinicznego chorego oraz funkcji nerek pod wpływem zastosowanego leczenia systemowego. Chory otrzymał chemioterapię 1. i 2. linii zgodnie z obowiązującymi standardami. Leczenia operacyjnego po 1. ani 2. linii chemioterapii nie przeprowadzono w związku z nieoperacyjnością zmian. Wobec progresji choroby po dwu liniach chemioterapii opartej na pochodnych platyny u chorego zastosowano chemioterapię irynotekaniem w skojarzeniu z oksaliplatyną i paklitaksellem, z następową wysokodawkową chemioterapią i transplantacją autologicznych komórek hematopoetycznych. Standardem postępowania w przypadku progresji po dwu liniach chemioterapii opartych na pochodnych platyny jest aktualnie chemioterapia 3. linii z zastosowaniem leków takich jak pochodne platyny, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid i paklitaksel. W przypadku opisanego chorego zastosowano w kolejnej linii leczenia schemat chemioterapii oparty na irynotekanie, po którym przeprowadzono 2 \times CT wysokodawkową z AHCT. Wyniki badań klinicznych z losowym doбором chorych poświęcone porównaniu skuteczności klasycznej chemioterapii 1. linii z chemioterapią wysokodawkową lub o zwiększonej gęstości dawek z następowym przeszczepem autologicznych komórek macierzystych nie wykazały przewagi intensyfikowanej chemioterapii z następową transplantacją nad standardową chemioterapią. Opcję taką można zgodnie z aktualnymi wytycznymi rozważać w 2. i 3. linii leczenia. Stosowanie przeszczepienia komórek macierzystych zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami można rozważać jedynie w wybranych przypadkach. Dane na temat skuteczności irynotekanu w leczeniu

chorych na raka jądra są ograniczone i niespójne, a lek ten nie znalazł zastosowania w leczeniu raka jądra w codziennej praktyce klinicznej. W 2016 r. Badereldin i wsp. opublikowali wyniki analizy chorych leczonych schematem PIO, w tym chorych po niepowodzeniu dwu linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, u których zastosowano następnie 2 cykle chemioterapii wysokodawkowej oraz wykonano przeszczep komórek macierzystych. Na podstawie wyników tej analizy, autorzy proponują schemat zawierający irynotekan, oksaliplatinę i paklitaksel jako skuteczny, dobrze tolerowany, pozbawiony niekorzystnego wpływu na funkcję nerek, schemat chemioterapii w leczeniu nawrotowych nowotworów germinalnych. U opisanego chorego zastosowano właśnie taki niestandardowy schemat postępowania i po zakończonym leczeniu chory jest w dobrym stanie ogólnym i pozostaje w obserwacji już około roku.

P3

Zespół krótkiego jelita oraz nasilona toksyczność skórna jako powikłanie chemioterapii FOLFOX z panitumumabem u pacjentki z rakiem jelita grubego

Kinga Krawiec, Sylwia Dębska-Szmich, Urszula Czernek, Rafał Czyżykowski, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów UM w Łodzi, WWCOIT im. M. Kopernika w Łodzi, Polska

Wstęp: Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-EGFR w skojarzeniu z chemioterapią w ramach 1. linii leczenia paliatywnego wydłuża przeżycia całkowite i wolne od progresji w porównaniu z chemioterapią u chorych na raka jelita grubego z prawidłowymi genami *RAS* i *BRAF*. Najczęstszym działaniem niepożądanym leków anti-EGFR są powikłania skórne wynikające z upośledzonej funkcji keratynocytów oraz wzmożonej stymulacji odpowiedzi immunologicznej. Dołączenie panitumumabu do chemioterapii FOLFOX wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia nasilonej biegunki.

Opis przypadku: W lutym 2018 roku do Kliniki Chemioterapii przyjęto 55-letnią pacjentkę z nieoperacyjnym nawrotem raka odbytnicy. Chorobę rozpoznano w marcu 2012 roku. Po wyłonieniu sztucznego odbytu z powodu niedrożności przewodu pokarmowego chora otrzymała chemioterapię indukcyjną kapecytabiną (04–07.2012, 10.2012–03.2013) oraz przeżyła chemioradioterapię przedoperacyjną (07–08.2012). W maju 2013 roku wykonano przednią resekcję odbytnicy z całkowitym wycięciem mezorektum oraz histerektomią. Pooperacyjnie rozpoznano gruczolakoraka cewkowego G2, ypT2N0. We wrześniu 2013 i we wrześniu 2015 roku pacjentka przeżyła kolejne zabiegi operacyjne z resekcją jelita z powodu niedrożności przewodu pokarmowego oraz przetoki pochwowo-jelitowej.

W chwili przyjęcia do oddziału chora była w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej (PS0), z niedowagą (BMI 18,9, masa ciała 43 kg). Zgłaszała luźne stolce utrzymujące się od 3 lat, ale masa ciała była stabilna. W PET-TK uwidoczono aktywny metabolicznie proces nowotworowy w łożu pooperacyjnej i wszczepy otrzewnowe. W związku z nieobecnością mutacji genów *KRAS*, *NRAS* i *BRAF* w lutym 2018 roku rozpoczęto chemioterapię FOLFOX w skojarzeniu z panitumumabem.

Po drugim podaniu leków na twarzy i tułowie pacjentki wystąpiła wysypka trądzikopodobna G1, zespół ręka–stopa G2 oraz biegunka G1. Włączono doustną antybiotykoterapię doksycyliną w dawce 2×100 mg, miejscowe leczenie zmian skórnych 10% maścią z moczniakiem, maścią witaminową oraz leki przeciwbiegunkowe: loperamid, morfinę, racekadotryl i kontynuowano leczenie przeciwnowotworowe. W miarę trwania leczenia u chorej pojawiły się objawy zespołu krótkiego jelita z nasileniem biegunki do stopnia G2 i zaburzeniami elektrolitowymi. Po 5. cyklu do działań niepożądanych dołączyły zmiany troficzne skóry brzucha w okolicy stomii (G3), utrudniające jej pielęgnację, po 12. podaniu nasilenie zespołu ręka–stopa (G3). Z powodu toksyczności kontynuowano leczenie objawowe. Konieczne były również liczne kilkutygodniowe przerwy w leczeniu systemowym.

W dalszej kolejności do działań niepożądanych dołączyła przedłużona bezobjawowa neutropenia oraz polineuropatia obwodowa. W trakcie 16. cyklu podczas wlewu oksaliplatin wystąpiła reakcja alergiczna. Do stycznia 2019 roku chora straciła 16% wyjściowej masy ciała (BMI 15,7), jej stan sprawności (PS3) oraz jakość życia istotnie się pogorszyły. Z powodu kacheksji oraz nieakceptowalnej toksyczności w styczniu 2019 roku przerwano leczenie. W tomografii komputerowej wykonanej w marcu 2019 roku utrzymywała się stabilizacja. W maju 2019 roku chora zmarła bez potwierdzenia progresji nowotworu.

Omówienie: Wysypka skórna spowodowana leczeniem anti-EGFR ma pozytywną wartość predykcyjną. Zespół ręka–stopa występuje u około 10% chorych otrzymujących fluorouracyl, jednak w opisanym przypadku wcześniejsza chemioterapia kapecytabiną mogła wpłynąć na jego pojawienie i nasilenie. W przypadku toksyczności skórnej stosowana jest antybiotykoterapia tetracykliną oraz leczenie miejscowe, jednak w niektórych sytuacjach ustępuje ona dopiero po przerwaniu terapii przeciwnowotworowej. Leczenie zespołu krótkiego jelita powinno opierać się na żywieniu pozajelitowym z jednoczesnym żywieniem dojelitowym, celem podtrzymania funkcji jelita cienkiego, jednak ograniczona dostępność Poradni Leczenia Żywnieniowego działa na niekorzyść pacjentów onkologicznych.

Komentarz Eksperta

Tomasz Kubiataowski

Oddział Onkologii, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin, Polska

Przedstawiony przypadek kliniczny przywołuje dwie bardzo istotne kwestie związane z leczeniem chorych z rozpoznaniem rakiem jelita grubego w stadium rozsiewu. Pierwsza z nich dotyczy powikłań skórnych wynikających z zastosowania przeciwciał blokujących receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) takich jak cetuximab czy panitumumab, których zastosowanie w grupie chorych niewykazujących mutacji w genach *KRAS*, *NRAS* i *BRAF* w I linii leczenia prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji oraz czasu całkowitego przeżycia. Obserwowana w trakcie leczenia anti-EGFR wysypka skórna ma pozytywną wartość predykcyjną.

W zależności od stopnia jej nasilenia konieczne może być włączenie leczenia objawowego obejmującego miejscową, doustną lub dożylną antybiotykoterapię, sterydoterapię oraz preparaty zawierające nadtlenek benzoilu czy też wyciąg z taniny. Znaczny stopień nasilenia zmian stwarzać może konieczność okresowego wstrzymania terapii anty-EGFR lub też konieczność redukcji jego dawki. Szczegółowe wytyczne leczenia powikłań dostępne są na stronach towarzystw onkologicznych oraz zostały ogłoszone drukiem na łamach periodyków medycznych w tym Onkologii w Praktyce Klinicznej (Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, tom 6, nr 6, 318–332). Kwestią drugą, bardzo często pomijaną w rutynowej praktyce klinicznej są zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego będące następstwem zabiegów operacyjnych w tym tych prowadzących do skracania długości jelit. Jest ono konsekwencją resekcji guza pierwotnego lub też zabiegów wykonywanych z powodu niedrożności przewodu pokarmowego, obecności zmian niedokrwiennych czy tych wynikających z przebytej radioterapii. Konsekwencją działania terapeutycznego może być zespół krótkiego jelita cechujący się występowaniem zaburzeń wchłaniania w wyniku resekcji fragmentu jelita cienkiego. Warto w tym miejscu wspomnieć, że stopień nasilenia klinicznych objawów zespołu nie jest proporcjonalny do długości resekowanego fragmentu co wynika m.in. z dużej zdolności kompensacyjnej przewodu pokarmowego. U chorych z resekowanym jelitem cienkim, poddanych z powodu rozpoznanej choroby nowotworowej resekcji fragmentu jelita grubego dochodzić może do odwodnienia, zaburzeń gospodarki elektrolitowej oraz biegunek wynikających ze zmiany osmolarności treści pokarmowej. Nie bez znaczenia będą także obserwowane w tych przypadkach zaburzenia mikrobiomu mającego ogromny wpływ na reakcje obronne organizmu względem komórek nowotworowych.

Stąd też niezmiernie ważnym jest rozpoznawanie zespołu oraz wczesne wdrażanie postępowania terapeutycznego. Obejmowało ono będzie u większości chorych dożylnie podawanie płynów, suplementację elektrolitów, odpowiednio zaplanowane postępowanie dietetyczne, żywienie dojelitowe z dostępu np. przez gastrostomię, żywienie pozajelitowe, leki przeciwbiegunkowe czy też antybiotykoterapię. Ze względu na specyfikę powinno być ono prowadzone pod nadzorem lekarzy posiadających odpowiednią wiedzę i doświadczenie.

P4

PNET prostaty u młodego pacjenta

Magdalena Goławska, Joanna Jońska-Gmyrek, Beata Grochulska-Nalazek, Paweł Wiechno

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

Prymitywne nowotwory neuroektodermalne (PNET, *peripheral primitive neuroectodermal tumor*) stanowią pozakostną postać mięsaka Ewinga. Charakteryzują się agresywnym przebiegiem, rzadkim występowaniem i głównie u osób młodych. Dotąd opisano 11 przypadków PNET prostaty. 24-letni pacjent z wywiadem dysurii i zaburzeń erekcji od 5 miesięcy, po nagłym zatrzymaniu moczu. W toku diagnostyki ultrasonograficznej, opisano powiększony gruczoł krokowy. PSA było w normie. Wykonano TRUS z biopsją. W badaniu histopatologicznym opisano PNET prostaty. W TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy opisano powiększony gruczoł krokowy z podejrzeniem naciekania pęcherzyków nasiennych i pęcherza moczowego, bez obecności odległych zmian przerzutowych. Pacjent zakwalifikowany został do skojarzonego leczenia radykalnego. W sierpniu 2015 rozpoczęto chemioterapię neoadjuwantową opartą na: winkrystynie, doksorubicynie, cyclofosfamidzie, daktynomycynie, ifosfamidzie i etopozydzie. Otrzymał 4 kursy z częściową odpowiedzią na leczenie. Pacjent nie wyraził zgody na radykalną cystoprostatektomię. Zdecydowano o przeprowadzeniu radiochemioterapii na gruczoł krokowy i okoliczne tkanki objęte naciekiem, wg techniki SIB IMRT fot. X 15 MeV w dawce frakcyjnej 260 cGy, do łącznej dawki 7020 cGy z równoczesnym zastosowaniem cisplatyny. Po jej zakończeniu, kontynuowano chemioterapię adjuwantową do września 2016. W kontrolnej cystoskopii i TRUS stwierdzono regresję zmian. W biopsji prostaty opisano zmiany o charakterze przewlekłego zapalenia. Od tego czasu pacjent pozostaje w obserwacji. W kontrolnych badaniach obrazowych bez cech wznowy choroby. Przy rozpoznaniu PNET prostaty nie ma standardów leczenia. Prezentowany przypadek może być wartościową wskazówką przy planowaniu terapii u pacjentów z tego typu rozpoznaniem.

Pytania:

1. Jak leczyć PNET?
2. Czy u wszystkich pacjentów z PNET prostaty należy wykonywać cystoprostatektomię?
3. Jaki schemat radioterapii zastosować?

Komentarz Eksperta

Michał Jarzab

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

Obwodowe niedojrzałe nowotwory neuroektodermalne stanowią bardzo rzadką grupę schorzeń, których rozpoznanie i leczenie opiera się głównie na przeniesieniu zasad opracowanych w terapii mięsaka Ewinga. W sterzu nowotwór ten występuje najczęściej w trzeciej dekadzie życia, manifestuje się objawami klinicznymi i nie przebiega z podwyższeniem stężenia PSA. Leczenie operacyjne jest istotną częścią postępowania o charakterze radykalnym, tym istotniejsze wydaje się uzyskanie u omawianego chorego w trzyletniej już obserwacji sukcesu terapeutycznego za pomocą chemioradioterapii i chemioterapii podtrzymującej. Zwłaszcza w zlokalizowanych nowotworach podejmowanie decyzji co do optymalnego trybu leczenia miejscowego przy małej ilości danych z większych badań jest zadaniem trudnym, a w chorobie o tak dużej względnej chemo- i radiowrażliwości kompleksowość tej decyzji wzrasta. Decyzja ta jest trudna również wobec ogólnie złego rokowania w tej grupie chorych — opisywany przypadek pokazuje jeden z dłuższych okresów przeżycia

bez nawrotu. Gdyby w przyszłości udało się zidentyfikować czynniki rokownicze związane z pomyślnym przebiegiem, mogłyby one wspomagać decyzję o odstąpieniu od leczenia chirurgicznego. Biorąc pod uwagę duże znaczenie leczenia systemowego dla uzyskania kontroli choroby, wysocze zasadne wydaje się kojarzenie leczenia miejscowego z chemioterapią, by uzyskać optymalny efekt miejscowy i nie odraczać leczenia uzupełniającego.

Należy podkreślić, że w leczeniu tak unikalnych postaci nowotworów ogromną wartością byłoby zorganizowanie w obrębie istniejących sieci nowotworów rzadkich możliwości konsultowania terapii pomiędzy wiodącymi ośrodkami referencyjnymi. Poprawiłyby to zarówno wymianę informacji, jak i zwiększyłyby komfort pacjentów, zmniejszając potrzebę zasięgnięcia tzw. drugich opinii — często bardzo arbitralnych w sytuacji choroby, której leczenie nie jest oparte o dowody wysokiego poziomu.

P5

Nawrót immunologicznego zapalenia płuc po powrocie do immunoterapii u pacjenta z płaskonabłonkowym rakiem płuca

Dorota Wasieńska, Małgorzata Wachowiak, Joanna Ratuszyńska, Marek Szwiec

Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze, Kliniczny Oddział Onkologii, Zielona Góra, Polska

Wstęp: Immunologiczne zapalenie płuc jest poważnym powikłaniem terapii anty PD-1. Częstość występowania wynosi 3–5%. Objawy kliniczne nie są specyficzne i wymagają różnicowania z infekcyjnym zapaleniem płuc lub progresją choroby podstawowej. W przypadku nasilenia objawów do stopnia G2 po wyleczeniu można wrócić do terapii. Przedstawiamy przypadek pacjenta z rakiem płuca leczonego niwolumabem powikłanym dwukrotnym immunologicznym zapaleniem płuc w stopniu G2.

Opis przypadku: Pacjent lat 70, w stanie ogólnym dobrym (WHO–1), wieloletni palacz papierosów z rozedmą płuc, nadciśnieniem tętniczym, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (FEV1 1,02 litra) oraz przerostem gruczołu krokowego, diagnozowany jesienią 2018 roku z powodu krwioplucia, osłabienia oraz utraty masy ciała. Na podstawie wycinków pobranych bronchoskopowo rozpoznano raka płaskonabłonkowego płuca lewego. Wykonane badania obrazowe wykazały zaawansowanie kliniczne IVA (cT2aN0M1a). W badaniach immunohistochemicznych ekspresja PD-L1 na poziomie 1–49%. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia systemowego. Chory otrzymał dwa cykle chemioterapii według schematu karboplatyna i paklitaksel (PK) z progresją w badaniach obrazowych wg kryterium RECIST 1.1. Pacjent pozostawał w stanie ogólnym dobrym (WHO–1). Chorego zakwalifikowano do leczenia II linii w oparciu o niwolumab. Leczenie rozpoczęł w grudniu 2018. Po dziesięciu dniach od podania szóstej dawki pojawiły się: gorączka do 39,2°C, duszność wysiłkowa, osłabienie, nasilenie kaszlu. Pacjenta hospitalizowano. Badanie TK klatki piersiowej wykazało zmiany śródmiąższowe w obu płucach. Przy przyjęciu chory w stanie dobrym (WHO–1), nie wymagający tlenoterapii. W badaniach wysoka wartość neutrofilii, wzrost CRP i prokalcytoniny, niewielkie obniżenie ACTH i kortyzolu, podwyższenie LH i FSH. Rozpoznano immunologiczne zapalenie płuc w stopniu G2 wg CTCAE. Włączono sterydoterapię (metylprednizolon 2 mg/kg/dobę), empiryczną antybiotykoterapię, heparynę drobnocząsteczkową oraz leki bronchodilatoryjne. Po ustąpieniu gorączki i innych objawów klinicznych pacjenta wypisano do domu z zaleceniem pobierania prednizonu w dawkach malejących. W kwietniu 2019 roku, po całkowitym odstawieniu prednizonu, wykonano kontrolne badanie TK klatki piersiowej, gdzie stwierdzono cechy stagnacji choroby oraz wycofanie się zmian śródmiąższowych. Wznowiono leczenie niwolumabem. W dniu 15 kwietnia 2019 chory otrzymał siódmy cykl leczenia. W terminie kolejnego podania leku pacjent zgłosił gorączkę do 38°C z nasileniem kaszlu, bez duszności. W RTG klatki piersiowej stwierdzono zmiany śródmiąższowe. W badaniu fizykalnym trzeszczenia przy podstawie płuca lewego. W badaniach laboratoryjnych prawidłowe CRP i prokalcytonina. Rozpoznano nawrót immunologicznego zapalenia płuc w stopniu toksyczności G2. Zalecono ambulatoryjną sterydoterapię (deksametazon w dawce równoważnej 1 mg prednizonu/kg/dobę) i antybiotykoterapię. W maju pacjent zgłosił się na wizytę kontrolną, podawał dobre samopoczucie, nie gorączkował. W kontrolnym TK stwierdzono stabilizację choroby podstawowej oraz mniej nasilone obszary matowej szyby w porównaniu do poprzedniego badania TK. Obecnie pacjent stopniowo zmniejsza dawki sterydów.

Omówienie: U przedstawionego pacjenta nasilenie immunologicznego zapalenia płuc zakwalifikowano jako stopień G2. Przy pierwszym wystąpieniu pacjent był w stanie ogólnym dobrym, wymagał hospitalizacji ze względu na podwyższone parametry zapalne, występujące objawy oraz zaburzenia endokrynologiczne. Po wdrożeniu sterydoterapii uzyskano ustąpienie objawów. Przy nawrocie zdecydowano o leczeniu ambulatoryjnym ze względu na mniejsze nasilenie objawów. Po ustąpieniu objawów możliwy jest powrót do immunoterapii, jeżeli stopień nasilenia dolegliwości nie przekracza G2. Do rozważenia jest powrót do leczenia niwolumabem po drugim epizodzie immunologicznego zapalenia płuc.

Komentarz Eksperta

Paweł Różanowski

Oddział Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii z Ośrodkiem Dziennym Terapii Onkologicznej, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii Szpitala Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Olsztynie, Olsztyn, Polska

Zapalenie płuc (*pneumonitis*) związane z leczeniem inhibitorami punktów kontrolnych jest stosunkowo rzadkim powikłaniem, jednak jak w każdym przypadku powikłania związanego z leczeniem immunologicznym (IRAEs, *immune-related adverse events*), zwłaszcza tym dotyczącym narządów krytycznych, niezwykle ważnym jest szybkie i prawidłowe rozpoznanie oraz niezwłoczne wdrożenie właściwego

postępowania (np. przerwanie leczenia immunologicznego, steroidoterapia, antybiotykoterapia itp.). W ogromniej większości przypadków zapobiega to dynamicznemu rozwojowi określonych stanów patologicznych i związanych z nimi objawów, w konsekwencji zmniejsza ryzyko najcięższych powikłań, ze zgonem włącznie.

Częstość zapalenia płuc określana na podstawie metaanalizy 20 badań z lekami anti-PD1 stosowanymi w monoterapii wynosi 2,7% [1] i jest nieznacznie (1,5–2 razy) wyższa niż u chorych leczonych ipilimumabem [2] oraz nieznacznie rzadsza (ok. 3 razy) niż u pacjentów poddanych terapii skojarzonej (anty-PD-1+anty-CTLA-4) [3]. Sugeruje się także, że zapalenie płuc występuje częściej, lub częściej powikłane jest zgonem u pacjentów z rakiem płuca w porównaniu z chorymi na czerniaka [1, 4] oraz, że nawrót zapalenia dotyczy ok. połowy chorych, w których ponownie włączono leczenie immunologiczne anti-PD(L)-1 (tzw. *rechallenging*), a ryzyko nawrotu jest tym większe, im wcześniej wystąpił pierwszy incydent zapalenia płuc [5].

Pewną wątpliwość budzi ocena stopnia nasilenia toksyczności pierwszego incydentu *pneumonitis*. Na podstawie analizy treści abstraktu, który z oczywistych względów nie może zawierać wszystkich danych klinicznych, można przypuszczać, że zapalenie płuc było w stopniu 3. wg CTC AE v. 5.0 [6], czy rekomendacji ASCO [7]. Przemawia za tym duszność, zmiany śródmiąższowe stwierdzone w TK w obu płucach, hospitalizacja oraz leczenie najwyższą stosowaną w tym działaniu niepożądaną dawką i najmocniejszych steroidów. Prawdą jest, że CTC AE v. 5.0 oraz ASCO wskazują na konieczność tlenoterapii, jest to jednak tylko jeden z elementów rozpoznania *pneumonitis* w stopniu 3. Warto również pamiętać, że zgodnie z wytycznymi (ESMO [8], ASCO [7], NCCN [9]) rozpoznanie zapalenia płuc w stopniu G3 wyklucza *rechallenging*. Stopień G2 pozwala na powrót do leczenia, ale po całkowitym ustąpieniu objawów i odstawieniu, lub znacznym zmniejszeniu dawki steroidów (max. 10 mg prednisonu na dobę). Należy również pamiętać, że rozpoznanie immunologicznego zapalenia płuc możliwe jest tylko po wykluczeniu tła infekcyjnego (w czym pomocne są m.in. wymaz z nosa, posiew płwociny, ew. bronchoskopia, BAL), o czym autorzy nie wspominają, a na podłożu infekcyjne wskazują: wysoka gorączka — 39,2°C, „wysoka wartość neutrofilii, wzrost CRP i prokalcytoniny” (choć nie podano wartości wymienionych parametrów) [7–10]. Uzyskano poprawę stanu ogólnego i ustąpienie objawów, ale chory otrzymywał również antybiotykoterapię. Standardy postępowania w IRAEs opracowane przez NCCN, ESMO i ASCO zalecają w *pneumonitis* G2 oprócz steroidoterapii (raczej prednisonem w dawce 1mg/kg/d p.o. wg ESMO lub 1–2mg/kg/d wg ASCO; tylko NCCN dopuszcza metylprednison), także antybiotykoterapię empiryczną. Tylko wytyczne SITC (*Society for Immunotherapy of Cancer*) nie rekomendują empirycznej antybiotykoterapii w stopniu G2 wg CTC AE [10].

Wątpliwości budzi także wniosek: „do rozważenia jest powrót do leczenia niwololumabem po drugim epizodzie immunologicznego zapalenia płuc”, oczywiście, jeśli uznamy, że faktycznie chory przebył dwa incydenty immunologicznego zapalenia płuc. Taka decyzja wymaga niezwykle indywidualnego podejścia, analizy stosunku korzyści do ryzyka, przede wszystkim wykazania znacznych korzyści klinicznych z zastosowanej terapii (o czym autorzy również nie wspominają). Warto też pamiętać, że w różnych nowotworach wykazano związek IRAEs oraz stopnia ich nasilenia z poprawą wyników leczenia, a mimo przerwania leczenia immunologicznego z powodu ich wystąpienia, osiągnięty efekt terapeutyczny często się utrzymuje, czasem długotrwale [9].

Piśmiennictwo

1. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients with Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1607–1616.
2. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521–2532.
3. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23–34.
4. Chuzi S, Tavora F, Cruz M et al. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer Manag Res.* 2017; 9: 207–213.
5. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ et al. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res.* 2018; 6: 1093–1099.
6. <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>
7. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–1768.
8. Haanen J, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl 4): iv119–iv142.
9. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
10. Puzanov I, Diab A, Abdallah K et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017; 5: 95.

P6

Mieszany rak gruczołowo-neuroendokryny (MANEC)

Paulina Szczęsna, Magdalena Sobocińska, Urszula Czernek, Piotr Potemski

Oddział Chemioterapii Nowotworów z Pododdziałem Chemioterapii Jednego Dnia — Klinika Chemioterapii Nowotworów UM w Łodzi, WWCoiT im. Kopernika w Łodzi, Polska

Wstęp: Według klasyfikacji *World Health Organization* (WHO) z 2010 roku nowotwory neuroendokryne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) podzielono na nowotwory wysoko- i niskozróżnicowane, uwzględniając morfologię i stopień dojrzałości guza (*G-grading* uwzględniający indeks proliferacyjny Ki 67% i aktywność mitotyczną). Wyróżniono guzy neuroendokryne (NET, *neuroendocrine tumors*) NET G1 i NET G2 oraz raki neuroendokryne (NEC, *neuroendocrine carcinoma*) G3, a także mieszane raki gruczołowo-neuroendokryne (MANEC, *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*).

Mieszany rak gruczołowo-neuroendokryny to rzadko występujący nowotwór złośliwy, którego skomplikowany obraz kliniczny przedstawia trudności diagnostyczne i terapeutyczne, a złożony obraz patomorfologiczny stanowi wyzwanie dla patomorfologa.

Opis przypadku: Przedstawiamy przypadek 37-letniego chorego leczonego w Klinice Chemioterapii z powodu pierwotnie rozlanego raka jelita grubego. Rozpoznanie histopatologiczne raka gruczołowego uzyskano z węzłów chłonnych nadobojczykowych, których powiększenie było pierwszym objawem choroby oraz ze zmiany guzowatej zagięcia wątrobowego okrężnicy. W 1. linii leczenia zastosowano schemat FOLFIRI z cetuksymabem (nieobecne mutacje w *KRAS/NRAS/BRAF*). Po 12 tygodniach leczenia wykonano badanie TK i stwierdzono progresję choroby pod postacią zwiększenia wielkości i ilości pakietujących węzłów chłonnych jamy brzusznej, ale regresję w obrębie węzłów chłonnych okolicy nadobojczykowej. Kilka dni później chory został przyjęty do Kliniki w trybie pilnym z powodu gorączki, osłabienia i silnych bólów brzucha. W ponownie wykonanej TK stwierdzono dalszą progresję zmian węzłowych jamy brzusznej, których radiologiczny obraz mógł przemawiać za rozrostem o typie chłoniaka. Biopsja grubościana jednego z węzłów przyniosła wstępny wynik badania histopatologicznego — niskozróżnicowany rak. Włączono chemioterapię 2. linii FOLFOX-4. Po 1. cyklu nastąpiła progresja kliniczna i obrazowa. Uzyskano ostateczny wynik badania histopatologicznego, wskazujący na mieszanego raka gruczołowo-neuroendokrynnego (MANEC) w stopniu histologicznej dojrzałości G3 ze wskaźnikiem Ki 67 do 70%. Zdecydowano o zastosowaniu chemioterapii cisplatyną z etopozydem, po której uzyskano zmniejszenie nasilenia bólów brzucha, ale progresję pakietu węzłów chłonnych nadobojczykowych. Biorąc pod uwagę dwukomponentowy charakter utkania guza etopozyd zastąpiono kapecytabiną. Po 2. cyklu chemioterapii z użyciem cisplatyny i kapecytabiny zaobserwowano przejściową poprawę kliniczną (zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych i częściowa regresja w obrębie węzłów chłonnych nadobojczykowych). Obecnie, po 3. cyklu, nastąpiła progresja choroby, pod postacią powiększenia węzłów chłonnych nadbrzusza, pachwinowych prawych oraz węzłów chłonnych wnęki wątroby z uciskiem na drogi żółciowe, powodującym żółtaczkę mechaniczną.

Omówienie: W wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) wersja 1.2019 nie ustalono szczegółów dotyczących postępowania klinicznego w leczeniu MANEC.

Największą wartością w leczeniu mieszanych raków gruczołowo-neuroendokrynnych przedstawia postępowanie chirurgiczne. Niestety MANEC jest najczęściej wykrywany w IV stopniu zaawansowania, gdy radykalne leczenie chirurgiczne jest niemożliwe i chemioterapia jest jedyną ścieżką terapeutyczną. Nie istnieją jednoznaczne wytyczne leczenia systemowego nowotworów o mieszanym utkaniu. Z uwagi na szczególnie charakter nowotworu składającego się z dwóch komponentów, o różnej chemiowrażliwości na klinicyście spoczywa trudne zadanie doboru cytostatyków. Jak przedstawia pokazany przez nas przykład chorego ustalenie zarówno rozpoznania jaki i dobór cytostatyków mogą nie być łatwe, a efektywność leczenia jest niepewna.

Komentarz Eksperta

Michał Jarzab

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

Nowotwory neuroendokryne charakteryzują się niezwykle szerokim rozrzutem ryzyka związanego z chorobą — od nowotworów G1, które prawdopodobnie nie zawsze mają potencjał przerzutowania, do nowotworów G3, o dużej agresywności. W wielu starszych opracowaniach podkreśla się, że neuroendokryne raki przewodu pokarmowego rokują gorzej niż np. drobnokomórkowy rak płuca. W ostatnim czasie, po upowszechnieniu badań immunohistochemicznych, rozpoznanie raka neuroendokrynnego stawiane jest częściej, a grupę raków neuroendokrynnych G3 próbuje się dzielić na podgrupy o przebiegu indolentnym i agresywnym. Jeszcze trudniejsza jest ta ocena w sytuacji MANEC, nowotworu o mieszanym utkaniu neuroendokrynnym i gruczołowym. Należy z obowiązku podkreślić, że w ostatniej edycji klasyfikacji WHO (2019) nowotwory te określa się jako MINEN (*Mixed Neuroendocrine-non-Neuroendocrine Neoplasm*). Klasyfikacja ta podkreśla, że najczęściej komponent neuroendokrynni towarzyszący rakowi gruczołowemu jest niskozróżnicowany, co może być przyczyną ogólnie złego rokowania w tej grupie chorych w sytuacjach choroby zaawansowanej. Dobór chemioterapii jest trudny, w większości ośrodków leczenie rozpoczyna się jak w raku gruczołowym, a dalsze decyzje dopasowuje do odpowiedzi. Jeszcze trudniejsze jest podejmowanie decyzji o leczeniu uzupełniającym. Należy starać się uzyskać jak najszerszy zakres parametrów histopatologicznych charakteryzujących obie komponenty, aby indywidualizowany dobór terapii drugiego rzutu był oparty na komponentie bardziej agresywnym. Nie jest jasne, jakie znaczenie w sytuacji nowotworów o utkaniu mieszanym ma badanie biopsyjne przerzutów lub scyntygrafia analogami somatostatyny, generalnie nie rekomendowane w tej podgrupie chorych.

P7

Leczenie skojarzone radiochemioterapią w nieoperacyjnym przypadku raka dwunastnicy jako indukcja

Róża Poźniak-Balicka^{1,2}, Beata Iwanowska-Chomiak¹, Michał Czarnuszewicz¹, Paulina Myśliwiec^{1,2}

¹Szpital Uniwersytecki im. K. Marcinkowskiego w Zielonej Górze, Polska

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski, Polska

Wstęp: Rak dwunastnicy to rzadki nowotwór początkowego odcinka jelita cienkiego. Nowotwory jelita cienkiego stanowią zaledwie 2% nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego i 0,3% wszystkich nowotworów złośliwych.

Rak dwunastnicy jest diagnozowany zazwyczaj w zaawansowanym stadium rozwoju, ponieważ objawy pojawiają się dopiero wtedy, gdy rak zaatakował sąsiadujące narządy, a także węzły chłonne. Wczesne wykrycie choroby następuje przypadkowo w czasie badania

endoskopowego. Brak jest szerokich badań porównujących skuteczność poszczególnych schematów leczenia. Wiadomo, że jedyną metodą pozwalającą na uzyskanie całkowitego wyleczenia jest rozległa resekcja chirurgiczna wraz z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych. Do tej pory nie jest ustalona rola chemioterapii oraz radioterapii. Istnieje możliwość stosowania tych metod przed wykonaniem operacji (celem „oczyszczenia” pola operacyjnego z komórek nowotworowych i zmniejszenia szansy na wznowę choroby nowotworowej) oraz po wykonaniu operacji (wtedy radiochemioterapia usuwa pozostałości, które były niewidoczne gołym okiem podczas wykonywania zabiegu).

Opis przypadku: 57-letnia kobieta w średnim stanie ogólnym WHO–2, była diagnozowana z powodu osłabienia, bólu brzucha i niedokrwistości (Hb — 7,1 mg/dl). W badaniu TK wykonanego 18.02.2013 r. opisano pogrubienie do 11 mm na długości ok. 70 mm poziomego odcinka dwunastnicy oraz węzły okołoaortalne w osi krótkiej do 8 mm. W wykonanej 27.03.2013 r. gastrokopii nie stwierdzono żadnej patologii. Markery nowotworowe CEA i Ca 19.9 były w normie. Podjęto wówczas leczenie zachowawcze, które prowadzono do września 2013, kiedy w ponownie wykonanej gastrokopii zdiagnozowano raka gruczołowego w dwunastnicy. 18.10.2013 wykonano laparotomię, podczas której dokonano cholecystectomii, gastroenterostomii zaokrężniczej i jejunostomii sposobem Browna. Resekcja nowotworu była niemożliwa do przeprowadzenia ze względu na naciekanie przestrzeni zaotrzewnowej i korzenia krezki. Pacjentce w terminie od 04.11.2013 r. do 08.12.2013 r. podano 2 cykle chemioterapii wg MAYO, nie uzyskując poprawy zmieniono schemat na XELOX i podano 4 cykle (21.01.2014–31.08.2014 r.). 17.06.2014 r. — po ocenie w USG regresji guza i braku naciekania struktur sąsiednich zdecydowano się na kolejną laparotomię, zmiana okazała się nadal nieoperacyjna. Ponieważ choroba nadal była zaawansowana tylko lokoregionalnie, podjęto próbę radiochemioterapii — w terminie 21.07.2014–25.08.2014 r. na okolicę guza z marginesem podano 45 Gy w 25 frakcjach po 1,8 Gy w skojarzeniu z chemioterapią wg MAYO z dobrą tolerancją. Wykonano kontrolne badania TK i PET-CT stwierdzając dalszą regresję zmian. 4.11.2014 r. wykonano zabieg — duodenopankreatectomia sposobem Whipple’a z odcinkową resekcją jelita cienkiego i prawostronną hemikolektomią. Od tego czasu pacjentka jest w obserwacji w stanie ogólnym dobrym, WHO–0.

Omówienie: Rak dwunastnicy jest rzadkim nowotworem przewodu pokarmowego, wykrywany zazwyczaj w zaawansowanym stadium. Przedstawiony przypadek pokazuje, że nawet w zaawansowanym stadium choroby, jeżeli nie doszło jeszcze do uogólnienia procesu nowotworowego, warto wdrożyć leczenie radykalne. Włączenie napromieniania do leczenia chorej, z dodaniem chemioterapii opartej na 5-Fluorouracylu, pełniącej tu funkcję radiouczulacza, pozwoliło na wyresekowanie przez doświadczonego chirurga całej masy nowotworowej. Dało to chorej możliwość wieloletniego życia bez nawrotu choroby.

Komentarz Eksperta

Wiesław Bal

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

Nowotwory złośliwe jelita cienkiego występują rzadko. Około 20% z nich stanowią gruczolakoraki dwunastnicy. Zalecenia NCCN opublikowane po raz pierwszy w bieżącym roku, w przypadkach miejscowo-zaawansowanych (nieoperacyjnych), proponują leczenie systemowe oparte o schematy wielolekowe (FOLFOX, FOLFOXIRI) lub radiochemioterapię. W prezentowanej pracy początkowe leczenie oparte na połączeniu fluoropirymidyny z oksaliplatyną nie dało oczekiwanego efektu i chora została poddana leczeniu skojarzonemu. Radiochemioterapia przyniosła wymierny skutek w postaci regresji wielkości guza i udanej resekcji nowotworu.

Połączenie leczenia promieniami i chemioterapii u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego ma długą historię. Trudno sobie wyobrazić współczesne leczenie chorych na raka odbytnicy czy żołądka bez radiochemioterapii, szczególnie w sytuacji wysokiego regionalnego zaawansowania choroby. Opisany przez Autorów proces leczenia pokazuje wyraźnie, że dołączenie radioterapii do leczenia systemowego w przypadku chorych na raka dwunastnicy jest możliwe, bezpieczne i daje szansę na długoletnie wyleczenie. Warto również wspomnieć, że u chorych na raka jelita cienkiego wskazane jest pogłębienie diagnostyki o badania genetyczne w kierunku współistnienia zespołu Lyncha oraz rodzinnej polipowatości gruczolakowatej.

P8

Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych w dobie nowych terapii celowanych w opornym chłoniaku Hodgkina

Maria Cioch^{1,2}, Joanna Mańko¹, Małgorzata Wach¹, Bożena Budny², Elżbieta Starosławska²

¹Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, Lublin, Polska

Wstęp: Większość chorych na chłoniaka Hodgkina (HL) może być wyleczona dzięki zastosowaniu standardowej chemioterapii, z ewentualnym dołączeniem radioterapii. Ocenia się jednak, że u 5–10% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie, a u 10–30%, zależnie od wyjściowego stopnia zaawansowania dochodzi do nawrotu [Kako S, Am J Hematol 2015]. Dla tych pacjentów standardowym sposobem postępowania terapeutycznego jest autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych (AH SCT). Transplantacja allogeniczna (AlloHSCT) zarezerwowana jest dla przypadków, w których wyczerpane zostały inne metody terapeutyczne, głównie z powodu dużego ryzyka, związanego z tą procedurą, a także nierzadkim problemem ze znalezieniem dawcy. W ostatnich latach pojawiły się nowe terapie

celowane (brentuksymab vedotin, niwolumab), dające nadzieję na poprawę wyników leczenia postaci opornych. Okazało się jednak, że poprawa po zastosowaniu tych leków zwykle nie trwa długo i trwałe efekty daje dopiero wykonanie AlloHSCT. Przedstawiamy przypadek chorego na HL, opornego na AHSCT i nowe terapie, u którego dobry efekt terapeutyczny przyniosła AlloHSCT.

Opis przypadku: U 19-letniego chorego w maju 2015 r. w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej rozpoznano HL (typ NS) w stadium zaawansowania IVB. Z powodu nacieków chłoniakowych w kręgosłupie i kościach biodrowych pacjent nie poruszał się o własnych siłach. W leczeniu zastosowano 4 cykle BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), 3 cykle ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) oraz radioterapię kręgosłupa. Po stwierdzeniu w badaniu PET/CT całkowitej odpowiedzi metabolicznej (CMR) w listopadzie 2015 r. przerwano leczenie. W marcu 2016 r. nastąpił nawrót chłoniaka pod postacią zmian guzkowych w płucach i węzłowych w jamie brzusznej. Zastosowano wówczas 4 cykle ESHAP (etopozyd, cytarabina, cisplatyna, metylprednizolon), po czym dalsze leczenie przejęła Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie. We wrześniu 2016 r. wykonano AHSCT z kondycjonowaniem schematem BEAM (BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan). Przebieg potransplantacyjny bez większych powikłań. Ocena 100 dni po transplantacji wykazała progresję zmian chłoniakowych w płucach, jamie brzusznej i kościach. Chorego zakwalifikowano wówczas do leczenia nowym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD30 (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego NFZ. Po początkowej poprawie, po 16. cyklu stwierdzono progresję chłoniaka. Podano wówczas 2 cykle BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon) w celu ograniczenia masy guza i w czerwcu 2018 r. wykonano AlloHSCT. Dawcą komórek krwiotwórczych była siostra pacjenta. W kondycjonowaniu mieloablacyjnym zastosowano schemat Flu-Bu (fludarabina, busulfan). Przebieg procedury bez większych powikłań, zarówno wczesnych, jak i późnych. Nie zanotowano objawów, zarówno ostrej, jak i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Ocena kliniczna rok po transplantacji wykazuje utrzymywanie się całkowitej odpowiedzi metabolicznej (CMR). Pacjent wykazuje dużą sprawność, porusza się bez pomocy laski.

Omówienie: AlloHSCT, mimo pojawienia się nowych terapii celowanych jest często jedyną opcją terapeutyczną, która pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u chorych z oporną HL po wyczerpaniu dostępnych sposobów leczenia, z nowymi terapiami celowanymi łącznie. Jest to związane głównie z efektem immunologicznym reakcji „przeszczep przeciwko nowotworowi”. Decyzja o kwalifikacji chorego do AlloHSCT nie jest łatwa, z uwagi na stosunkowo dużą śmiertelność związaną z procedurą (17% w ciągu 3 lat), która zależna jest od masy guza w chwili transplantacji, zajęcia szpiku oraz liczby wcześniejszych linii leczenia [Jeon Y. W., Ann Hematol 2019]. Postęp w leczeniu wspomagającym w ostatnich latach, polegający na wprowadzeniu nowych leków immunosupresyjnych i przeciwinfekcyjnych w istotny sposób wpłynął na zmniejszenie śmiertelności potransplantacyjnej, co pozwala obecnie na rozważanie AlloHSCT jako metody z wyboru w opornych przypadkach HL.

Komentarz Eksperta

Monika Dudzisz-Śledź

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

Chłoniak Hodgkina (HL) stał się w dzisiejszych czasach chorobą potencjalnie wyleczalną i charakteryzuje się dobrym rokowaniem. Pomimo dużego postępu, jaki dokonał się w leczeniu HL, oporność na początkowe leczenie obserwuje się w 5–10% przypadków, a u 10–30% chorych po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie obserwowane są nawroty. W leczeniu chorych w stadiach zaawansowanych stosowana jest systemowa chemioterapia w oparciu o protokół ABVD lub BEACOPP. W opublikowanej w 2013 r. metaanalizie wykazano przewagę eskalowanego schematu BEACOPP nad schematem ABVD w zakresie OS, kosztem większej toksyczności, głównie hematologicznej. U chorych na nawrotowego/opornego na leczenie HL standardem postępowania pozostaje wielolekowa intensywna chemioterapia z transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych (autoHSCT). Zastosowanie wysokodawkowanej CTH z autoHSCT umożliwia wyleczenie 50–60% chorych z nawrotową/oporną postacią HL, u ok. 50% chorych dochodzi jednak do nawrotu choroby. Mediana przeżycia tych chorych wynosi 29 mies. Po niepowodzeniu autoHSCT dostępne są przeciwciała chimeryczne skierowane przeciwko cząsteczce CD30 i powiązane kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli — brentuksymab vedotin oraz inhibitory punktów kontrolnych (niwolumab, pembrolizumab) wykazały wysoką skuteczność w grupie ciężko przeleczonych chorych na opornego/nawrotowego HL, również po leczeniu brentuksymab vedotin oraz auto-HSCT. W wielu przypadkach zastosowanie nowych leków pozwala unikać alloHSCT. Przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych (alloHSCT) u chorych na HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, przede wszystkim ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową sięgającą nawet 50% przy CTH mieloablacyjnej. Metodę tę należy wykorzystać po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia autoHSCT, po właściwym zakwalifikowaniu chorego oraz znalezieniu właściwego dawcy. Opublikowana w 2016 r. metaanaliza wykazała, że jedynie u 40% chorych po alloHSCT nie dochodzi do nawrotu choroby po upływie 3 lat. W ostatnich latach obserwujemy istotny postęp w zakresie leczenia wspomagającego, doboru dawców do transplantacji, w tym możliwość przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych od dawców haploidentycznych (haploHSCT). W przypadku nawrotu po alloHSCT skuteczne okazały się również inhibitory punktów kontrolnych, należy jednak uwzględnić zwiększone ryzyko nasilenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w przypadku ich zastosowania. Prowadzone są aktualnie liczne badania kliniczne poświęcone ocenie skuteczności nowych terapii, również w skojarzeniu z aktualnie dostępnymi metodami leczenia. W omówionym w pracy „Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych w dobie nowych terapii celowanych w opornym chłoniaku Hodgkina — opis przypadku” przypadku chorego na zaawansowanego HL, wyjściowo w stadium IVB, wykorzystano sekwencyjnie większość dostępnych metod leczenia łącznie z obarczonym wysokim ryzykiem powikłań alloHSCT, uzyskując jak dotychczas 4-letnie przeżycie, w tym rok po wykonaniu alloHSCT, z poprawą stanu sprawności chorego. Przypadek ten pokazuje, iż w przypadku opornego/nawrotowego HL alloHSCT pozostaje wartościową opcją postępowania.

P9

Przedoperacyjna radiochemioterapia zaawansowanego raka sromu jako opcja leczenia dla pierwotnego okaleczającego zabiegu operacyjnego z wyłonieniem kolostomii

Marcin Stępień

Oddział Radioterapii Stacjonarnej P4, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu, Polska
Katedra Onkologii, Klinika Radioterapii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

Wstęp: Nowotwory złośliwe sromu są rzadszymi nowotworami kobiecego narządu płciowego. Wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 1999 odnotowano 378 nowych zachorowań [288 (76%) u kobiet w wieku powyżej 59 lat] i 212 zgonów. Półtorej dekady później, w roku 2015, liczba nowych zachorowań wyniosła 581 [485 (83,5%) u kobiet powyżej 59 lat], odnotowano 315 zgonów. Nowotwory sromu rozpoznawane są często z późnieniem, w wyższym stopniu zaawansowania, nierzadko z rozległym naciekaniem okolicznych tkanek, lub w stadium rozsiewu do węzłów chłonnych. Wraz ze wzrostem liczby nowych zachorowań na nowotwory sromu oraz obserwując wydłużanie średniej długości życia Polek, należy nie tylko stosować metody leczenia dające szanse na wyleczenie, ale także zadbać o jakości dalszego życia po zakończonym leczeniu.

Materiał: Przypadek 65-letniej kobiety, u której w marcu 2017 roku na tylno-środkowej części sromu stwierdzono obecność rozległego, wrzodziejącego guza. Wykonano biopsję. W badaniu histopatologicznym rozpoznano inwazyjnego raka płaskonabłonkowego G1. Na podstawie wykonanych badań, w tym badania ginekologicznego, MR miednicy małej, TK jamy brzusznej i klatki piersiowej, badania PET-CT ustalono stopień zaawansowania: cT3N × M0 według TNM (III, cNx wg FIGO). Ocena cechy węzłowej była niemożliwa. W badaniu MR węzły pachwinowe były powiększone do 18 × 6 mm, bez radiologicznych cech patologii. Natomiast w wykonanym badaniu PET-CT stwierdzono dyskretne pobudzenie metaboliczne w tych węzłach z SUV FDG max. 3,9. Dla porównania SUV FDG max. guza sromu wynosił 24,9.

Metody i wyniki: Chorej zaproponowano pierwotnie leczenie chirurgiczne. Z uwagi na wielkość guza 60 × 35 × 50 mm, lokalizację anatomiczną, bliskość odbytu, obecność nacieku na przedsiemek pochwy i mięśnie krocza zabieg operacyjny był obarczony ryzykiem konieczności wykonania kolostomii. Chora nie wyraziła na to zgody. Zmieniono propozycję leczenia na przedoperacyjną radiochemioterapię z ewentualnym zabiegiem operacyjnym, na co chora wyraziła zgodę. Nie weryfikowano mikroskopowego węzłów chłonnych pachwinowych. W połowie lipca 2017 chora rozpoczęła skojarzoną radiochemioterapię z cisplatiną. Po zrealizowaniu 3/4 z zaplanowanej dawki (około 2/3 dawki w radykalnej radioterapii raka sromu) i podaniu 5 cotygodniowych kursów cisplatyny w kontrolnym badaniu MR miednicy małej stwierdzono częściową regresję guza (60–70%) oraz regresję wielkości pierwotnie powiększonych węzłów chłonnych pachwinowych. Kontynuowano leczenie. Po podaniu dawki 54 Gy w 30 frakcjach i 6 kursach cisplatyny nie obserwowano klinicznie dalszej regresji guza sromu. Z końcem sierpnia zakończono radiochemioterapię. Zakwalifikowano chorą do operacji. Po 5 tygodniach od zakończenia radioterapii i wygojeniu ostrego odczynu popromiennego wykonano kontrolne badania TK. Stwierdzono całkowitą remisję radiologiczną i kliniczną, bez cech rozsiewu. Na początku października 2017 roku chorą poddano operacji usunięcia tylnej części sromu z obustronną limfadenektomią pachwinowo-udową. W mikroskopowym badaniu materiału pooperacyjnego nie stwierdzono obecności komórek raka na sromie ani w usuniętych węzłach chłonnych (pCR). Gojenie ran przebiegało prawidłowo. Do maja 2019 roku chora pozostawała w pełnej remisji (ginekologicznie i radiologicznie), a jakość codziennego życia oceniała na poziomie dobrym.

Podsumowanie: W zaawansowanym nowotworze złośliwym sromu dla uniknięcia okaleczającego zabiegu operacyjnego można rozważyć przedoperacyjną radiochemioterapię. Chirurgia pozostaje zasadniczą metodą leczenia nowotworów sromu. Jednak z uwagi na wiek kobiet chorujących na raka sromu i wydłużenie średniej długości życia Polek, należy dążyć nie tylko do osiągnięcia maksymalnego efektu onkologicznego, ale także do zapewnienia dobrej jakości życia po zakończonym leczeniu.

Komentarz Eksperta

Wiesław Bał

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

Rak sromu to niezbyt często występujący nowotwór narządów rodnych kobiety. Choć podstawą leczenia jest zabieg chirurgiczny to w sytuacji dużego zaawansowania choroby, operacja wiąże się z pozostawieniem dużych ubytków tkankowych oraz wytworzeniem kolostomii. Obie sytuacje znacząco pogarszają jakość życia chorych. Wytyczne PTGO z 2017 roku pod redakcją prof. Sznurkowskiego zalecają u chorych na raka sromu, w przypadku zagrożenia kolostomią, przeprowadzenie radiochemioterapii przedoperacyjnej. Przebieg leczenia chorej przedstawiony w komentowanej pracy jest przykładem, że leczenie przedoperacyjne jest ważną częścią leczenia onkologicznego rozumianego jako całość postępowania z chorą na nowotwór złośliwy sromu. Zastosowane leczenie neoadjuwantowe doprowadziło do zmniejszenia masy guza i umożliwiło przeprowadzenia mniej okaleczającego zabiegu. Zastosowanie cisplatyny w skojarzeniu z radioterapią okazało się leczeniem dobrze tolerowanym i skutecznym, osiągnięto bowiem całkowitą remisję choroby. Należy również wspomnieć, że w sytuacji potwierdzenia całkowitej remisji patologicznej po radiochemioterapii (na podstawie biopsji łożu guza i ew. węzłów chłonnych) równoważną opcją postępowania może być również obserwacja (zalecenia NCCN).

P10

Rak jajnika/rak endometrium u pacjentki z zespołem Lyncha

Andrzej Kałmuk¹, Mateusz Kałmuk², Jakub Lizura¹¹Oddział Dzienny Chemioterapii i Pododdział Onkologiczny, Wielospecjalistyczny Szpital w Radomsku, Polska²Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Wstęp: Zespół Lyncha jest dziedziczną autosomalnie dominującą chorobą wywołaną przez mutacje nagromadzone w obrębie genów *MMR* (*Mismatch Repair System*) — *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2* i w wynosi odpowiednio około 37, 41, 13, 9%. Ważne jest ustalenie rozpoznania zespołu, ze względu na związane z nim podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów, takich jak rak jelita grubego i trzonu macicy. Poniżej przedstawiamy przypadek 54-letniej pacjentki z rakiem trzonu macicy u której stwierdzono zespół Lyncha.

Opis przypadku: Pacjentka operowana w 2006 roku rak trzonu macicy — zakres: *Extripatio uteri per vaginam*. Badanie histopatologiczne — *Adenocarcinoma endometrioidale* G1 pT1.NxMx. Obserwacja kliniczna. W 2014 roku badanie genetyczne — w DNA — *MSH2 mutation* (942 + 3A > T). Rozpoznano HNPCC susp. W 2016 roku analiza mutacji genu *BRCA1* i *BRCA2* nie stwierdzając mutacji. W maju 2018 roku powiększony węzeł chłonny pachwiny prawej — usunięto, histopatologia — zmiana przerzutowa raka. Ocena radiologiczna — rozsiew choroby w jamie brzusznej i miednicy mniejszej. Poziomu CA 125–93,3 U/ml i CA 15–3141,2 U/ml. Zabieg wykonano w czerwcu 2018 roku. W badaniu histopatologicznym *Adenocarcinoma partim clarcocellulare necroticans*. Ocena pooperacyjna MRI sierpień 2018 roku — nadal czynny proces nowotworowy. Włączono leczenie wg schematu *Paklitaxel weekly* — 80 mg/m² + Cyclofosamid 50 mg/dobę/po przez 18 tygodni. Po zakończeniu leczenia kontynuacja leczenia w oparciu o IA + Cyclofosamid 50 mg/dobę/po. Po roku — CTX + IA lub monoterapia IA, od 2018 roku otrzymała 8 cykli chemioterapii *Paklitaxel weekly*: 80 mg/m² + Cyclofosamid 50 mg/dobę codziennie po. Ocena radiologiczna w listopadzie 2018 roku — CR. Ponowna ocena radiologiczna — kwiecień 2019 rok — nadal remisja.

Omówienie przypadku: U pacjentki w badaniu genetycznym stwierdzono zespół Lyncha, który zwiększa ryzyko zachorowania na rak trzonu macicy o 40–60%. Histopatologia pooperacyjna — *Adenocarcinoma partim clarcocellulare* — świadczyć może o procesie nowotworowym wywodzącym się z jajników lub nawrotem odróżnicowanego raka trzonu macicy. W związku ze stwierdzoną mutacją w obrębie genów *MMR* stosowanie pochodnych platyn może być nieskuteczne z uwagi na oporność komórek nowotworowych na tą grupę leków. W raku trzonu macicy niestabilność mikrosatelitarna (MSI, *Microsatellite Instability*) dodatkowo może być związana z inaktywacją *MLH1* (hipermetylacja promotora).

W zależności od typu histopatologicznego raka trzonu macicy stwierdza się różny typ mutacji — endometrioidalny (K-ras, Beta-kateniny czy MSI), nieendometrioidalny (p-53, p-16, ERBB2 czy E-kadheryny). MacDonald i wsp. w swojej pracy nie wykazali różnicy między MSI a typem histopatologicznym, odsetkiem pięcioletnich przeżyć czy stopniem zaawansowania FIGO. Natomiast Maxwell i wsp. w swojej pracy wykazali MSI jako czynnik rokowniczo korzystny — pięcioletnie przeżycie z MSI lub bez MSI wynosi odpowiednio (77% vs. 48%). W najnowszej klasyfikacji raka trzonu macicy zaproponowanej przez *The Cancer Genomic Atlas* (TCGA) rutynowo zastosowano ocenę mutacji stwierdzonych w badaniu materiału histopatologicznego (cztery stopnie).

Powyższy przypadek świadczy o skuteczności leczenia, ustalonego na podstawie profilu zaburzeń genetycznych (Zespół Lyncha), stwierdzenia genu *MMR*, świadczących o oporności na pochodne platyn oraz podjęcie decyzji o leczeniu antyangiogennym — CTX doustnie codziennie 50 mg oraz Paklitaxel co tydzień w dawce 80 mg/m².

Komentarz Eksperta

Tomasz Kubiatowski

Oddział Onkologii, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin, Polska

Przyczyną powstawania zespołu Lyncha jest obecność mutacji zarodkowych w genach kodujących białka systemu naprawy *MMR* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) lub też utrata ekspresji genu *MSH2* będąca następstwem delecji w genie *EPCAM*. Mutacje te stwierdzone w jednym z alleli wymienionych genów są niewystarczające do wyłączenia jego funkcji. Stąd też dla wystąpienia zespołu konieczna jest inaktywacja, na drodze utraty heterozygotyczności czy zmian epigenetycznych (hipermetylacja promotora) funkcji drugiego allela. Główną rolą systemu *MMR* jest utrzymywanie integralności genomu poprzez usuwanie nieprawidłowo wbudowanych par zasad lub krótkich fragmentów DNA zaburzających prawidłowy przebieg procesu replikacji. Dotyczy to głównie regionów cechujących się wysokim odsetkiem powtórzeń nukleotydowych (tzw. mikrosatelity) dlatego też zaburzeniu funkcji systemu *MMR* towarzyszy obecność niestabilności mikrosatelitarnych. Konsekwencją powyższych zjawisk może być zaburzenie ekspresji genów kodujących białka regulatorowe cyklu komórkowego czy też inicjujące apoptozę. Stwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnych u chorych z rozpoznaniem rakiem jelita grubego nie jest jednoznaczne z rozpoznaniem zespołu Lyncha, gdyż jak wykazano w licznych pracach u około 15% chorych stan ten może być konsekwencją nieprawidłowej metylacji DNA wynikającej z mutacji w genie *BRAF*.

Kliniczną manifestacją zaburzeń molekularnych składających się na zespół Lyncha jest zwiększona częstość występowania nowotworów jelita grubego, trzonu macicy ale także nowotworów jajnika, żołądka, jelita cienkiego, dróg żółciowych, miedniczki nerkowej, moczowodu czy też glejaków. Istnieją również doniesienia literaturowe opisujące korelację między zaburzeniem systemu *MMR* a rozwojem raka trzustki, prostaty czy też mięsaków tkanek miękkich.

Dynamiczny rozwój biologii molekularnej, nowoczesnych technik diagnostycznych opartych na sekwencjonowaniu (np. NGS) oraz technik bioinformatycznych umożliwia nie tylko opisanie i zrozumienie szeregu zmian towarzyszących procesowi transformacji nowotworowej ale co ważniejsze nieść może konkretne implikacje kliniczne dla chorego. Stanowić może bowiem podstawę dla doboru najskuteczniejszej terapii a tym samym unikania niekiedy cytostatyków zalecanych w danym wskazaniu, które ze względu na współistniejące zaburzenia molekularne nie mają możliwości skutecznego działania. Wymaga to jednak wprowadzenia szeregu rozwiązań systemowych umożliwiających finansowanie badań oraz promujących współpracę onkologów, genetyków oraz biologów molekularnych.

P11

Wielogniskowa postać choroby Castlemana — rzadka choroba o nietypowym przebiegu

Olga Biernacka, Róża Pożniak-Balicka, Anna Kamińska

Zakład Radioterapii, Szpital Uniwersytecki im. Karola Macinkowskiego w Zielonej Górze, Polska

Wstęp: Choroba Castlemana należy do rzadkich rozrostów limfocytarnych o nieznannej etiologii. Zwykle ma łagodną, nienowotworową postać. Choroba nieco częściej występuje u kobiet (56% przypadków). Choć została opisana ponad 50 lat temu, nadal wzbudza wiele kontrowersji. Benjamin Castleman i wsp. opisali w 1956 r. postać naczyniowo-szklistą, zlokalizowaną w śródpiersiu. Obecnie histopatologicznie wyróżniamy postać naczyniowo-szklistą, postać plazmatyczno-komórkową i postać przejściową (mieszaną), natomiast klinicznie wyróżnia się dwie postaci choroby: postać zlokalizowaną i postać wielośrodkową (rozsianą). Wielośrodkowa postać choroby Castlemana uważana jest za potencjalnie złośliwy rozrost limfatyczny związany z POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal proteinemia, skin changes*) oraz z *osteosclerotic myeloma*, mięsakiem Kaposiego i z AIDS.

Opis przypadku: Kobieta lat 51, leczona w Szpitalu Uniwersyteckim w Zielonej Górze z powodu choroby Castlemana w stanie ogólnym dobrym WHO-1, diagnozowana od 2015 r. z powodu twardych, niebolesnych guzów na szyi. Przeprowadzono wówczas diagnostykę różnicową endokrynologiczną i reumatologiczną — chora nie zgłaszała dolegliwości typowych dla choroby Castlemana. Skarżyła się na okresowo występujące zmiany skórne o typie guzkowo-rumieniowym. W wywiadzie nadciśnienie tętnicze, cukrzyca insulinoniezależna, choroba zwyrodnieniowa stawów. U siostry bliźniaczki zdiagnozowano chorobę Fahrena. W lipcu 2017 r. na podstawie badania histopatologicznego guzka rozpoznano wczesną fazę wariantu szklisto-naczyniowego choroby Castlemana. Następnie w grudniu 2017 r. wykonano trepanobiopsję i badania wirusologiczne. Nie stwierdzono cech zespołu POEMS. W badaniu MR *whole body* nie stwierdzono ognisk osteosklerotycznych, w USG obwodowych węzłów chłonnych opisano bezchowe węzły chłonne szyjne, hipochogenne podobojczykowe i pachwinowe, natomiast w KT klatki piersiowej — pojedyncze w oknie aortalno-płucnym oraz prawej wnęce płucnej. Na podstawie badania PET-CT w lipcu 2018 stwierdzono aktywne metabolicznie węzły chłonne obustronnie szyjne (grupa IIA po stronie prawej i lewej oraz III po stronie lewej), niejednoznaczne węzły w okolicy wnetki prawej i węzeł chłonny podostrogowy. Rozpoznano chorobę wielogniskową i zakwalifikowano chorą do leczenia wg CHOP-R. W ocenie po 3. cyklu CHOP-R stwierdzono cechy remisji, zmniejszenie węzłów chłonnych szyjnych. Chora zakwalifikowana do kontynuacji leczenia. Tolerancja leczenia dobra. W okresie 11.07.2018–25.10.2018 podano łącznie 6 cykli chemioterapii. W PET-CT po chemioterapii stwierdzono całkowitą remisję metaboliczną. Pacjentkę poddano w terminie 06.03.2019–02.04.2019 radioterapii układu chłonnego szyi grup II i III obustronnie, podając dawkę całkowitą 36 Gy. Pacjentka pozostaje pod stałą kontrolą ambulatoryjną.

Omówienie: Wielośrodkowa postać choroby Castlemana charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem, ze wskaźnikiem śmiertelności około 50% i średnim przeżyciem 26 miesięcy. wielogniskowe formy choroby Castlemana stanowią mniej niż 10% przypadków. W przypadku postaci zlokalizowanej choroby Castlemana zasadniczym leczeniem jest radykalne wycięcie chirurgiczne. Rokowanie jest w tych przypadkach dobre. Dla postaci uogólnionych rokowanie jest złe, a w postępowaniu terapeutycznym stosowana jest chemioterapia i radioterapia. Podsumowując, choroba Castlemana jest rzadkim schorzeniem, które należy brać pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej zmian węzłowych, rzadziej narządowych o nieznannej etiologii. Często przebieg choroby jest związany z innymi chorobami, zwłaszcza nowotworowymi, występuje częściej u osób z zaburzeniami odporności, w tym szczególnie u chorych na AIDS na co należy zwrócić szczególną uwagę w trakcie procesu diagnostycznego.

Komentarz Eksperta

Tomasz Kubiatowski

Oddział Onkologii, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin, Polska

Pojęciem choroby Castlemana określa się heterogenną grupę chorób limfoproliferacyjnych przebiegających z powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych oraz mogących współistnieć z infekcją wirusem HHV-8. Ze względu na ilość zajętych węzłów chłonnych wyróżnić możemy postać ogniskową obejmującą powiększenie pojedynczych węzłów chłonnych w jednej lokalizacji oraz postać wielogniskową przebiegającą z uogólnioną limfadenopatią, której towarzyszą hepatosplenomegalia czy też zaburzenie funkcji narządów wynikające z nadmiernego uwalniania czynników prozapalnych w tym IL-6. Postać wielogniskową będącą następstwem infekcji wirusem HHV-8 stwierdzana jest u chorych HIV seropozytywnych oraz towarzyszyć może innym stanom patologicznym przebiegającym z obniżeniem odporności. U około 50% chorych z rozpoznaną postacią wielogniskową HHV-8 ujemnych przyczyna prowadząca do rozwoju choroby pozostaje nieznaną (postać idiopatyczna).

Wystąpienie choroby Castlemana może być związane z rozwojem chorób nowotworowych takich jak chłoniak Hodgkina, chłoniaki niezłaznicze czy też zespół POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes*). W diagnostyce różnicowej zawsze należy uwzględnić choroby infekcyjne (powiększenie węzłów chłonnych w przebiegu toksoplazmozy, infekcji wirusem HIV), choroby limfoproliferacyjne (chłoniaki niezłaznicze takie jak chłoniak grudkowy, chłoniak sterfy brzeżnej czy chłoniak płaszczą) mięsaki, szpiczak plazmocytowy, jak również choroby z autoimmunologicznej (reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny — ALPS). Przeprowadzenie prawidłowej diagnostyki różnicowej ma szczególne znaczenie w przypadku postaci wielogniskowej przebiegającej z gorączką, uogólnioną limfadenopatią, hepatosplenomegalią, wysiękami do jam ciała oraz objawami ze strony układu oddechowego sugerujące obecność limfocytarnego, śródmiąższowego zapalenia płuc. Typowymi dla zespołu wielogniskowego zaburzeniami stwierdzanymi w badaniach laboratoryjnych są natomiast anemia, trombocytopenia, hypoalbuminemia, hypergammaglobulinemia poliklonalna oraz podwyższenie poziomu białka CRP w surowicy krwi. Z innych zaburzeń wymienić należy podwyższenie poziomu IL-6, IL-10, IL-5, IL-8, IL-12 oraz LDH. Cennym może być również dokonanie oceny techniką PCR ilości kopii wirusa HHV-8.

Leczenie postaci ogniskowej opiera się na resekcji chirurgicznej zmiany. U chorych nieoperacyjnych zastosowanie znajduje Rituximab czy też Siltuximab oraz radioterapia prowadząca do uzyskania remisji całkowitej u 40% chorych. W przypadku postaci wielogniskowej podstawa terapii jest kojarzenie rituximabu z chemioterapią (liposomalna doxorubicyna, etopozyd, itd.).

P12

Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu chorego na zaawansowanego czerniaka błon śluzowych nosa

Anna Mariuk-Jarema, Paweł Rogala, Piotr Rutkowski

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

Czerniak błon śluzowych charakteryzuje się rzadszym występowaniem, bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem w porównaniu z czerniakiem skóry. Odmienne są też rodzaje zaburzeń molekularnych odpowiedzialnych za ich rozwój. W przypadku postaci skórnej mutacje w genie *BRAF* występują u około połowy chorych. Natomiast w czerniakach błon śluzowych identyfikowane są jedynie u niewielkiej liczby pacjentów (3–11%).

U 54-letniego mężczyzny, po przebytych zabiegach usunięcia licznych polipów z przewodów nosowych, w badaniu patomorfologicznym rozpoznano czerniaka błon śluzowych. W badaniu TK uwidoczono zmianę w lewej jamie nosowej powodującą destrukcję kostną komórek sitowia, ściany przysiódkowej przewodu łzowego oraz oczodołu lewego. Nie opisano przerzutów odległych. Po potwierdzeniu obecności mutacji w kodonie V600 *BRAF* chory rozpoczął leczenie dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego. Po 6 miesiącach terapii, w kontrolnym badaniu TK, stwierdzono całkowitą regresję guza. W czasie leczenia wystąpiła toksyczność wątrobowa i nerkowa, odpowiednio w stopniu III i II według CTCAE. W związku z powyższym zdecydowano o odstawieniu trametynibu i kontynuowaniu dabrafenibu w zredukowanej dawce. Chory otrzymuje leczenie do chwili obecnej, a jego stan ogólny pozostaje dobry. Utrzymuje się remisja choroby. Z powodu rzadkiego występowania etiopatogeneza i przebieg kliniczny czerniaka błon śluzowych są słabo poznane i brakuje oddzielnych zaleceń dotyczących leczenia. Możliwość wykorzystania terapii celowanych, takich jak inhibitory BRAF i MEK, stwarza szansę na poprawę rokowania w tej grupie chorych.

Pytania:

1. Jakie są inne możliwości leczenia pacjentów chorych na czerniaka błon śluzowych?
2. Jakie są dotychczasowe wyniki w zakresie skuteczności inhibitorów BRAF i KIT w leczeniu czerniaków błon śluzowych?

Komentarz Eksperta

Monika Dudzisz-Śledź

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

Czerniaki błon śluzowych, które stanowią około 1,4% wszystkich czerniaków oraz 0,03% wszystkich nowo zdiagnozowanych nowotworów, charakteryzują się bardzo złym rokowaniem, w większości przypadków dochodzi do rozwoju przerzutów odległych. Wskaźnik przeżycia 5-letniego chorych na czerniaki błon śluzowych (łącznie dla wszystkich stopni zaawansowania) wynosi 14% w porównaniu do 90% w przypadku chorych na czerniaki skóry. W czerniaku skóry opublikowano wyniki licznych badań poświęconych ocenie skuteczności terapii ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii. Dane dotyczące skuteczności tych metod leczenia u chorych na czerniaki błon śluzowych są ograniczone. U chorych z obecną mutacją V600 w genie *BRAF* zasadne jest zastosowanie terapii skojarzonej anty-BRAF i anty-MEK, natomiast brak jest dostępnych wyników badań klinicznych z zastosowaniem tych leków w tej grupie chorych. Mutacje w genie *BRAF* występują jedynie u około 3–11% chorych na czerniaki błon śluzowych, w porównaniu do ok. 50% chorych na czerniaki skóry. Mimo to badanie molekularne należy wykonać u każdego chorego z przerzutami lub chorobą zaawansowaną miejscowo i u każdego chorego na czerniaka błony śluzowej z obecną mutacją w genie *BRAF* kwalifikowanego do leczenia systemowego należy rozważyć zastosowanie inhibitorów BRAF + MEK. Leczenie takie zostało zastosowane z bardzo dobrym wynikiem, mimo konieczności zmodyfikowania schematu leczenia w związku z obserwowaną toksycznością, u chorego omawianego przez autorów opisu przypadku „Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w leczeniu chorego na zaawansowanego czerniaka błon śluzowych nosa”. Podstawą leczenia chorych na czerniaki błon śluzowych bez obecności mutacji *BRAF* V600 w stadium nieoperacyjnym lub z przerzutami jest aktualnie immunoterapia, przy czym dane na ten temat są ograniczone. W 2017 roku opublikowano wyniki analizy zbiorczej chorych na czerniaki skóry i błon śluzowych leczonych niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w kilku badaniach klinicznych. Wyniki tej analizy wskazują na zasadność stosowania immunoterapii u chorych na czerniaki błon śluzowych, jednak wyniki skuteczności tego leczenia są gorsze w porównaniu do czerniaków skóry. W 2018 roku opublikowano wyniki zbiorczej analizy danych pochodzących od chorych uczestniczących w trzech badaniach klinicznych z zastosowaniem pembrolizumabu w leczeniu chorych na czerniaka, które potwierdziły również skuteczność tego leku w podgrupie chorych na czerniaka błon śluzowych. Wskaźnik odpowiedzi wyniósł 19%, a mediana czasu trwania odpowiedzi 27,6 miesiąca. Należy zwrócić uwagę, iż u około 7–17% chorych na czerniaki błon śluzowych stwierdzane są zaburzenia w genie *KIT* (mutacje, amplifikacje) i w takich przypadkach opcję postępowania może stanowić terapia ukierunkowana molekularnie np. imatinibem lub nilotinibem (wskaźniki odpowiedzi w badaniach 2. fazy z zastosowaniem tych dwu leków wyniosły od 17 do 30%). Istotną opcją terapeutyczną w chorobie zaawansowanej pozostaje radioterapia paliatywna stosowana z zamiarem opanowania lub zminimalizowania objawów związanych z chorobą, takich jak np. krwawienie z guza.

Indeks Autorów

Bal W.	E17, E18, E29, E31	Legieć W.	E18
Bar-Letkiewicz I.	E3	Lipa A.	E2
Biernacka O.	E33	Lizura J.	E32
Borkowska A.	E1	Ługowska I.	E1, E3
Bryl M.	E4	Mackiewicz J.	E2, E3
Budny B.	E18, E29	Magalas S.	E17
Bylina E.	E6	Maksymiuk B.	E15
Cencelewicz A.	E20	Mańko J.	E29
Chmielowska E.	E4	Mariuk-Jarema A.	E3, E15, E34
Chreptowicz A.	E20	Mazur M.	E7
Cioch M.	E18, E29	Michalski W.	E5, E20
Copija A.	E23	Milanowski J.	E4
Cybulska-Stopa B.	E2, E3	Misztal M.	E12
Czachowska A.	E14	Morysiński T.	E1
Czarnecka A.	E1, E2, E3, E5, E11	Mróz A.	E20
Czarnuszewicz M.	E28	Murawa D.	E16
Czernek U.	E24, E27	Myśliwiec P.	E28
Czyżewicz G.	E4	Nietupski K.	E20
Czyżykowski R.	E13, E24	Niwińska A.	E5
Demkow T.	E20	Nowakowska-Zajdel E.	E23
Dębska-Szmich S.	E13, E24	Nowecki Z.	E5
Domagała-Haduch M.	E3	Olesiński T.	E6
Drosik A.	E3	Olszewski W.	E5
Dudzisz-Śledź M.	E1, E3, E23, E30, E34	Osielczak M.	E3
Dziazduszek R.	E4	Pamuła-Piłat J.	E7
Dziura R.	E2	Patla A.	E8, E9, E10
Galus Ł.	E2	Piejko K.	E3
Gerke W.	E20	Piórek A.	E19
Gęga-Czarnota A.	E2	Placzke J.	E1
Goławska M.	E25	Pluta E.	E8, E9, E10
Góra E.	E8, E9, E10	Plużański A.	E19
Grochulska-Nalazek B.	E25	Pogoda K.	E5
Grodzicki T.	E6	Poniatowska G.	E20
Grzybowska E.	E7	Potemski P.	E12, E13, E24, E27
Huszno J.	E7	Poźniak-Balicka R.	E16, E17, E28, E33
Iwanowska-Chomiak B.	E17, E28	Rajczykowski M.	E2, E3
Jagielska B.	E14, E22	Ramlau R.	E4
Jagiełło-Gruszczyński A.	E5	Ratuszyńska J.	E26
Jastrzębiowska K.	E5	Regulski K.	E3
Jońska-Gmyrek J.	E20, E25	Rogala P.	E1, E2, E3, E11, E15, E34
Kabat D.	E8, E9, E10	Rózanowski P.	E13, E14, E16, E26
Kajdrowicz T.	E8	Rusetska N.	E5
Kałmuk A.	E32	Rutkowski P.	E1, E2, E3, E5, E6, E11, E15, E34
Kałmuk M.	E32	Ryś-Bednarska M.	E12
Kamińska A.	E33	Sarnowska E.	E5
Kisielewicz K.	E8, E9, E10	Skóra T.	E8, E9, E10
Klimczak A.	E1, E5, E6, E15	Sobiborowicz A.	E5
Knetki-Wróblewska M.	E4	Sobocińska M.	E27
Kołosza Z.	E7	Spatek M.	E1
Kopeć R.	E9, E10	Starosławska E.	E18, E29
Koseł H.	E6	Stępień M.	E31
Koseła-Paterczyk H.	E1, E3, E5, E15	Streb J.	E2
Kowalski D.	E4, E19	Sulicka-Grodzicka J.	E6
Kozak K.	E1	Surdacki A.	E6
Krakowska M.	E12	Suwiński R.	E3
Krawiec K.	E24	Szadurska A.	E8, E9, E10
Krzakowski M.	E4, E19	Szczęсна P.	E27
Kubiatowski T.	E19, E20, E21, E22, E24, E32, E33	Szczęśny T.	E3
Kucharz J.	E2	Szwiec M.	E26
Kurczewska-Michalak M.	E13		

Śliwa M.	E12	Wasińska D.	E26
Śmiałek-Kania K.	E14, E22	Wągradzki M.	E11, E15
Świtaj T.	E1, E3, E5, E6	Wiechno P.	E20, E25
Tałasiewicz K.	E14, E22	Wiśniewski R.	E3
Teterycz P.	E1, E2, E3, E5	Witkoś A.	E23
Tęcza K.	E7	Wojton-Dziewońska D.	E8, E9, E10
Tysarowski A.	E6	Wrona E.	E13
Wach M.	E29	Wysocki P.	E2
Wachowiak M.	E26	Ziobro M.	E2, E3
Walter-Croneck A.	E18		