

Alina Strąg-Lemanowicz¹, Wojciech Leppert²¹ Oddział Medycyny Paliatywnej, Szpital Wojewódzki w Pile² Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rola onkologicznego leczenia systemowego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

Streszczenie

W zaawansowanej fazie choroby nowotworowej u większości chorych dochodzi do rozsiewu i w konsekwencji wystąpienia licznych objawów, co stanowi podstawę do rozważenia leczenia systemowego (chemioterapii, hormonoterapii, immunoterapii i leczenia celowanego). Spośród nowotworów litych najczęstsze wskazanie do leczenia chemicznego stanowią guzy o znacznej (rak jądra, nowotwory zarodkowe, drobnokomórkowy rak płuca, nowotwory jajnika, rak piersi) i umiarkowanej chemiowrażliwości (niedrobnokomórkowy rak płuca, nowotwory głowy i szyi, rak szyjki macicy, gruczolakoraki przewodu pokarmowego). Inne wskazanie stanowią stany nagłe: zespół żyły głównej górnej, ucisk rdzenia kręgowego, przerzuty do mózgowia, nasilone dolegliwości bólowe i duszność wywołane przez nowotwory, które odpowiadają na leczenie chemiczne. Oprócz rozpoznania histologicznego istotnym czynnikiem decydującym o kwalifikacji chorych do leczenia systemowego jest stan ogólny pacjentów oraz chęć podjęcia chemioterapii, mimo świadomości, że często powoduje liczne działania niepożądane. W przypadku miejscowego rozwoju nowotworu rozważana jest radioterapia lub interwencja chirurgiczna. Najczęstsze wskazanie do paliatywnej hormonoterapii dotyczy chorych z rozpoznaniem raka piersi i błony śluzowej trzonu macicy oraz pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.

Nowe możliwości terapeutyczne dają zastosowanie terapii celowanych, których skuteczność w nowotworach litych pozostaje jednak najczęściej niezadowalająca. Umiejętne wykorzystanie leczenia onkologicznego z założeniem paliatywnym może zahamować bądź spowolnić rozwój nowotworu i skutecznie złagodzić objawy, a w konsekwencji poprawić jakość i wydłużyć czas przeżycia chorych na nowotwory. W artykule omówiono najczęstsze wskazania do leczenia chemicznego u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, ponadto zwrócono uwagę na działania niepożądane i konieczność właściwej kwalifikacji chorych do leczenia.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 1: 11–22

Słowa kluczowe: paliatywna chemioterapia, leczenie, opieka paliatywna, zaawansowana choroba nowotworowa

Wstęp

Teoretyczne podstawy leczenia cytostatykami

Leczenie chemiczne polega na podawaniu cytostatyków w celu zniszczenia możliwie największej liczby komórek nowotworowych w organizmie chorego na

nowotwór. Chemioterapia jest najczęściej stosowana w skojarzeniu z innymi metodami leczenia onkologicznego (chirurgią, radioterapią, lekami celowanymi i immunoterapią). Wynika to z faktu, iż wyłączenie stosowanie cytostatyków pozwala na wyleczenie tylko niewielkiego odsetka (ok. 5%) chorych na nowotwory

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Wojciech Leppert
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Osiedle Rusa 25A, 61-245 Poznań,
tel. i faks: 61 8738 303, e-mail: wojciechleppert@wp.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 1, 11–22
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Tabela 1. Rodzaje nowotworów, w przypadku których możliwe jest wyleczenie po zastosowaniu chemioterapii [1]

Chemioterapia jako metoda samodzielna	Chemioterapia jako metoda uzupełniająca
Nabłoniak kosmówkowy	Rak jądra
Raki zarodkowe	Rak gruczołu piersiowego
Ostra białaczka limfatyczna	Rak jelita grubego
Ostra białaczka szpikowa	Rak jajnika
Ziarnica złośliwa	Mięsak kościopochodny
Chłoniaki nieziarnicze o wysokiej złośliwości	Mięsak tkanek miękkich
Guz Wilmsa	
Neuroblastoma	
Mięśniaki mięśni poprzecznie prążkowanych typu dziecięcego	
Mięsak Ewinga	
Rak drobnokomórkowy płuca	

złośliwe. Znacznie lepsze wyniki przynosi zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z wymienionymi metodami leczenia onkologicznego. W tabeli 1 przedstawiono nowotwory, które można wyleczyć przy zastosowaniu chemioterapii samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi metodami leczenia onkologicznego.

Mechanizm działania większości cytostatyków polega na wywoływaniu uszkodzeń DNA w komórce nowotworowej. Do uszkodzeń DNA dochodzi na drodze różnych mechanizmów, stąd cytostatyki podzielono na kilka grup. Poniżej zebrano najczęściej stosowane grupy leków cytostatycznych [1–4].

1. Leki alkilujące:

- pochodne nitrogranulogenu: cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan, chlorambucyl;
- pochodne nitrozomocznika: karmustyna, lomustyna, semustyna (metylCCNU), streptozocyna, chlorozotocyna;
- związki platyny: cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna;
- związki różne: tiotepa, altretamina, busulfan, dakarbazyne, prokarbazyne, amsakryna, daktynomycyna.

2. Alkaloidy roślinne:

- alkaloidy barwinka *Vinca rosea*: winkrystyna, windezyna, winblastyna;
- podofilotoksyny: etopozyd, tenipozyd;
- kampopecyny (inhibitory topoizomerazy I): topotekan, irynotekan;
- taksany: docetaksel, paklitaksel, kabazytaksel.

- #### 3. Antymetabolity: hydroksykarbamid (inhibitor reduktazy rybonukleotydowej), 5-fluorouracyl (analog tymidyny), kapecytabina (aktywny prolek 5-fluorouracylu podawany drogą doustną), fludarabina (analog adeniny), kladrybina, nelarabina, kłofarabina (analogi puryn), floksurydyna (analog pirymidyny), metotreksat i pemetreksed (antagoniści kwasu foliowego), gemcytabina (analog deoksycytydyny nukleozydowy), cytarabina (ana-

- log deoksycytydyny), 6-merkaptopuryna (analog hipoksantyny), 6-tioguanidyna (analog guaniny).
4. Antybiotyki przeciwnowotworowe: epirubicyna, doksorubicyna, idarubicyna, mitomycyna C, mitoksantron, bleomycyna.
 5. Talidomid i pochodne (lenalidomid, aktimid) — leki immunomodulujące, przeciwzapalne i antyangiogenne.

Mechanizmy działania wymienionych grup leków są różne. Leki alkilujące hamują zdolność DNA do replikacji, wykazują zdolność do przyłączania rodników alkilowych do DNA, RNA, enzymów i hormonów o strukturze białkowej, co powoduje zaburzenia syntezy białek i aktywnych enzymów. Związki platyny tworzą połączenia między nićmi spirali DNA, które prawdopodobnie prowadzą do apoptozy (programowanej śmierci komórki). Alkaloidy barwinka *Vinca rosea* łączą się z tubuliną — białkiem, które wchodzi w skład wrzeciona podziałowego, co uniemożliwia tworzenie mikrotubul i struktur wrzeciona mitotycznego i w konsekwencji powoduje śmierć komórki. Podofilotoksyny powodują uszkodzenie DNA poprzez inhibicję topoizomerazy II, a to powoduje zahamowanie replikacji DNA i w konsekwencji apoptozę. Kampopecyny hamują jądrowy enzym DNA topoizomerazę I, która zmniejsza napięcie torsyjne dwuniciowego DNA podczas replikacji i transkrypcji i skutkuje przerwaniem podwójnej nici DNA i apoptozą komórki.

Taksany stanowią nowszą grupę leków, do których zaliczany jest docetaksel, który jest produkowany z igieł cisa europejskiego (*Taxus baccata*), i paklitaksel otrzymywany z cisa amerykańskiego (*Taxus brevifolia*). Obydwa leki powodują nasilenie włączania tubuliny do struktur mikrotubuli, po czym hamują depolimeryzację tubulin, co skutkuje powstaniem niefunkcjonalnego wrzeciona mitotycznego. Antymetabolity zaburzają biosyntezę kwasów nukleinowych, ulegając wbudowaniu do DNA, zamiast prawidłowych związków, co wywołuje powstawanie nieprawidłowych

łańcuchów DNA i zahamowanie wzrostu komórki lub apoptozę. Antybiotyki przeciwnowotworowe wiążą się z DNA, skutkują rozerwaniem podwójnej spirali, co uniemożliwia replikację RNA i syntezę białek. Leki te powodują hamowanie topoizomerazy II, budowę wiązań poprzecznych łańcuchów DNA i produkcję aktywnych chemicznie nadtlenuków. Leki cytostatyczne wywierają działanie głównie na komórki znajdujące się w cyklu komórkowym, czyli komórki proliferujące, mają jednak nieznaczny wpływ na komórki spoczynkowe, które znajdują się w fazie G_0 cyklu komórkowego.

Poszczególne leki cytostatyczne działają na komórki w określonej fazie cyklu komórkowego (cytostatyki fazozależne) lub wywierają działanie niezależnie od fazy cyklu komórkowego (cytostatyki fazoniezależne). Cechą cytostatyków zależnych od fazy cyklu komórkowego jest fakt, iż podanie tej samej ilości cytostatyku w dawkach podzielonych jest skuteczniejsze niż zastosowanie leku w tej samej dawce jednorazowo. Ponadto, efekty działania tej grupy leków są lepsze, jeżeli w nowotworze występuje więcej komórek proliferujących. Większość leków alkilujących (pochodne nitrogranulogenu, nitrozomocznika, związki platyny, tiotepa, busulfan, prokarbazyna i daktynomycyna) należy do cytostatyków fazoniezależnych. Alkaloidy barwinka, podofilotoksyny działają na komórki w fazie M (mitozy), a antymetabolity i antybiotyki przeciwnowotworowe — w fazie S (syntezy kwasów nukleinowych).

Leczenie chemiczne może być prowadzone przy użyciu jednego bądź wielu cytostatyków. Ten ostatni sposób leczenia jest zwykle skuteczniejszy niż podawanie jednego leku. Stosując programy wielolekowe, należy przestrzegać następujących zasad:

1. Każdy lek powinien się odznaczać aktywnością w monoterapii.
2. Zastosowane leki powinny się różnić mechanizmem działania, tak aby ich efekty się sumowały.
3. Preferowane są zestawy leków o działaniu synergistycznym.
4. Leki powinny się różnić toksycznością, tak aby były podawane w bezpiecznej, ale maksymalnej dawce.
5. Lekooporność na każdy z leków powinna powstawać w różnych mechanizmach.

W chemioterapii bardzo istotne jest podawanie należnych dawek leków w określonych odstępach czasowych. Pozwala to na zniszczenie możliwie największej liczby komórek nowotworowych. U chorych w zaawansowanej chorobie nowotworowej zamiast schematów leczenia kilkoma lekami niejednokrotnie zapada decyzja o monoterapii. Najczęściej wynika to z faktu złego stanu ogólnego chorych oraz celu leczenia — wiadomo, że w zaawansowanej fazie nowotworu nie jest nim wyleczenie, ale łagodzenie objawów, a co za tym idzie, poprawa jakości życia

chorych i niekiedy wydłużenie czasu przeżycia [5]. Do osiągnięcia tych celów nie jest konieczne zniszczenie całej masy nowotworu, dlatego można podawać jeden cytostatyk [6]. Obserwowane po podaniu cytostatyków szybkie efekty przeciwbólowe są związane z efektem cytotoksycznym chemioterapii. Cytostatyki powodują zahamowanie uwalniania cytokin, na przykład metotreksat hamuje syntezę interleukiny-1 oraz zmniejsza produkcję leukotrienów i prostaglandyn. Ponadto, cytostatyki wywierają znaczący wpływ na granulocyty, limfocyty i monocyty [2].

Objawy niepożądane chemioterapii

Istotny problem kliniczny u chorych z zaawansowanym nowotworem stanowi znaczna toksyczność leczenia chemicznego. Jest to także jeden z argumentów na stosowanie cytostatyków o możliwie ograniczonych działaniach niepożądanych, często w monoterapii. Należy podkreślić, że onkolog kliniczny często podejmuje trudną, ale słuszną decyzję odstąpienia od dalszego leczenia cytostatykami, na przykład w przypadku zaawansowanych nowotworów o niewielkiej wrażliwości na cytostatyki i ciężkiego stanu ogólnego chorych. Stosowanie chemioterapii jest wówczas związane z objawami niepożądanymi, które mogą znacznie obniżyć jakość życia chorych, natomiast odpowiedź terapeutyczna jest zazwyczaj znikoma i nie powoduje istotnego zmniejszenia masy guza i złagodzenia objawów ani nie wydłuża istotnie czasu przeżycia. Leczenie chemiczne może powodować wiele objawów niepożądanych występujących w krótkim czasie po podaniu cytostatyków lub też po dłuższym czasie od zakończenia leczenia.

Do najczęściej występujących ostrych objawów niepożądanych po podaniu większości cytostatyków należą: nudności i wymioty, utrata apetytu, odczyny ze strony śluzówek przewodu pokarmowego i zaburzenia czynności szpiku kostnego (najczęściej manifestujące się obniżeniem liczby krwinek białych). Do najbardziej emetogennych zaliczane są schematy leczenia chemicznego zawierające duże dawki cisplatyny, dokсорubicyny, ifosfamid, irinotekanu, etopozydu, cyklofosfamid. Z tych powodów równie ważne jak samo leczenie chemiczne staje się postępowanie wspomagające, które ma na celu łagodzenie wymienionych objawów. Konieczne jest profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych, zarówno przed jak i w czasie leczenia, a także po zakończeniu chemioterapii. Leczenie wymiotów podczas chemioterapii jest bardzo ważne, również z powodu znacznej nefrotoksyczności niektórych cytostatyków, co przy odwodnieniu wywołanym wymiotami może znacznie upośledzać funkcję nerek, a to z kolei może uniemożliwić kontynuację

leczenia chemicznego. U chorych z nasilonym lękiem, występującym przed podaniem wysoce emetogenicznej chemioterapii (np. wywołanych cisplatyną), może dochodzić do wystąpienia poprzedzających nudności i wymiotów. Wskazane jest wówczas rozważenie podania benzodwuzepin, które poprzez zmniejszenie nasilenia lęku mogą ograniczyć występowanie tych dolegliwości. Wysoce emetogeniczne schematy chemioterapii wywołują opóźnione nudności i wymioty, które występują do kilku dni po zakończeniu podania cytostatyków i wymagają właściwego leczenia [7].

Do częstych powikłań hematologicznych po podaniu cytostatyków są zaliczane: leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość, dlatego konieczne jest kontrolowanie poziomu składników morfotycznych krwi (zwłaszcza leukocytów) zarówno przed każdym cyklem chemioterapii, a niekiedy również po podaniu cytostatyków. Największy spodziewany spadek liczby neutrofilii występuje zazwyczaj pomiędzy 7. a 10. dniem od podania cytostatyków. W przypadku wzrostu temperatury ciała powyżej 38 stopni C niezbędne jest wykonanie badania morfologii z określeniem liczby neutrofilii i natychmiastowe skierowanie pacjentów do leczenia szpitalnego, gdy rozpoznawana jest gorączka neutropeniczna. Brak neutropenii umożliwia leczenie chorego w warunkach domowych. W razie znacznego ryzyka wystąpienia infekcji związanej z neutropenią w uzasadnionych przypadkach zalecane jest profilaktyczne stosowanie czynników wzrostu granulocytów (pegfilgrastim) [8].

Od czasu powszechnego stosowania chemioterapii z użyciem taksanów (docetaksel, paklitaksel) w leczeniu raka piersi, raka jajnika, niedrobnokomórkowego raka płuca i chemioterapii opartej na oksaliplatynie stosowanej w leczeniu raka jelita grubego, raka żołądka, raka trzustki, bardzo często występuje bolesna polineuropatia obwodowa (w przypadku oksaliplatyny szczególnie indukowana zimnem). Leczenie bólu wywołanego cytostatykami jest trudne i zwykle podobne do terapii bólu neuropatycznego wywołanego rozwojem nowotworu bądź innymi przyczynami.

Częstym powikłaniem leczenia chemicznego jest wyłysienie, które towarzyszy podaniu niektórych cytostatyków. Istotne jest, aby chorzy, a zwłaszcza chore, zostali wcześniej o tym fakcie poinformowani i mogli się zaopatrzyć w perukę. Innymi zmianami związanymi z wyglądem chorych są zmiany dotyczące płytek paznokciowych (najczęściej po taksanach) czy powikłania skórne występujące często po podaniu leków celowanych, ale również po niektórych klasycznych cytostatykach, na przykład po kapecytabinie, gemcytabinie (wysypki trądzikopodobne, zespół „ręka – stopa”).

Chemioterapia powoduje także wiele objawów niepożądanych, które występują w okresie długotrwałym. Najczęściej występujące objawy zebrano

Tabela 2. Najczęstsze długotrwałe objawy niepożądane chemioterapii [2]

Grupa leków	Objawy
Leki alkilujące	
Busulfan	Zahamowanie produkcji szpiku kostnego
Melfalan	Zwłóknienie tkanki płucnej
Cyklofosfamid	Ginekomastia
Chlorambucyl	Białaczka
Pochodne nitrozomocznika	Zaburzenia produkcji komórek rozrodczych
Związki platyny (cisplatyna, karboplatyna)	Obwodowa neuropatia Wypadanie włosów Zaburzenia produkcji komórek rozrodczych Niewydolność nerek
Podofilotoksyny (etopozyd)	Neuropatia obwodowa
Antymetabolity	
Metotreksat	Zwłóknienie tkanki płucnej Niewydolność nerek (ryzyko wzrasta przy równoczesnym podawaniu NLPZ) Zapalenie wątroby Encefalopatia (po podaniu leku drogą dokanałową)
Cytarabina	Neuropatia obwodowa Encefalopatia Zapalenie wątroby
5-fluorouracyl	Atrofia mózdzku
Alkaloidy barwinka	
Winkrystyna	Obwodowa neuropatia
Winblastyna	Nieprawidłowe wydzielanie ADH
Antybiotyki przeciwnowotworowe	
Bleomycyna	Zwłóknienie tkanki płucnej Zespół Raynauda
Mitomycyna C	Zwłóknienie tkanki płucnej Niewydolność nerek Zaburzenia produkcji komórek rozrodczych
Dokсорubicyna	Niewydolność krążenia Zaburzenia rytmu serca
Mitoksantron	Niewydolność nerek

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; ADH (*antidiuretic hormone*) — hormon antydiuretyczny

w tabeli 2. Nie można także pominąć ważnego aspektu doznań psychicznych pacjentów poddanych ciężkiemu leczeniu cytostatykami, stąd istotna rola właściwego informowania o prowadzonej terapii i działaniach niepożądanych, a także udzielanie wsparcia psychicznego, socjalnego i duchowego [9].

Terapie celowane

Pod koniec lat 90. ubiegłego stulecia nastąpił intensywny rozwój molekularnych terapii celowanych, dzięki którym dokonał się istotny postęp w leczeniu wielu nowotworów. W porównaniu do klasycznej chemioterapii terapie molekularne cechuje mniejsza toksyczność, przy większej skuteczności w wybranych nowotworach posiadających na swoich komórkach cel, na który wpływa określona terapia. Do związków stosowanych w praktyce onkologicznej zaliczane są:

1. Przeciwciała monoklonalne:
 - trastuzumab: przeciwciało anti-HER2, stosowane w leczeniu raka piersi;
 - rytuksymab, ibritumomab, tositumomab: przeciwciała anti-CD20 powszechnie stosowane w leczeniu różnego typu chłoniaków B-komórkowych niezziarnicznych;
 - alemtuzumab: przeciwciało anti-CD52 zalecane w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej z komórek B (B-CLL);
 - bewacyzumab: przeciwciało anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń — *vascular endothelial growth factor*) stosowane w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu raka jelita grubego i niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP);
 - cetuksymab: przeciwciało anti-EGFR (receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu — *epidermal growth factor receptor*) stosowane samodzielnie lub z chemioterapią w raku jelita grubego, w skojarzeniu z radioterapią w leczeniu nowotworów głowy i szyi;
 - panitumumab: przeciwciało anti-EGFR stosowane w leczeniu raka jelita grubego.
2. Drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz:
 - imatynib — leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) oraz podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*);
 - sunitynib — stosowany w leczeniu raka nerkowo-komórkowego (RCC, *renal cell carcinoma* — rak jasnokomórkowy nerki) i GIST;
 - sorafenib — podawany w RCC i raku wątrobowo-komórkowym;
 - gefitynib — stosowany w NDRP;
 - erlotynib — podawany w NDRP, raku trzustki, w skojarzeniu z gemcytabiną;
 - lapatanib — stosowany w raku piersi HER2 dodatnim, w przypadku progresji po leczeniu trastuzumabem;
 - temsirolimus i everolimus — podawane w RCC.
3. Inhibitory proteazomu:
 - bortezomib — stosowany w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Do objawów niepożądanych wymienionych leków zaliczane są: zmiany skórne, biegunka, bóle mięśniowe, nadciśnienie tętnicze, osłabienie, obwodowe neuropatie, skłonność do infekcji i niewydolność serca. Ciągły rozwój różnych metod leczenia onkologicznego, zwiększona dostępność do najnowszych terapii powodują konieczność dobrej współpracy jednostek opieki paliatywnej z oddziałami onkologicznymi i edukacji w zakresie podstaw leczenia systemowego lekarzy specjalizujących się w zakresie medycyny paliatywnej i rodzinnej, chorób wewnętrznych oraz innych specjalności.

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii w wybranych lokalizacjach nowotworu

Rak płuca

Zasadniczy podział raka płuca pozwala na wyróżnienie dwóch grup chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) i drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Pierwszy występuje u około 80% chorych z rozpoznaniem raka płuca, drugi — u około 20% pacjentów.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Jest to nowotwór znacznie mniej wrażliwy na leczenie cytostatykami niż DRP, a podstawowymi metodami leczenia są chirurgia i radioterapia. Chemioterapia może być stosowana jako leczenie: neoadjuwantowe (przed zabiegiem chirurgicznym, u chorych ze zmianami na granicy operacyjności), uzupełniające zabieg operacyjny, skojarzone przed planowaną radykalną radioterapią i w leczeniu paliatywnym [10]. W tym ostatnim przypadku chemioterapia może łagodzić objawy związane z miejscowym i odległym rozwojem nowotworu, a w konsekwencji poprawić jakość życia chorych. Chemioterapia powoduje pozytywny efekt tylko u wybranych chorych, stąd bardzo ważna jest indywidualna kwalifikacja do leczenia chemicznego [11].

Leczenie chemiczne w zaawansowanej fazie NDRP może być prowadzone u wybranych chorych, w dobrym stanie ogólnym, bez cech wyniszczenia, u których występuje kaszel, krwioplucie i ból. Oprócz złagodzenia objawów leczenie to przynosi nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia, pod warunkiem stosowania schematów z pochodnymi platyny. Chemioterapia pierwszej linii pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź u 30–40% leczonych pacjentów, medianę całkowitego czasu przeżycia 8–12 miesięcy oraz roczne i 2-letnie przeżycie u odpowiednio 20–40% i 5–10% leczonych chorych.

Istotnym elementem chemioterapii jest dokładne monitorowanie leczenia, gdyż w zaawansowanej

fazie choroby głównym celem jest poprawa jakości życia chorych, w mniejszym stopniu wydłużenie czasu przeżycia. Najskuteczniejsze w NDRP są wielolekowe programy zawierające cisplatynę. Najlepsze wyniki uzyskano podczas stosowania programów PN (cisplatyna, winorelbina), PG (cisplatyna, gemcytabina), CP (karboplatyna, paklitaksel), PA (cisplatyna, premetreksed — schemat o największej skuteczności w raku gruczołowym płuca), PP (cisplatyna, paklitaksel) i CD (karboplatyna, docetaksel). U chorych w gorszym stanie ogólnym podawać można samodzielnie vinorelbina w dawce 25–30 mg/m² co 7 dni we wlewach dożylnych lub w dawce 60–80 mg co 7 dni w formie kapsułek podawanych drogą doustną. U chorych z upośledzoną funkcją nerek cisplatynę można zastąpić karboplatyną, co poprawia tolerancję leczenia, a także wydłuża czas przeżycia, ponieważ obserwuje się wówczas mniej powikłań związanych z podawaniem cisplatyny. Podobnie jak w DRP, poprawa wyników leczenia nastąpiła po wprowadzeniu taksanów, gemcytabiny, którą cechuje korzystny profil tolerancji leczenia, a także inhibitorów topoizomerazy I: kaptopotekanu i topotekanu.

W drugiej linii leczenia chemicznego NDRP można stosować monoterapię z wykorzystaniem docetakselu lub pemetreksedu [12]. Kandydatami do zastosowania leczenia drugiej linii są pacjenci z długotrwałą odpowiedzią po pierwszej linii chemioterapii, z zadowalającym stanem wydolności narządowej i bez przetrwałych objawów niepożądanych wcześniejszego leczenia. W przypadku raka gruczołowego i obecności mutacji w genie EGFR, co dotyczy około 14% chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IV, zalecane są inhibitory kinazy tyrozynowej (gefitinib w pierwszej linii leczenia lub erlotinib w drugiej linii leczenia, w przypadku progresji choroby po poprzednim leczeniu chemicznym), co pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi oraz wydłużyć czas przeżycia wolny od progresji choroby, przy istotnie korzystniejszym profilu działań niepożądanych [13, 14]. Wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych (cetuksymab, bewacyzumab) [15] — wobec braku wiarygodnych czynników predykcyjnych oraz niewielkich korzyści klinicznych i nasilonych działań niepożądanych — nie jest zalecane [16]. W przypadku wystąpienia objawów zespołu żyły głównej górnej w przebiegu NDRP leczeniem z wyboru jest paliatywna radioterapia.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

Cechami charakterystycznymi DRP są znaczna dynamika wzrostu i duża wrażliwość na leczenie cytostatykami. Niestety, nadal wyniki leczenia chorych z tym rozpoznaniem są niezadowalające. Jedynie 5–10% chorych z postacią ograniczoną (LD, *limited disease* —

nowotwór ograniczony do połowy klatki piersiowej) przeżywa 5 lat, a chorzy z postacią rozległą (ED, *extensive disease* — nowotwór zajmujący inne narządy niż w postaci ograniczonej) żyją krócej. Chemioterapia pozostaje głównym sposobem leczenia DRP. Wielolekowa chemioterapia pozwala uzyskać medianę przeżycia w granicach 12–16 miesięcy w stadium choroby ograniczonej (LD) i 7–11 miesięcy w stadium choroby rozległej (ED). W stadium LD zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z napromieniowaniem klatki piersiowej i profilaktycznym napromienianiem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pozwala uzyskać 2-letnie przeżycie u 20–40% chorych, a w postaci ED — u 10–13% pacjentów. Do najbardziej skutecznych cytostatyków należą: cisplatyna, etopozyd, dokсорubicyna, epirubicyna, cyklofosfamid, metotreksat i winkrystyna. Leki te pozwalają na uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej u ponad 30% chorych. Nowsze leki: taksany (docetaksel i paklitaksel), vinorelbina, gemcytabina i kaptopotecyna (inhibitor topoizomerazy I) nie poprawiły istotnie wyników leczenia.

W leczeniu DRP największą skuteczność wykazuje terapia wielolekowa. Najlepsze wyniki uzyskuje się podczas stosowania programu PE (cisplatyna z etopozydem) oraz CAV (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna). Skuteczność obydwu programów w leczeniu pierwszego rzutu jest podobna, natomiast w leczeniu drugiego rzutu skuteczniejszy jest program PE. Najczęściej leczenie polega na podaniu 4–8 kursów (standardowo 6) cytostatyków. W przypadku choroby ograniczonej poprawę wyników leczenia uzyskuje się dzięki napromienianiu zmiany pierwotnej w płucu [17]. Najskuteczniejsza jest równoczesna radiochemioterapia, ale powoduje również więcej objawów niepożądanych. Ze względu na ograniczoną w naszym kraju dostępność do radioterapii częściej jest stosowane leczenie sekwencyjne: chemioterapia z następującą radioterapią.

U chorych z zaawansowanym DRP leczenie cytostatykami może się niekiedy okazać przydatne. Pomimo ciągłych poszukiwań nowych leków skutecznych w terapii DRP do chwili obecnej jedynym nowym lekiem stosowanym w leczeniu drugiej linii jest topotekan, który zapewnia pozytywną odpowiedź u 10–40% pacjentów i medianę czasu przeżycia około 6 miesięcy. U chorych w złym stanie ogólnym, obciążonych schorzeniami współistniejącymi, zamiast schematów wielolekowych można stosować monoterapię. Najczęściej drogą doustną podaje się etopozyd w dawce 50 mg/m² przez 10–21 dni. Istotnym wskazaniem do leczenia DRP są objawy zespołu żyły głównej górnej. Zwykle w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia chemicznego objawy ustępują. Radioterapię stosuje się u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na

Tabela 3. Kryteria kwalifikacji chorych na raka piersi do leczenia hormonalnego lub cytostatykami [22]

Cecha	Leczenie hormonalne	Leczenie cytostatykami
Wzrost guza	Powolny	Szybki
Okres bez objawów nowotworu	Ponad 2 lata	Do 2 lat
Receptory steroidowe	Obecne	Brak
Lokalizacja zmian	Tkanki miękkie, układ kostny	Narządy trzewne
Wiek chorej	Starszy	Młody
Stan menopauzalny	Pomenopauzalny	Przedmenopauzalny
Odpowiedź na poprzednie leczenie hormonalne	Remisja	Brak remisji

leczenie cytostatykami lub jeżeli istnieją przeciwwskazania do chemioterapii. Leczenie cytostatykami może być także stosowane u chorych z przerzutami do mózgu, a radioterapię stosuje się przy braku odpowiedzi na chemioterapię [18].

Rak piersi

Rak piersi jest nowotworem wrażliwym na wiele cytostatyków. W stadium rozsiewu choroby, zaleca się dwa rodzaje postępowania: chemioterapię lub hormonoterapię. Wybór sposobu leczenia zależy od kilku czynników. Chemioterapię stosuje się w przypadku nowotworu bez ekspresji receptorów steroidowych, z szybką progresją choroby i z przerzutami do narządów miękkich (płuc, wątroby, OUN) i przy braku efektu hormonoterapii [19]. Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia hormonalnego lub cytostatykami zebrano w tabeli 3. Istotną rolę odgrywa opinia samej chorej dotycząca proponowanego leczenia cytostatykami. Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu chemicznym należy uwzględnić schorzenia współistniejące, a także stan sprawności chorej. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują na fakt, że korzyści z chemioterapii odnoszą najczęściej chore w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1, Karnofsky > 70%). U chorych w gorszym stanie sprawności należy raczej zrezygnować z leczenia cytostatykami, korzystniejsze rezultaty pozwala osiągnąć hormonoterapia, która jest obciążona znacznie mniejszą toksycznością. U chorych z nadekspresją receptora HER2 na powierzchni komórek nowotworowych stosowane jest przeciwciała monoklonalne trastuzumab, skierowane przeciw wymienionemu receptorowi samodzielnie bądź w skojarzeniu z cytostatykami lub inhibitorami aromatazy (lekami hormonalnymi) [20–22]. U chorych z dodatnim receptorem HER2 i progresją po leczeniu trastuzumabem w drugiej linii leczenia można zastosować lapatynib, zalecany szczególnie w skojarzeniu z kapecytabiną.

Do najbardziej aktywnych cytostatyków w raku piersi należą antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna, mitoksantron i nowe postacie doksorubicyny liposo-

malnej o mniejszej kardiotoxycznosci), taksany (paklitaksel, docetaksel, nab-paklitaksel), mitomycyna C, cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, kapecytabina, alkaloidy barwinka (winkrystyna, winblastyna, winorelbina), cisplatyna (szczególnie polecana u pacjentek z mutacją genu BRCA-1 i w tzw. „raku potrójnie ujemnym”), karboplatyna i gemcytabina [23].

Najczęściej są stosowane schematy wielolekowe, przy czym programy leczenia raka piersi można podzielić na dwie grupy: zawierające antracykliny i pozbawione tej grupy leków. Schematy zawierające antracykliny są podawane przy bardziej dynamicznym przebiegu choroby, na przykład u chorych z rakiem zapalnym gruczołu piersiowego, którego wystąpienie pogarsza w znacznym stopniu rokowanie. Stosowanie antracyklin powoduje szybszą regresję guza i większy odsetek odpowiedzi na leczenie, ale wiąże się z większą toksycznością. Do programów zawierających antracykliny należy FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) i jego modyfikacje, które pozwalają na uzyskanie 40–70% odpowiedzi, w tym 15–20% remisji całkowitych. Najczęstsze objawy niepożądane to nudności i wymioty, utrata włosów, leukopenia, po dłuższym leczeniu antracyklinami uszkodzenie mięśnia sercowego. Alternatywą dla doksorubicyny jest epirubicyna i mitoksantron — leki o mniejszej kardiotoxycznosci, które można podawać u starszych chorych w przypadku dużego ryzyka powikłań kardiologicznych.

Od wielu lat dyskutowana jest rola taksanów w leczeniu raka piersi. Pierwotnie leki te stosowano po niepowodzeniu terapią antracyklinami lub w leczeniu przedoperacyjnym, w skojarzeniu z antracyklinami. Obecnie, ze względu na wysoką aktywność, taksany w leczeniu raka piersi są zalecane, zarówno w wymienionych wskazaniach, jak również w grupie pacjentek o zwiększonym ryzyku nawrotu choroby, w leczeniu uzupełniającym, w skojarzeniu z antracyklinami lub sekwencyjne, po antracyklinach. Do najczęściej stosowanych schematów zawierających taksany należą AP (doksorubicyna, paklitaksel), AD (doksorubicyna, docetaksel), TAC (doksorubicyna, docetaksel, cyklo-

fosfamid), AC + P (doksorubicyna, cyklofosfamid, następnie paklitaksel), AC + D (doksorubicyna, cyklofosfamid, następnie docetaksel). Podawanie paklitakselu i docetakselu może wywołać reakcje anafilaktyczne, stąd przed iniekcją niezbędne jest stosowanie leków przeciwhistaminowych i glikokortykoidów, cymetydyny bądź ranitydyny, co zmniejsza ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego do około 3%. Do innych objawów niepożądanych należą: granulopenia, neuropatia obwodowa, bóle kostno-mięśniowe i zaparcie stolca.

Do najczęściej stosowanych programów bez antracyklin należy schemat CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) oraz program Coopera w modyfikacji Ansfielda (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, winkrystyna, prednizon). Oba schematy pozwalają na uzyskanie w pierwszym rzucie leczenia remisji u 40–70% chorych, w tym 15% remisji całkowitych. Średni czas odpowiedzi wynosi około 12 miesięcy. Powyższe schematy najczęściej są zalecane w przypadku pacjentek w starszym wieku, które wymagają leczenia chemicznego, i u chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania antracyklin i taksanów. Najczęstsze objawy niepożądane to nudności i wymioty, częściowe wypadanie włosów, umiarkowanego stopnia leukopenia, rzadko trombocytopenia. U 10% chorych może wystąpić zapalenie pęcherza, powikłania infekcyjne, rzadko zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia miesiączkowania, przedwczesna menopauza. Podczas stosowania programu Ansfielda może wystąpić polineuropatia obwodowa, związana z podawaniem winkrystyny, opisywano także pojedyncze przypadki niedrożności jelit i porażenia strun głosowych.

Inne, często stosowane programy leczenia zaawansowanego, nawrotowego raka piersi bez antracyklin, to schematy: NF (winorelbina, 5-fluorouracyl), KG (karboplatyna, gemcytabina), docetaksel + kapecytabina, paklitaksel + gemcytabina i cytostatyki stosowane w monoterapii: kapecytabina, paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, winorelbina i cisplatyna. Winorelbina może być z powodzeniem stosowana samodzielnie w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Lek podawany w monoterapii co 7 dni pozwala uzyskać około 40% obiektywnych odpowiedzi. Niewątpliwą zaletą jest stosunkowo niewielka toksyczność (rzadko nudności i wymioty, wyłysienie, łagodna neutropenia) [24].

Nowotwory układu pokarmowego

Rak przełyku, żołądka, trzustki, wątroby i dróg żółciowych

Zasadniczą metodą postępowania u chorych na nowotwory układu pokarmowego jest leczenie chirurgiczne, które daje największe szanse wyleczenia. Paliatywna chemioterapia, w porównaniu z leczeniem objawowym u pacjentów na gruczolakoraka przeły-

ku, zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego, pozwala na wydłużenie czasu i poprawę jakości życia. W leczeniu raka gruczolowego stosuje się schematy zalecane w terapii raka żołądka. U chorych z nadekspresją antygenu HER2, dodanie trastuzumabu do chemioterapii z cisplatyną i fluoropirymidyną w leczeniu pierwszej linii wydłuża medianę czasu przeżycia o 3 miesiące [25]. W nieresekcyjnym raku żołądka okolicy wpustu lub odźwiernika alternatywną metodą leczenia jest paliatywna radioterapia [26]. Wymienione metody leczenia są szczególnie przydatne u chorych z zaburzeniami połykania.

Rak żołądka jest nowotworem o umiarkowanej wrażliwości na cytostatyki, stąd paliatywne leczenie chemiczne jest dość rzadko stosowane. Leczenie jest oparte na schematach zawierających 5-fluorouracyl, folinian wapnia, cisplatynę, epirubicynę, doksorubicynę, etopozyd, oksaliplatynę, kapecytabinę i docetaksel. U chorych z nadekspresją receptora HER2 na powierzchni komórek nowotworowych stosowany jest trastuzumab.

Paliatywne leczenie cytostatykami podejmowane jest u chorych na raka trzustki. Wyniki badań klinicznych wskazują na niewielką toksyczność leczenia i uzyskanie u większości chorych stabilizacji choroby oraz wydłużenie czasu przeżycia po podaniu gemcytabiny w leczeniu zaawansowanego raka trzustki [27]. Niektórzy autorzy polecają dodanie do gemcytabiny cisplatyny lub oksaliplatyny, co pozwala na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby, jednak pozostaje bez wpływu na medianę czasu całkowitego przeżycia.

W pierwotnych nowotworach wątroby i dróg żółciowych rola chemioterapii jest ograniczona. Obecnie w leczeniu systemowym raka wątrobowokomórkowego zalecany jest sorafenib. Kojarzenie podawania cytostatyków z embolizacją może wydłużyć czas przeżycia chorych z rozpoznaniem pierwotnego raka wątroby [28].

Rak jelita grubego

Należy do nowotworów rozwijających się stosunkowo powoli, jednak rokowanie jest poważne. Leczeniem z wyboru raka jelita grubego pozostaje zabieg operacyjny, który we wczesnym stadium choroby daje szansę na wyleczenie. Niestety, u znacznego odsetka chorych dochodzi do uogólnienia procesu nowotworowego, przy czym najczęściej przerzuty raka jelita grubego występują w wątrobie. W przypadku pojedynczych przerzutów ograniczonych do jednego płata wątroby pacjent może być poddany zabiegowi chirurgicznego usunięcia przerzutów, a następnie może być rozważone dalsze leczenie systemowe. Chemioterapia odgrywa dość istotną rolę zarówno w leczeniu uzupełniającym zabieg operacyjny, jak i paliatywnym.

Do leczenia zwykle kwalifikuje się chorych w dobrym stanie sprawności, wydolnością ważnych narządów i bez poważnych schorzeń współistniejących. Lekiem, który wykazuje wysoką aktywność w raku jelita grubego, jest 5-fluorouracyl podawany w postaci iniekcji — pozwala na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi u 20% chorych. Inną metodą leczenia jest podawanie 5-fluorouracylu w ciągłym wlewie drogą dożylną, co zwiększa odsetek odpowiedzi, ale nie wpływa na czas przeżycia. Postępowanie takie może być uciążliwe dla chorego, stąd wydaje się, że ten sposób podawania leku nie powinien być zalecany w leczeniu paliatywnym. Do nowszych leków stosowanych w leczeniu chemicznym, zarówno rozsialego raka jelita grubego, jak i w leczeniu uzupełniającym, należą kapecytabina podawana drogą doustną oraz oksaliplatyna. W przypadkach nawrotu choroby można zastosować irynotekan a także przeciwciała monoklonalne: bevacyzumab, panitumumab i cetuksymab [29, 30].

Leczenie uzupełniające zalecane jest w III, a u wybranych chorych także w II stopniu zaawansowania klinicznego, zwłaszcza gdy występuje cecha T4, wysoki stopień złośliwości (G3), mała liczba usuniętych i badanych węzłów chłonnych (poniżej 12). Chemioterapia uzupełniająca zawierająca 5-fluorouracyl i folinian wapnia zmniejsza względne ryzyko wznowy o 45%, zgonu o 33%, zwiększa odsetek trzyletnich przeżyć wolnych od choroby z 44% do 62%, a przeżyć całkowitych — z 64% do 76% chorych. Kapecytabina wykazuje podobną skuteczność, a przy tym korzystny jest brak konieczności przebywania chorych w oddziałach czy ambulatoriach szpitalnych. Dodanie do wymienionych leków oksaliplatyny zwiększa skuteczność leczenia w niewielkim stopniu, przy bardziej nasilonych objawach niepożądanych (głównie ciężka polineuropatia u 13% leczonych chorych) największe korzyści z leczenia skojarzonego uzyskują chorzy poniżej 65. roku życia.

Podejmowane są próby stosowania 5-fluorouracylu z innymi lekami (metotreksatem, folinianem wapnia lub interferonem alfa). Najlepsze wyniki uzyskano, stosując 5-fluorouracyl z leukoworyną, podawane przez 5 kolejnych dni, w rytmie co 28–36 dni. Obydwa leki powodują objawy odczynu ze strony błon śluzowych przewodu pokarmowego (bolesne owrzodzenia, biegunki), ponadto kardiotoxyczność i depresję szpiku, stąd u chorych w miernym stanie ogólnym i w podeszłym wieku należy zwrócić uwagę, aby nie przekraczać zalecanych dawek (leukoworyna 20 mg/m², 5-fluorouracyl 375–420 mg/m²/24 godziny). Stosowanie połączenia 5-fluorouracylu z innymi lekami (winkrystyną, semustyną, cytarabiną) nie poprawia wyników.

W raku odbytnicy, ze względu na znaczne ryzyko wznowy miejscowej, często jest stosowane leczenie

skojarzone (chemioterapia i radioterapia), które wydłuża czas przeżycia chorych po zabiegu operacyjnym. Aktualnie preferowanym postępowaniem jest krótka radioterapia przedoperacyjna (5 dni, a nie 28, jak w przypadku leczenia po zabiegu operacyjnym) i w razie potrzeby chemioterapia pooperacyjna. Chemioterapia stosowana jako leczenie paliatywne w nowotworach układu pokarmowego może pozytywnie wpłynąć na jakość życia chorych, zwłaszcza w przypadku pozytywnej odpowiedzi terapeutycznej bądź stabilizacji [31].

Nowotwory głowy i szyi

Nowotwory głowy i szyi obejmują guzy zlokalizowane w górnej części układu pokarmowego i oddechowego (jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa i zatoki oboczne nosa) oraz nowotwory ucha, gruczołów ślinowych i tarczycy. Nowotwory te z reguły utrudniają podstawowe funkcje życiowe: oddychanie, odżywianie i mowę, a niekiedy upośledzają wzrok, słuch, smak, węch i inne czynności układu nerwowego. Nowotwory głowy i szyi najczęściej rozwijają się miejscowo, a objawy są zwykle związane z lokalnym rozrostem guza, dlatego podstawowymi metodami leczenia są zabiegi chirurgiczne i radioterapia [32].

U wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym (stan sprawności wg ECOG 0–2), u których wyczerpano możliwości leczenia chirurgicznego lub radioterapii, można zastosować paliatywną chemioterapię, choć leczenie to prawdopodobnie nie powoduje wydłużenia czasu przeżycia (z wyjątkiem nisko zróżnicowanego raka nosowej części gardła) i jest obciążone licznymi objawami niepożądanymi [33, 34]. Do najbardziej aktywnych leków należą: cisplatyna, metotreksat, ifosfamid, bleomycyna, 5-fluorouracyl i docetaksel. Najczęściej stosowanym schematem leczenia jest połączenie cisplatyny i 5-fluorouracylu. Mniejszą toksyczność wykazuje schemat karboplatyna z 5-fluorouracylem bądź samodzielnie stosowany metotreksat. W przypadku miejscowo zaawansowanych nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi u chorych z przeciwwskazaniem do radiochemioterapii i z ekspresją EGFR dodanie do radioterapii przeciwciała monoklonalnego hamującego ten receptor (cetuksymab) zwiększa odsetek wyleczeń miejscowych i zmniejsza śmiertelność, bez nasilenia działań niepożądanych radioterapii [35–36].

Nowotwory układu moczowego i miednicy małej

W zaawansowanej fazie raka nerki stosowane są inhibitory kinazy tyrozynowych: sorafenib i sunitynib [37, 38] oraz inhibitory kinazy seroninowo–treoninowej: ewe-

rolimus i temsyrolimus. U wybranych chorych rozważane jest również podawanie cytokin: interferonu alfa i interleukiny-2 [39].

W raku pęcherza moczowego u chorych w dobrym stanie ogólnym, z przerzutami do kości i narządów wewnętrznych (wątroba, płuca) można rozważyć paliatywną chemioterapię [40, 41]. U chorych z rakiem szyjki macicy w stadium miejscowego zaawansowania, a zwłaszcza przy rozsiewie nowotworu, rozważane jest leczenie chemiczne, które może być stosowane wraz z napromienianiem, przy czym w równoczesnej radiochemioterapii stosowana jest cisplatyna [42].

W stadium rozsiewu raka prostaty istotną rolę odgrywa leczenie hormonalne [43, 44] — skuteczność obserwuje się przez okres od 2 do 3 lat. W przypadku progresji choroby, po kolejnej manipulacji lekami hormonalnymi, u chorych rozpoznawana jest postać opornego na kastrację raka prostaty i możliwe jest rozważenie leczenia chemicznego. Ponieważ nowotwór dotyczy głównie pacjentów w starszym wieku, kwalifikacja do chemioterapii musi być szczególnie ostrożna. Aktualnie najczęstszym schematem leczenia jest skojarzenie docetakselu z prednizonem [45].

Chemioterapia odgrywa istotną rolę w leczeniu raku jajnika [46]. Największą aktywność wykazują pochodne platyny i taksany. W leczeniu paliatywnym, przy niepowodzeniu wymienionych cytostatyków, stosuje się doksorubicynę, zwłaszcza postać leku pegylowaną liposomalną, topotekan, etopozyd, winorelbinę, gemcytabinę, cyklofosfamid i ifosfamid. U chorych w miernym stanie ogólnym niekiedy jest stosowana monoterapia karboplatiną lub etopozydem. Jeżeli nawrót występuje powyżej 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny, leki te można zastosować ponownie [47]. Oprócz dożyłnej drogi podania cytostatyków możliwe jest stosowanie chemioterapii drogą dootrzewnową, choć leczenie to jest związane z powikłaniami wywołanymi stosowaniem cewnika i ograniczone do szczególnych sytuacji klinicznych [48].

Inne wskazania do leczenia chemicznego

U chorych z objawami ucisku rdzenia kręgowego, wywołanymi rozwojem nowotworu wrażliwego na leczenie cytostatykami (chłoniaki, szpiczak mnogi, DRP), pierwszym leczeniem jest chemioterapia [49, 50]. Podobnie u chorych z nowotworami wrażliwymi na cytostatyki (rak piersi, DRP, rak kosmówki, nowotwory zarodkowe), które powodują przerzuty do mózgowia, można rozważyć leczenie chemiczne [51]. U chorych z uciskiem rdzenia kręgowego i przerzutami do mózgowia najczęściej stosowana jest paliatywna

radioterapia [52]. Chemioterapia (dakarbazyne) i terapię celowane (ipilimumab) znajdują zastosowanie w leczeniu uogólnionego czerniaka złośliwego [53].

Podsumowanie

Leczenie cytostatykami może poprawić jakość i wydłużyć czas przeżycia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, pod warunkiem właściwego doboru pacjentów do chemioterapii. Leczenie chemiczne może być rozważane u chorych na nowotwory wysoce wrażliwe (rak jajnika, DRP) i umiarkowanie odpowiadające na chemioterapię: NDRP, nowotwory głowy i szyi, a także po niepowodzeniu hormonoterapii u chorych na raka piersi i gruczołu krokowego. Nadzieję na poprawę wyników i ograniczone działania niepożądane stanowią terapię celowane, coraz częściej stosowane w leczeniu nowotworów litych. Należy również pamiętać o leczeniu miejscowym nowotworów, zwłaszcza radioterapii, które jest zwykle mniej obciążające dla chorych niż leczenie cytostatykami.

Istotny wpływ na efekty leczenia wykazuje właściwa współpraca jednostek opieki paliatywnej z oddziałami onkologicznymi i radioterapii, która powinna dotyczyć kompleksowej opieki zapewnianej przez wyszkolone zespoły interdyscyplinarne w zakresie onkologicznego leczenia systemowego i miejscowego (radioterapii i chirurgii), postępowania objawowego, wsparcia psychosocjalnego i duchowego chorych. Takie podejście pozwala łagodzić dokuczliwe objawy, poprawia jakość i wydłuża czas przeżycia wspólnie leczonych chorych. Według aktualnych standardów postępowania w zakresie onkologii, medycyny paliatywnej, opieki wspierającej i psychoonkologii, choroba nowotworowa wraz z procesem leczenia i opieki stanowi schorzenie przewlekłe, które przebiega z okresami zaostrzeń i remisji i pożądane jest, aby w taki sposób była postrzegana przez personel, pacjentów i rodziny.

Piśmiennictwo

1. Madej G. Podstawy chemioterapii nowotworów. W: Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci. Madej G. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999: 13–38.
2. MacDonald N. Principles governing the use of cancer chemotherapy in palliative medicine. W: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Doyle D., Hanks G.W.C., MacDonald N. (red.). Oxford Medical Publications 1993: 105–117.
3. Szreniawski Z. Leki onkostatyczne. W: Farmakologia, podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej. Kostowski W., Kubikowski P. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996: 830–852.
4. De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer Principles and Practice of Oncology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997: 375–512.
5. Bang S.-M., Park S.H., Kang H.G. i wsp. Changes in quality of life during palliative chemotherapy for solid cancer. Support Care Cancer 2005; 13: 515–521.

6. Jassem J. Paliatywna radioterapia, chemioterapia i leczenie hormonalne. W: Leczenie objawowe w chorobie nowotworowej — w okresie daleko zaawansowanym i terminalnym. Zapaśnik A., Żylicz Z. (red.). Akademia Medyczna w Gdańsku 1993: 150–159.
7. Grunberg S.M., Warr D, Gralla R.J. i wsp. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: state of the art. *Support Care Cancer* 2011; 19 (supl. 1): 43–47.
8. Aapro M.S., Bohilus J., Cameron D.A. i wsp. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 8–32.
9. Gaebler S. Chemotherapy: the palliative role. *Eur. J. Palliat. Care* 1998; 5: 144–147.
10. Walling J. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Resp. Med.* 1994; 88: 649–657.
11. Krzakowski M. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. *Nowa Med.* 1998; 5: 22–23.
12. Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5: 1–9.
13. Capuzzo F., Ciuleano T., Stelmakh L. i wsp. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 521–529.
14. Zhou C., Wu Y., Chen G. i wsp. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation — positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735–742.
15. Johnson D.H., Fehrenbacher L., Novotny W.F. i wsp. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2184–2191.
16. Krzakowski M., Jassem J. (red). Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom I. *Onkol. Prakt. Klin.* 2013. Via Medica, Gdańsk 2013: 69–101.
17. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: Where is the evidence? *Radiother. Oncol.* 2007; 83: 203–213.
18. Lally B.E., Urbanic J.J., Blackstock A.W. i wsp. Small-cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncol.* 2007; 12: 1096–1104.
19. Jassem J. Uogólniony rak sutka. W: Rak sutka — podręcznik dla studentów i lekarzy. Jassem J. (red.). Springer PWN, Warszawa 1998: 321–340.
20. Markman M. Does Palliative Chemotherapy Palliate? *J. Support Oncol.* 2003; 1: 65–67.
21. Esposito A., Munzone E., Bagnardi V. i wsp. Are there benefits in routine clinical practice of continuing trastuzumab after progression for metastatic breast cancer patients? *Anticancer Drugs* 2012; 23: 1089–1098.
22. Jassem J., Krzakowski M. (red.). Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i wsp. (red.). Tom I. Via Medica, Gdańsk 2011; 195–246.
23. Pieńkowski T. Leczenie raka sutka. W: Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci. Madej G. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999: 326–365.
24. Beslija S., Bonnetterre J., Burstein H.J. i wsp. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1771–1785.
25. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. i wsp. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–697.
26. Asakura H., Hashimoto T., Harada H., Mizumoto M. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer; is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011; 137: 125–130.
27. Rożnowski K., Ramlau C. Ocena skuteczności i tolerancji gemcytabiny w leczeniu zaawansowanego raka trzustki — doniesienie wstępne. *Nowotwory* 1999; 49: 46–52.
28. Leczenie chorych na raka wątrobowo komórkowego. *Med. Prakt. Onkol.* 2012; 34: 85–90.
29. Stec R., Bodnar L., Smoter M., Mączewski M., Szczylik C. Optimal chemotherapy treatment for patients with advanced colorectal cancer. *Współcz. Onkol.* 2011; 15: 31–39.
30. Nowacki M.P. (red.). Rak jelita grubego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno — terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i wsp. (red.). Tom I. Via Medica, Gdańsk 2009; 155–184.
31. Shin D.B., Bang S.-M., Park S.H. i wsp. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Med. Oncol.* 2008; 25: 81–87.
32. Jassem J. Nowotwory głowy i szyi. W: *Onkologia Kliniczna*. Krzakowski M. (red.). Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2006, Tom 2: 782–800.
33. Kawecki A., Nawrocki S. (red.). Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i wsp. (red.). Tom I. Via Medica, Gdańsk 2011: 1–32.
34. Płuzańska A., Potemski P. Nowotwory głowy i szyi. W: *Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych*. Orzechowska-Juzwenko K. (red.). Volumed, Wrocław 2000; 206–208.
35. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 567–578.
36. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-years survival data from phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 21–28.
37. Wilhelm S., Carter C., Lynch M. i wsp. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5: 835–844.
38. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. i wsp. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115–124.
39. Krzakowski M. Rak nerkowo komórkowy. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5 (supl. C): C1–C2.
40. Bellmunt J., Orsola A., Maldonado X. i wsp. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v134–v136.
41. Lukka H. In favour of bladder preservation using combined modality treatment. *Can. Urol. Assoc. J.* 2009; 3: 412–415.
42. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. i wsp. Concurrent cisplatin — based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 340: 1144–1153.
43. Oesterlerling J., Fuks Z., Lee C.T., Scher H.I. Cancer of the prostate. W: *Cancer principles and practice of oncology*. De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (red.).

- 5th Edition, J. B. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 1322–1386.
44. Leppert W., Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu chorych na nowotwory w opiece paliatywnej. *Med. Paliat.* 2012; 3: 122–136.
 45. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. i wsp. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 20014; 351: 1502–1512.
 46. Doyle C., Crump M., Pintilie M., Oza A.M. Does Palliative Chemotherapy Palliate? Evaluation of Expectations, Outcomes, and Costs in Women Receiving Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 19: 1266–1274.
 47. Urbański K., Kornafel J. (red.). *Ginekologia onkologiczna*. W: Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i wsp. (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom I. Via Medica, Gdańsk* 2009: 230–272.
 48. Chan D.L., Morris D.L., Rao A., Chua T.C. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manage Res.* 2012; 4: 413–422.
 49. McIlmurray M. The medical treatment of cancer in palliative care. W: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Hanks G., Cherny N.I., Christakis N.A., Fallon M., Kaasa S., Portenoy R.K. (red.). Fourth Edition. Oxford University Press, Oxford 2010: 513–525.
 50. Makarewicz R., Żyromska A. Zespół ucisku rdzenia kręgowego jako stan nagłego zagrożenia w onkologii. *Pol. Med. Paliat.* 2002; 1: 67–70.
 51. Żyromska A., Makarewicz R. Przerzuty do mózgu. *Pol. Med. Paliat.* 2004; 3: 27–32.
 52. Leppert W., Nowakowska E. Rola radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej. *Med. Paliat. Prakt.* 2008; 2: 33–47.
 53. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 711–723.