

Skojarzone leczenie nowotworów – współpraca chirurga i onkologa klinicznego w zakresie leczenia raka piersi, jelita grubego i płuca

Combined cancer treatment – cooperation between surgeon and oncologist in the treatment of breast, colon and lung cancer

Anna Świeboda-Sadlej

Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM (Department of Hematology, Oncology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Poland)

Streszczenie

Współczesna koncepcja leczenia skojarzonego chorego na nowotwór prowadzi do zwiększenia skuteczności poszczególnych metod terapeutycznych. Warunkiem prowadzenia nowoczesnego leczenia jest istnienie wielospecjalistycznych ośrodków onkologicznych, które posiadają jednolitą strukturę organizacyjną i dysponują wszystkimi możliwościami technicznymi leczenia skojarzonego stosowanego w onkologii. W Polsce ośrodków takich jest niewiele, co sprawia, że nawiązanie współpracy między osobami zaangażowanymi w leczenie chorego na nowotwór jest trudne, a czasami wręcz niemożliwe. W tej sytuacji niezbędna staje się znajomość standardów leczenia onkologicznego wśród lekarzy różnych specjalności, w tym chirurgów. Chirurg jest często specjalistą, który jako pierwszy widzi chorego na nowotwór i do niego należy nie tylko przedstawienie pacjentowi różnych opcji terapeutycznych, ale także wybranie najwłaściwszej z nich. W niniejszym artykule przedstawiono zasady leczenia trzech najczęściej występujących nowotworów: raka piersi, jelita grubego i płuca, w których operacja jest podstawową, ale najczęściej niewystarczającą metodą leczniczą.

Słowa kluczowe: chirurgia, leczenie skojarzone, leczenie uzupełniające, rak piersi, rak jelita grubego, rak płuca

Chirurgia Polska 2011, 13, 1, 59–68

Abstract

The modern concept of combined therapy for cancer patients leads to an increase in the effectiveness of each single treatment method. Principal condition of modern treatment is the existence of multidisciplinary cancer centers, which have a unified organizational structure and have all the technical means for combined therapy used in oncology. In Poland there are only a few such centers, which makes the establishment of cooperation between doctors involved in the treatment of a patient with cancer difficult, if not impossible. In this situation, it becomes necessary for the standards of oncological treatment to be better known among physicians of various specialties, including surgeons. The surgeon is often the specialist who sees a patient with cancer first and who must not only explain the various therapeutic options to the patient but also select the most appropriate one. In this article the principles of treatment of three most common cancers: breast, colon and lung cancer, in which the operation is an essential, but often insufficient treatment method, were presented.

Key words: surgery, combined treatment, adjuvant treatment, breast cancer, colon cancer, lung cancer

Polish Surgery 2011, 13, 1, 59–68

Wstęp

Chirurgia pozostaje podstawową metodą leczenia guzów litych. Praktycznie wszyscy pacjenci onkologiczni wymagają zabiegu operacyjnego w celu ustalenia rozpoznania i usunięcia ogniska pierwotnego. Warunkiem efektywności chirurgii jako samodzielnej metody leczenia jest wczesne, lokoregionalne stadium zaawansowania choroby. Jednak nawet wówczas radykalność zabiegu i zastosowanie nowych technik chirurgicznych nie są gwarancją wyleczenia. Operacja jest zwykle pierwszym krokiem długiego procesu, który coraz częściej obejmuje także stosowanie radioterapii i leczenia systemowego. Leczenie skojarzone wymaga znajomości i umiejętnego łączenia różnych metod terapeutycznych; powinno być ustalane w multidyscyplinarnym zespole i prowadzone według ustalonych, okresowo aktualizowanych standardów. Ze względu na stale zbyt małą liczbę dużych centrów onkologicznych w Polsce nie zawsze tak się dzieje i wielu chorych na nowotwory jest operowanych przez chirurgów ogólnych bez wcześniejszej konsultacji z onkologiem, ponadto część z nich w ogóle nie jest kierowana do dalszego leczenia onkologicznego. Celem tego artykułu jest przedstawienie dostępnych obecnie metod leczenia onkologicznego oraz standardów postępowania w trzech najczęściej występujących nowotworach, w których podstawową metodą leczniczą jest zabieg operacyjny, jednak odstąpienie od leczenia systemowego przed- bądź pooperacyjnego jest błędem w sztuce.

Metody leczenia onkologicznego

Metody leczenia onkologicznego obejmują, oprócz chirurgii, zastosowanie radioterapii lub którejś z metod leczenia systemowego: chemioterapii, hormonoterapii, immunoterapii, tak zwanego leczenia celowanego lub terapii genowej. Leczenie skojarzone, polegające na łączeniu kilku metod leczniczych u jednego chorego, jest obecnie podstawą strategii postępowania terapeutycznego w onkologii. Kojarzenie różnych metod leczenia ma szereg zalet: umożliwia wykonanie operacji w wielu przypadkach pierwotnie nieoperacyjnych, pozwala na zastąpienie okaleczających zabiegów chirurgicznych równie skutecznym leczeniem zachowawczym (np. równoczesna chemioradioterapia w raku krtani lub kanału odbytu), zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej choroby i rozwoju przerzutów odległych, wydłuża czas przeżycia chorych, poprawiając tym samym wyniki leczenia. Leczenie skojarzone ma też niestety pewne wady, jak znacznie większa toksyczność w porównaniu z monoterapią i fakt, że nie każdy nowotwór można leczyć w ten sposób. Do innych ograniczeń należy brak współpracy między specjalistami, co przekłada się na trudności w przeprowadzeniu optymalnego w danym przypadku leczenia skojarzonego.

Strategie leczenia skojarzonego

Leczenie skojarzone obejmuje stosowanie w różnych kombinacjach i sekwencjach chirurgii, radioterapii i me-

Introduction

Surgery remains the basic method for treatment of solid tumors. Practically all oncological patients require surgery in order to diagnose and remove the primary focus. The main condition for the efficacy of surgery as an independent treatment method is the early locoregional stage of the disease. However, even then neither the degree of radical of surgery nor the application of the latest surgical techniques guarantee full recovery. An operation is usually the first step of a long process, which more and more frequently also includes radiotherapy and systemic treatment. As combined treatment requires the knowledge and skill of combining various treatment methods, it should be discussed by a multidisciplinary team and conducted according to established, periodically-updated standards. Due to the insufficient number of large oncological centers in Poland it is often not so, and many cancer patients are operated upon by general surgeons without previous consultation with an oncologist. What is more, some of these patients are not subjected to any further oncological treatment. The aim of this article is a presentation of currently available methods of oncological treatment and standard procedures in the three most common neoplasms, where the basic treatment method is surgery, but where withdrawal from systemic treatment before or after surgery is a professional error.

Methods of Oncological Treatment

Methods of oncological treatment include — besides surgery — the application of radiotherapy or some method of systematic treatment: chemotherapy, hormone therapy, immunotherapy, so-called targeted treatment and gene therapy. Combined treatment, which consists of combining several treatment methods in one patient, is currently the basic strategy for treatment activity in oncology. Combining treatment methods has several advantages: it enables surgery to be performed in previously inoperable cases, it enables the replacement of mutilation with equally effective conservative treatment (e.g. simultaneous chemotherapy in larynx cancer and anal canal cancer), it decreases the risk of local recurrence and remote metastases and it extends patients' survival time, thus improving treatment efficacy. Unfortunately, combined treatment also has some disadvantages, such as increased toxicity compared to monotherapy, as well as the fact that not every neoplasm can be treated in this way. Other limitations include a lack of cooperation between specialists which translates into difficulties in conducting optimal combined treatment.

Strategies of combined treatment

Combined treatment includes the application of surgery, radiotherapy and systemic methods — in various combinations and sequences [1]. Depending on the way of combining the methods, sequential, simultaneous and alternating treatments can be distinguished.

tod systemowych [1]. W zależności od sposobu łączenia tych metod wyróżnia się leczenie sekwencyjne, równoczesne lub naprzemienne.

1. Leczenie sekwencyjne: poszczególne metody lecznicze stosowane są kolejno. Może to być leczenie:
 - wstępne (neoadiuwantowe, indukcyjne) — poprzedza leczenie radykalne. Jego celem jest wczesne oddziaływanie na mikroprzerzuty lub zmniejszenie masy guza u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem i umożliwienie tym samym przeprowadzenia leczenia radykalnego. Jest to na przykład: przedoperacyjna radio-, chemo- lub hormonoterapia lub też leczenie systemowe poprzedzające radykalną radioterapię;
 - uzupełniające (adiuwantowe) — stosowane jest po leczeniu radykalnym, czyli u osób bez cech choroby nowotworowej, u których ryzyko uogólnienia jest duże. Jego celem jest zniszczenie potencjalnie istniejących mikroprzerzutów i zmniejszenie tym samym prawdopodobieństwa nawrotu nowotworu, na przykład pooperacyjna radioterapia lub leczenie systemowe albo leczenie systemowe po radykalnym napromienianiu. Leczenie uzupełniające nie jest stosowane rutynowo po każdej radykalnej operacji onkologicznej. Rola leczenia uzupełniającego, wyrażająca się poprawą czasu przeżycia całkowitego, została udowodniona w następujących nowotworach: niektóre nowotwory wieku dziecięcego (nerczak płodowy, mięsak prążkowanokomórkowy, mięsak Ewinga, kostniakomięsak), rak piersi, rak jelita grubego oraz niedrobnokomórkowy rak płuca [2]. W innych nowotworach wyniki badań klinicznych są obiecujące, ale stosowanie leczenia uzupełniającego nie jest standardem bądź jest kontrowersyjne.
2. Leczenie równoczesne — kojarzenie różnych metod leczenia w tym samym czasie, na przykład równoczesna chemioradioterapia, napromienianie śródoperacyjne.
3. Leczenie naprzemienne — dotyczy kojarzenia radioterapii i chemioterapii.

Poniżej przedstawiono trzy nowotwory, w których korzyść z leczenia neo- bądź adiuwantowego lub obu jest udowodniona, a w których codzienna praktyka odbiega często od przyjętego standardu postępowania. Mowa jest tu o raku piersi, raku jelita grubego oraz niedrobnokomórkowym raku płuca, a wspomniane odstępstwa dotyczą przede wszystkim braku leczenia przedoperacyjnego.

Rak piersi

Leczenie uzupełniające

Leczenie uzupełniające powinno dotyczyć większości chorych na inwazyjnego raka piersi. Podstawą decyzji o podjęciu postępowania pooperacyjnego jest wynik badania histopatologicznego. Do decydujących czynników należą: typ histologiczny nowotworu, średnica guza pierwotnego, liczba pachowych węzłów chłonnych z przerzutami raka, stan marginesów chirurgicznych, stopień złośliwości nowotworu, naciekanie naczyń krwiono-

1. Sequential treatment: individual therapeutic methods are applied sequentially. This can be:
 - initial treatment (neoadjuvant, induction) — and precedes radical treatment. This aims at providing an early response to micrometastases or decreasing tumor mass in patients with topical advanced neoplasm, thus enabling radical treatment. This includes, for example, preoperative radio-, chemo- or hormone therapy or systemic treatment preceding radical radiotherapy;
 - adjuvant treatment — is applied after radical treatment to reduce the chance that the cancer will return. It aims at the destruction of potentially existing micrometastases, thus decreasing the probability of cancer recurrence, e.g. postoperative radiotherapy or systemic treatment after radical irradiation. Adjuvant treatment is not applied routinely after each radical oncological operation. The role of adjuvant treatment, expressed by increase of progression free survival, has been proved in the following neoplasms: some childhood cancers (nephroblastoma, rhabdomyosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma), breast cancer, colon cancer and non-small cell lung cancer [2]. In many other types of cancer the results of clinical studies are promising, but application of adjuvant treatment is neither standard nor controversial.
2. Simultaneous treatment — combining various treatment methods at the same time, e.g. in parallel with chemoradiotherapy, intraoperative irradiation.
3. Alternating treatment — refers to combining radiotherapy with chemotherapy.

In the paper presented below, three neoplasms are presented in which the benefit resulting from neoadjuvant or adjuvant treatment has been proved, and where everyday practice often differs from assumed standard proceedings. The three neoplasms include breast cancer, colon cancer, non-small cell lung cancer, while the above-mentioned differences primarily concern a lack of preoperative treatment.

Breast Cancer

Adjuvant treatment

Adjuvant treatment should apply to most patients with invasive breast cancer. The basis for a decision in favor of postoperative treatment is the result of a histopathological examination. The decisive factors include: the histological type of neoplasm, the diameter of primary tumor, the number of axillary lymph nodes with metastases, the condition of surgical margins, the degree of neoplasm malignancy, infiltration of blood vessels, the condition of steroid receptors (estrogenic and pro-estrogenic) and HER2 receptors, and the patient's age [3]. In application, adjuvant treatment can consist of: multidrug chemotherapy, radiotherapy, anti-HER2 therapy (trastuzumab), or hormone therapy. An individual patient may have indications for several types of systemic treatment. In such cases the first stage of adjuvant treat-

śnych, stan receptorów steroidowych (estrogenowych i progesteronowych) i receptorów HER2 oraz wiek chorej [3]. Leczenie uzupełniające może polegać na stosowaniu: chemioterapii wielolekowej, radioterapii, leczenia anty-HER2 (trastuzumabu) bądź hormonoterapii. Jedna chora może mieć wskazania do kilku rodzajów leczenia systemowego. W takich przypadkach pierwszym etapem leczenia uzupełniającego jest chemioterapia, a następnie radioterapia. W czasie radioterapii można rozpocząć uzupełniającą hormonoterapię lub leczenie anty-HER2, jeśli pacjentka ma do niego wskazania. Co decyduje o rodzaju zastosowanego leczenia uzupełniającego? Zgodnie z zaleceniami sformułowanymi na konferencji w St. Gallen w 2009 roku, podstawowym kryterium wyboru metody uzupełniającego leczenia systemowego jest wrażliwość nowotworu na to leczenie [4]. Stąd w pierwszej kolejności należy rozważyć wrażliwość na hormonoterapię i leczenie anty-HER2.

Leczenie hormonalne stosuje się u wszystkich chorych z jakąkolwiek ekspresją receptora estrogenowego lub progesteronowego w komórkach guza, niezależnie od dodatkowych wskazań do chemioterapii [4].

Trastuzumab (herceptynę) zaleca się w uzupełnieniu chemioterapii u chorych z nadekspresją lub amplifikacją genu *HER2*, jeśli średnica guza w piersi przekracza 1 cm lub obecne są przerzuty w pachowych węzłach chłonnych. Leczenie uzupełniające trastuzumabem trwa z reguły 12 miesięcy. Należy tu podkreślić, że ocena immunohistochemiczna stanu receptorów steroidowych i *HER2* stanowi rutynowy element badania patomorfologicznego i ma znaczenie predykcyjne.

Wskazania do uzupełniającej chemioterapii są szerokie i zgodnie z najnowszymi zaleceniami konferencji z St. Gallen obejmują [3, 4]:

- guzy, tak zwane potrójnie ujemne (*triple negative*), czyli niewykazujące ekspresji ani receptorów hormonalnych, ani *HER2*;
- istnienie czynników niekorzystnych prognostycznie u pacjentek z ekspresją receptorów steroidowych, takich jak trzeci stopień złośliwości histologicznej guza (G3), wysoki stopień proliferacji ocenionej konwencjonalnymi lub molekularnymi metodami, zajęcie przerzutami co najmniej 4 pachowych węzłów chłonnych, naciekanie okołoguzowych naczyń, czy średnica guza ponad 5 cm;
- współistnienie następujących cech: drugi stopień złośliwości guza (G2), guz o średnicy 2–5 cm, przerzuty w 1–3 pachowych węzłach chłonnych, pośrednie wskaźniki proliferacji;
- w połączeniu z trastuzumabem u pacjentek z nadekspresją lub amplifikacją genu *HER2*.

Po amputacji piersi wskazaniem do napromieniania jest obecność przerzutów w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych, ale u młodych chorych oraz przy współistnieniu innych niekorzystnych czynników, radioterapię należy rozważyć także w przypadku przerzutów w 1–3 węzłach. Inne wskazania to guzy o średnicy ponad 5 cm, resekcja R1 czy mały margines chirurgiczny [5].

Leczenie uzupełniające należy podjąć w ciągu 3 miesięcy od operacji, optymalnie w ciągu 2–4 tygodni. Nale-

żent jest chemioterapia, then radiotherapy. During radiotherapy, adjuvant hormone therapy or anti-HER2 therapy can be applied, if the patient has indications for such treatment. What is the crucial factor in the choice of adjuvant treatment? According to recommendations formulated at a conference in St. Gallen in 2009, the basic criterion for the choice of adjuvant treatment is neoplasm sensitivity to such treatment [4]. Hence, sensitivity to hormone therapy and anti-HER2 therapy should be first considered.

Hormonal treatment is applied to all patients with any expression of estrogenic and pro-estrogenic receptors in a tumor's cells, irrespective of additional indications for chemotherapy [4].

Trastuzumab (herceptin) is recommended as adjuvant treatment to chemotherapy in patients with overexpression or amplification of the *HER2* gene, if the diameter of a tumor exceeds 1 cm or there are metastases in the axillary lymph nodes. The adjuvant treatment with trastuzumab typically lasts for 12 months. It must be pointed out that an immunohistochemical assessment of the condition of steroid receptors and *HER2* constitutes a routine element of a pathomorphological examination and has predictive value.

Indications for adjuvant chemotherapy are wide, and according to recommendations of the St. Gallen conference they include [3, 4]:

- triple negative tumors, i.e. without expression of hormone receptors or *HER2*;
- the occurrence of poor prognostic factors in patients with expression of steroid receptors, such as the third degree of a tumor's histological malignancy (G3), a high degree of proliferation assessed with conventional or molecular methods, metastases in at least four axillary lymph nodes, the infiltration of peritumor vessels or a tumor diameter of above 5 cm;
- the coexistence of the following traits: the second degree of tumor malignancy (G2), a tumor diameter of 2–5 cm, metastases in 1–3 axillary lymph nodes, indirect proliferation indices;
- combined with trastuzumab in patients with overexpression or amplification of the *HER2* gene.

After breast amputation, the indication for irradiation is the occurrence of metastases in at least four axillary lymph nodes, although in young patients with coexisting adverse factors radiotherapy should be also considered in cases of 1–3 metastases. Other indications include tumors of over 5 cm in diameter, a R1 resection and a small surgical margin [5].

Adjuvant treatment should be initiated within 3 months of an operation, ideally within 2–4 weeks. It should also be remembered that radiotherapy is a permanent element of breast-conserving therapy, and in case of contraindications (e.g. pregnancy) or lack of possibility to perform radiotherapy, the patient should not be qualified for this type of treatment. It must be underlined that a biopsy of sentinel lymph node is standard procedure in patients without clinical traits of metastases in axillary lymph nodes.

ży również pamiętać, że radioterapia jest stałym elementem leczenia oszczędzającego pierś i w przypadku przeciwwskazań (np. ciąża) lub braku możliwości przeprowadzenia radioterapii nie należy pacjentki kwalifikować do tego typu leczenia. Należy też podkreślić, że biopsja węzła wartowniczego jest standardowym postępowaniem u chorych bez klinicznych cech przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

Leczenie wstępne

Przedoperacyjne leczenie systemowe znacznie poprawiło rokowanie w miejscowo zaawansowanym pierwotnie nieoperacyjnym raku piersi. Zalecenia postępowania przedoperacyjnego zależą od stopnia zaawansowania nowotworu, histologii, statusu receptorowego, w tym receptora HER2.

Na ogół nie ma wskazań do stosowania indukcyjnej chemioterapii u chorych w I i II stopniu zaawansowania z małym wymiarem pierwotnego guza, zwłaszcza jeżeli przewiduje się wykonanie mastektomii. Wstępne leczenie chemo- lub hormonoterapią jest wskazane u pacjentek z guzem powyżej 3 cm, u których planuje się leczenie oszczędzające pierś (BCT, *breast conserving treatment*). Przed rozpoczęciem wstępnego leczenia systemowego należy wykonać oznaczenie guza pierwotnego (tataż skóry lub metalowy znacznik wszczepiony w jego okolicę), w ułożeniu identycznym jak w czasie operacji. Jeśli pod wpływem wstępnego leczenia nie uzyskuje się odpowiedzi lub jest ona niewielka, konieczne jest wykonanie amputacji piersi.

U części chorych w stadium IIIA (guzy do 5 cm, rucho- me przerzuty w pachowych węzłach chłonnych) pierwotna mastektomia radykalna jest możliwa, jednak preferuje się u nich chemioterapię neoadiuwantową na podobnych zasadach jak u pozostałych, „pierwotnie nieoperacyjnych” pacjentek w stopniu IIIA. U pacjentek z guzami o średnicy ponad 5 cm, z naciekaniami skóry lub ściany klatki piersiowej (guzy T3, T4), jak również z maszynymi przerzutami do węzłów chłonnych pachowych lub nadobojczykowych (N2, N3), ale bez przerzutów odległych (M0) rozpoznaje się miejscowo zaawansowanego raka piersi (stadia IIIB i IIIC), w którym pierwotne leczenie operacyjne jest przeciwwskazane, a leczeniem I rzutu powinna być chemioterapia [6]. Błędem jest operowanie chorej z guzem powyżej 5 cm bez poprzedzającej chemioterapii. Również rozpoznanie rzadko występującego zapalnego raka piersi, w którym nie stwierdza się guza pierwotnego, a cała pierś jest zaczerwieniona z cechami skórki pomarańczy jest wskazaniem do chemioterapii. Przed rozpoczęciem leczenia neoadiuwantowego konieczna jest biopsja gruboigłowa lub chirurgiczna celem badania histopatologicznego i stanu receptorów, gdyż po skutecznym leczeniu wstępnym taka ocena może być niemożliwa w materiale pooperacyjnym [7]. Leczenie przedoperacyjne polega najczęściej na podaniu 4–8 kursów chemioterapii opartych na antracyklinach i taksoidach (docetaksel, paklitaksel), ewentualnie na stosowaniu hormonoterapii, zwłaszcza u kobiet po menopau-

Initial treatment

Preoperative systemic treatment has greatly improved prognosis in locally-advanced originally inoperative breast cancer. Recommendations for preoperative treatment depend on the degree of neoplasm advancement, histology, receptor status, including HER2 receptor status.

Generally, there are no indications for applying induction chemotherapy in patients in the 1st and 2nd stage of progression with a small-size primary tumor, especially if a mastectomy is planned. Initial treatment by chemo- or hormonotherapy is desirable in patients with a tumor > 3 cm, who are destined for breast conserving treatment (BCT). Before commencing initial systemic treatment, the marking of primary tumor must be performed (skin tattoo or metal marker inserted in the vicinity) in arrangement as during the operation. If the initial treatment does not yield any response, or the response is insignificant, it is necessary to perform a mastectomy.

In some patients at IIIA stage (tumors up to 5 cm, mobile metastases in axillary lymph nodes) primary radical mastectomy is possible. However, neoadjuvant chemotherapy similar to that applied in other “previously inoperable” cases with IIIA stage is preferred. In patients with tumors more than 5 cm in diameter, with infiltration of the skin or chest wall (T3, T4 tumors), as well as with massive metastases to the axillary or supraclavicular lymph nodes (N2, N3) but without distant metastases (M0), a locally-advanced breast cancer is diagnosed (stages IIIB and IIIC) in which primary surgical treatment is contraindicated, and chemotherapy should constitute first-line treatment [6]. It is an mistake to operate on a patient with tumor > 5 cm without primary chemotherapy. Moreover, a diagnosed rare inflammatory breast cancer, in which no primary tumor is observed, while the whole breast appears reddened with orange peel skin, is an indication for chemotherapy. Before the commencement of neoadjuvant therapy, a thick-needle biopsy or a surgical biopsy is necessary for histopathological examination as well as the checking of receptor condition, as after a successful initial treatment such an assessment would be impossible using postoperative material [7]. Preoperative treatment most commonly consists of the administration of 4–8 chemotherapy courses based on anthracyclines and taxoids (docetaxel, paclitaxel), alternatively in hormonotherapy, especially in women after menopause with the expression of hormone receptors. After initial treatment, typically mastectomy is performed. However, breast-conserving therapy is possible in some patients. After surgery, preoperative chemotherapy is usually continued up to 6–8 courses in total, while further treatment is conducted in accordance with rules mentioned earlier, depending on the results of a histopathological examination. The achievement of pathological complete remission (pCR) in postoperative material is a positive prognostic factor [7].

zie z ekspresją receptorów hormonalnych. Po leczeniu wstępnym wykonywana jest zwykle mastektomia, chociaż u części chorych istnieje możliwość leczenia oszczędzającego. Po operacji kontynuuje się zwykle chemioterapię przedoperacyjną do 6–8 kursów łącznie i prowadzi dalsze leczenie zgodnie z zasadami opisanymi wcześniej, w zależności od wyniku badania histopatologicznego. Uzyskanie całkowitej remisji patologicznej (pCR, *pathological complete remission*) w materiale pooperacyjnym jest czynnikiem korzystnym rokowniczo [7].

Rak jelita grubego

Leczenie uzupełniające

Leczenie adiuwantowe w raku jelita grubego jest zawsze wskazane, jeżeli obecne są niekorzystne czynniki prognostyczne. Należą do nich: zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, wysoki stopień złośliwości histologicznej guza, niepewny margines chirurgiczny, niedostateczny zakres limfadenektomii (usunięcie mniej niż 12 regionalnych węzłów chłonnych), zajęcie naczyń chłonnych /krwionośnych przez komórki raka, nacieki guza przez całą grubość jelita lub na tkanki otaczające, operacja z powodu niedrożności lub perforacji [8]. Korzyść, w postaci wydłużenia czasu przeżycia, odnoszą przede wszystkim chorzy w III stopniu zaawansowania klinicznego (czyli z dodatnią cechą N), a także około 20% chorych w stopniu II — w ich kwalifikacji do leczenia uzupełniającego pomocna jest ocena molekularnych czynników prognostycznych: delecja 18q jest niekorzystnym, a niestabilność mikrosatelitarna (MSI, *microsatellite instability*) korzystnym czynnikiem rokowniczym, ale w codziennej praktyce klinicznej badania te nie są wykonywane [9]. Leczenie uzupełniające należy rozpocząć nie później niż po 6–8 tygodniach od operacji i trwa ono pół roku. Rodzaj terapii adiuwantowej zależy od lokalizacji guza: w przypadku guza okrężnicy lub odbytnicy powyżej załamka otrzewnej w adiuwancie stosowana jest tylko chemioterapia, w przypadku raków odbytnicy poniżej załamka otrzewnej należy dodatkowo zastosować radioterapię. U chorych z resekcyjnym rakiem odbytnicy, którego dolna granica znajduje się w odległości poniżej 12 cm od brzoła odbytu, skojarzenie radioterapii z operacją jest standardem leczenia, gdyż zmniejsza o połowę ryzyko miejscowego nawrotu. Radioterapia przebiega według następujących zasad: u pacjentów z klinicznym zaawansowaniem (oznaczonym jako c) T1–2N0 pierwotnym leczeniem jest chirurgia, a następnie pooperacyjna chemioradioterapia u tych chorych, u których po całkowitym wycięciu mezorektum (TME, *total mesorectal excision*) w badaniu histopatologicznym stwierdza się przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (p N1–2), obecność komórek raka w obwodowym marginesie cięcia chirurgicznego lub obwodowy margines do 2 mm. Jeśli nie wykonano TME, wskazania do pooperacyjnej chemioradioterapii powinny być rozszerzone dodatkowo na wszystkich chorych na raka odbytnicy w zaawansowaniu pT3 [10]. Pacjenci z chorobą cT3–4 i/lub N+ powinni otrzymać radioterapię przedoperacyjną i pooperacyjną chemioterapię uzupełniającą.

Colon cancer

Adjuvant treatment

Adjuvant treatment in colon cancer is always recommended if poor prognostic factors exist. They include: local lymph node involvement, a high degree of a tumor's histological malignancy, an uncertain surgical margin, an unsatisfactory number of dissected lymph nodes (removal of fewer than 12 local lymph nodes), an extensive venous invasion, tumor infiltration on surrounding tissues or surgery resulting from obstruction or perforation [8]. The benefit of prolonged survival relates primarily to patients with stage III of disease (i.e. with positive lymph nodes), as well as to about 20% of patients with stage II whose selection for adjuvant treatment is aided by the assessment of molecular prognostication factors which include poor 18q deletion whereas high-level microsatellite instability (MSI) is a favorable prognostic factor. However, in everyday clinical practice such examinations are not performed [9]. Adjuvant treatment should be commenced not later than 6–8 weeks after surgery and lasts six months. The type of adjuvant therapy depends on the tumor's location: in cases of colon tumor or rectal tumor above the peritoneal fold, only chemotherapy is used (CTH); in case of rectal cancer below the peritoneal fold, radiation therapy (RTH) should be applied additionally. In patients with resectable rectal cancer, whose lower limit is below 12 cm from the anal sphincter, a combination of radiotherapy with surgery is standard treatment, as it decreases by half the risk of local recurrence. Radiotherapy is conducted according to the following rules: in patients with clinically-advanced (marked as c) T1–2N0, primary treatment consists of surgery, then postoperative chemotherapy in those individuals, in whom after a total mesorectal excision (TME) — the following are observed in a histopathological examination: metastases to regional lymph nodes (p N1–2), the occurrence of cancer cells in the peripheral section margin or peripheral margin up to 2 mm. If a total mesorectal excision was not performed, the indications for postoperative chemoradiotherapy should be extended additionally to all rectal cancer patients with pT3 progression [10]. Patients with cT3–4 and/or N+ should be subjected to preoperative radiotherapy and postoperative adjuvant chemotherapy.

There are two models of preoperative radiotherapy:

- short-term: consists in applying high fractional doses (5×5 Gy) for 5–7 days, the surgery takes place within seven days of the termination of radiotherapy and before the occurrence of postradiation reaction;
- long-term: conventional fractionation is administered during a 5–5.5 week-period, commonly in combination with chemotherapy, less frequently as an independent method. It is recommended in locally-advanced, primary non-resectable rectal cancers. In most patients, resection of a tumor is possible after 6–8 weeks.

In cases of primary resectable tumors, short-term preoperative radiotherapy is the preferred method due

Istnieją dwa modele radioterapii przedoperacyjnej:

- krótkotrwała — polega na stosowaniu dużych dawek frakcyjnych (5×5 Gy) przez 5–7 dni, operacja odbywa się w ciągu 7 dni od zakończenia radioterapii przed wystąpieniem odczynu popromiennego;
- długotrwała — stosuje się konwencjonalne frakcjonowanie przez 5–5,5 tygodnia, najczęściej w skojarzeniu z chemioterapią, rzadziej jako metoda samodzielna. Jest ona zalecana w miejscowo zaawansowanych, pierwotnie nieresekcyjnych rakach odbytnicy. U większości chorych możliwa jest resekcja guza po 6–8 tygodniach.

W przypadku guzów pierwotnie resekcyjnych krótkotrwała radioterapia przedoperacyjna jest metodą preferowaną ze względu na krótki czas leczenia, mniejszy koszt i częstość powikłań [11]. Częstość miejscowych nawrotów oraz odsetek chorych operowanych z zachowaniem zwieraczy nie różni się istotnie po zastosowaniu krótkotrwałego napromieniania w porównaniu z radiochemioterapią [12]. W przypadku gdy u pacjenta z guzem odbytnicy z jakiegoś powodu nie zastosowano radioterapii przedoperacyjnej należy to zrobić po operacji.

Leczenie wstępne

Przedoperacyjne zastosowanie radioterapii w raku odbytnicy omówiono powyżej. U chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu podejście do pacjenta różni się w zależności od lokalizacji przerzutów i możliwości ich resekcji. Szansą na wydłużenie przeżycia, a nawet na wyleczenie jest radykalne usunięcie guza pierwotnego i zmian przerzutowych. Dotyczy to przede wszystkim zmian w wątrobie, ale obecność przerzutów poza wątrobą nie wyklucza leczenia operacyjnego pod warunkiem ich resekcyjności. Odsetek chorych poddanych metastazektomii przeżywających ponad 5 lat wynosi w ośrodkach referencyjnych 60% [13]. Leczenie chirurgiczne jest często kojarzone z leczeniem systemowym, przy czym optymalny schemat chemioterapii, dołączenie lub nie przeciwciał monoklonalnych przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor* — bevacizumab) lub receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor* — cetuksymab), jak również sekwencja leczenia chirurgicznego i chemioterapii są obecnie poddawane ocenie w badaniach klinicznych III fazy. Nie ustalono ostatecznie roli wstępnej chemioterapii u pacjentów z pierwotnie resekcyjnymi przerzutami, chociaż według zaleceń grupy ekspertów *European Colorectal Metastases Treatment Group* wszyscy oni za wyjątkiem chorych z pojedynczym przerzutem poniżej 2 cm powinni otrzymać chemioterapię przedoperacyjną [14]. Zgodnie z tymi wytycznymi większość pacjentów należy również poddać chemioterapii adiuwantowej po resekcji wątroby. Korzyść z chemioterapii okołooperacyjnej, wyrażającej się między innymi wydłużeniem czasu przeżycia do progresji, potwierdzono w kilku badaniach; nie należy jednak zapominać o możliwych niekorzystnych skutkach chemioterapii, jak uszkodzenie wątroby i związane z tym zwiększone ryzyko krwawienia pooperacyjnego i powikłań infekcyjnych w okresie pooperacyjnym.

to short period of treatment, lower cost and frequency of complications [11]. Moreover, the frequency of local remissions and the percentage of patients operated on with conserved sphincters are not significantly different after the application of short-term irradiation compared to radiochemotherapy [12]. If a patient with rectal cancer for some reason was not subjected to preoperative radiotherapy, it should be performed after the surgery.

Initial treatment

Preoperative radiation therapy in rectal cancer has been discussed above. As far as patients with stage IV colon cancer are concerned, the attitude towards the patient varies depending on the location of the metastases and feasibility of their resection. A chance for extended survival, and even for recovery, is a surgical resection of the primary tumor and solitary metastases. Although this refers mainly to liver metastases, the occurrence of lesions outside the liver does not rule out postoperative treatment on condition that they are resectable. The percentage of patients subjected to metastasectomy who survive over five years is 60% in reference centers [13]. Surgical treatment is often combined with systemic treatment, while the optimum chemotherapy scheme, the addition or not of monoclonal antibodies against vascular endothelial growth factor (VEGF — bevacizumab) or epidermal growth factor receptor (EGFR — cetuximab), as well as sequence of surgical treatment and chemotherapy are currently being assessed in phase 3 clinical studies. Although the role of initial chemotherapy in patients with primary resectable metastases has not been determined, according to recommendations by experts from European Colorectal Metastases Treatment Group, all of them — except patients with a single metastasis < 2 mm — should be subjected to preoperative chemotherapy [14]. In accordance with these guidelines, most patients should also be subjected to adjuvant chemotherapy after a liver resection. The benefits from perioperative chemotherapy, which is manifested, among other things, by the extended time to progression, has been confirmed in several studies. However, certain negative effects of chemotherapy should not be forgotten, such as liver damage and a resulting increased risk of postoperative bleeding and postoperative infective complications.

Patients with primary inoperable metastases first of all receive neoadjuvant treatment in the hope of making lesions resectable, which is possible in about 15–30% of patients [15]. The addition of monoclonal antibodies to standard neoadjuvant chemotherapy could improve the statistics by a few percent.

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

Adjuvant treatment

Surgical treatment can be applied only in 20–30% of all patients with diagnosed non-small cell lung cancer (NSCLC). Even in cases of performing a complete surgical resection, the recurrence of a neoplasm afflicts a large

Pacjenci z pierwotnie nieoperacyjnymi przerzutami otrzymują w pierwszej kolejności leczenie neoadiuwantowe w nadziei „uresekcynienia” zmian, co jest możliwe u około 15–30% chorych [15]. Dołączenie przeciwciał monoklonalnych do standardowej chemioterapii neoadiuwantowej może poprawić o kilka procent te statystyki.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie uzupełniające

Leczenie chirurgiczne można stosować jedynie u 20–30% spośród wszystkich chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). Nawet w przypadku przeprowadzenia doszczętniej resekcji mięszu płucnego u znacznej części chorych następuje nawrót nowotworu, przy czym w większości ma on charakter przerzutów do odległych narządów. W ciągu 5-letniej obserwacji po chirurgicznym leczeniu, w zależności od pierwotnego zaawansowania, z powodu nowotworu umiera około 40% chorych w stopniu pI, około 60% chorych w stopniu pII i około 75% chorych w stopniu pIIIA [16]. Uzupełniająca radioterapia bywa stosowana w przypadkach wątpliwego marginesu chirurgicznego, natomiast nie jest zalecana w przypadku doszczętnego wycięcia NSCLC i stwierdzenia w badaniu pooperacyjnym cechy pN0 i pN1, gdyż metaanaliza badań z randomizacją PORT nie wykazała korzystnego wpływu na przeżycie w takich przypadkach [17]. Stosowanie radioterapii po doszczętnym wycięciu w przypadku obecności cechy pN2 pozostaje przedmiotem kontrowersji i obecnie dopuszcza się stosowanie pooperacyjnego naświetlania lub wyłącznie obserwacji (pooperacyjna radioterapia może obniżać wskaźnik miejscowych nawrotów u chorych z cechą pN2). Aktualizowane ostatnio wyniki dwóch randomizowanych badań III fazy: badania JBR10 i ANITA oraz wyniki metaanalizy 5 randomizowanych badań *Lung Adjuvant Chemotherapy Evaluation* (LACE) potwierdzają korzyści ze stosowania uzupełniającej chemioterapii, z bezwzględną różnicą w przeżyciu 5-letnim wynoszącą 5–15% [18]. Korzyści w zakresie przeżycia dotyczyły przede wszystkim chorych w stopniach zaawansowania nowotworu pII i pIIIA. Pooperacyjną chemioterapię obecnie można uważać za standardowy sposób postępowania u wymienionych chorych. Podaje się 3–4 kursy chemioterapii opartej na cisplatynie. Uzupełniająca chemioterapia powinna być podejmowana jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności.

Leczenie wstępne

Dyskusje o zasadności przedoperacyjnej chemioterapii dotyczą przede wszystkim chorych w stopniu zaawansowania IIIA. Wiadomo, że chorzy na NSCLC w stopniu IIIA stanowią populację niejednorodną pod względem obrazu klinicznego, leczenia i rokowania. Chorzy ci powinni być kwalifikowani do leczenia operacyjnego po wiarygodnym określeniu zaawansowania nowotworu, szczególnie stanu węzłów chłonnych śródpiersia na podsta-

number of patients, in the majority of cases in the form of metastases to distant organs. During a five-year-long observation after surgical treatment, about 40% patients with pathologic stage I, about 60% patients with stage pII and about 75% with stage pIIIA die of cancer [16]. Although adjuvant radiotherapy is sometimes applied in cases of dubious surgical margin, it is not recommended in cases of complete NSCLC excision with pN0 or pN1 disease, as a meta-analysis of randomized PORT trials did not indicate a positive impact on survival in such cases [17]. The application of radiotherapy after complete excision in the presence of pN2 disease remains controversial while currently both postoperative irradiation, or only observation, are allowed (postoperative irradiation may decrease the local recurrence index in patients with pN2). Recently updated results of two randomized 3rd phase studies: JBR10 and ANITA trials and a meta-analysis of five randomized Lung Adjuvant Chemotherapy Evaluation (LACE) studies have confirmed the benefits of applying adjuvant chemotherapy with an absolute difference in 5-year survival rates of 5–18% [18]. The survival rates benefits mostly the above-mentioned pII and pIIIA patients while now postoperative chemotherapy can be considered as standard procedure for such individuals. Three to four courses of chemotherapy based on cisplatin are administered. Adjuvant chemotherapy should be applied only in cases of patients with very good or good performance status.

Initial treatment

Discussions on the justification of preoperative chemotherapy have primarily concerned IIIA patients. It is known that IIIA NSCLC patients make a heterogenous population as far as clinical picture, treatment and prognosis are concerned. These patients should be qualified for surgical treatment after a reliable staging of lung cancer, especially the mediastinal lymph nodes status based on computed tomography (CT), PET and invasive examinations should be checked. The treatment of patients with N2 disease presents a clinical problem in particular. Patients with diagnosed stage IIIA NSCLC, with metastases in the N2 lymph nodes confirmed by a biopsy prior to surgery, should be subjected to chemoradiation therapy according to rules applicable for IIIB treatment. Patients qualified for chemoradiation therapy, especially concurrent chemoradiotherapy, should fulfill the conditions of good performance status. In IIIA patients with metastases in the lymph nodes which have been diagnosed during a histologic assessment after operation, adjuvant chemotherapy is suggested. Neoadjuvant chemotherapy is recommended only within prospective study protocols, provided that the condition of the mediastinal lymph nodes has been reliably established (CT, PET, mediastinoscopy).

Although recent years have seen progress in the field of combined treatment, it has not become a routine procedure with any type of neoplasm. Moreover, a series of recent studies on this issue has yielded

wie badania tomografii komputerowej, pozytronowej tomografii emisyjnej i badań inwazyjnych. Problem kliniczny stanowi przede wszystkim leczenie chorych z cechą N2. Chorzy z rozpoznaniem NSCLC w stopniu IIIA, u których stwierdza się przerzuty w węzłach N2 potwierdzone biopsyjnie przed operacją, powinni być poddawani chemioradioterapii według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB. Chorzy kwalifikowani do chemioradioterapii, zwłaszcza jednoczasowej, powinni spełniać warunki dobrego stanu sprawności. U chorych w stopniu IIIA, u których przerzuty w węzłach stwierdzono dopiero w czasie badania histopatologicznego materiału operacyjnego proponuje się chemioterapię adiuwantową. Stosowanie chemioterapii neoadiuwantowej zaleca się jedynie w ramach prospektywnych protokołów badawczych, pod warunkiem wiarygodnego określenia stanu węzłów chłonnych śródpiersia (tomografia komputerowa, pozytronowa tomografia emisyjna i mediastinoskopia).

Kolejne lata przyniosły postępy w dziedzinie leczenia skojarzonego, ale nie jest to działanie rutynowe w każdym typie nowotworu. Wiele przeprowadzonych ostatnio badań dotyczących tego zagadnienia dało wyniki negatywne. Nie ma na chwilę obecną wiarygodnych danych świadczących o korzyściach ze stosowania leczenia uzupełniającego po radykalnej operacji, na przykład raka nerki, czerniaka czy też raka dróg żółciowych. W niektórych ośrodkach, na podstawie zachęcających wyników badań klinicznych, stosowane jest leczenie uzupełniające u chorych posiadających niekorzystne czynniki prognostyczne, mimo braku jednoznacznych standardów w tym zakresie. Dotyczy to na przykład uzupełniającej chemioradioterapii po gastrektomii z powodu raka żołądka czy też chemio- bądź chemioradioterapii po resekcji raka trzustki. Część badań dotyczących leczenia skojarzonego jest pozytywna i prowadzi do zmiany standardów, jak na przykład zarejestrowanie w ubiegłym roku imatynibu w leczeniu uzupełniającym nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) u pacjentów po doszczętnej operacji. W badaniu *American College of Surgeons Oncology Group* roczne podawanie imatynibu u tych chorych pozwoliło na wydłużenie mediany czasu do progresji choroby, jednak bez wpływu na czas przeżycia całkowitego. W wielu nowotworach optymalny model leczenia skojarzonego, prowadzący do poprawy wyników, nie jest znany i podlega stałej ocenie w randomizowanych badaniach klinicznych.

Wnioski

Wskaźniki przeżycia chorych na nowotwory poddawanych wyłącznie leczeniu chirurgicznemu są niezadowalające. Nowoczesne leczenie nowotworów jest skojarzonym postępowaniem multidyscyplinarnym, które powinno wykorzystywać jednocześnie wiedzę i umiejętno-

negative results. As for now there are no reliable data confirming the benefits resulting from adjuvant treatment after radical surgery of e.g. kidney cancer, melanoma or bile duct cancer. In some centers, based on the promising results of clinical studies, adjuvant treatment is applied in patients with poor prognostic factors, despite the lack of unequivocal standards for such proceedings. This refers to e.g. perioperative procedure in resectable stomach cancer, especially the application of neoadjuvant chemotherapy prior to surgery or adjuvant chemoradiotherapy after a gastrectomy in cases where a histopathological examination showed metastases in the regional lymph nodes. Another disputable problem is qualification for chemo- or chemoradiotherapy after a resection of pancreatic cancer. Some studies on combined treatment have achieved positive results which is leading towards change of standards, such as last year's registration of imatinib in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in patients after radical surgery. Although, in an ACOSOG study, the one-year administration of imatinib to those patients allowed an extension in the median of time to disease progression, there was no impact on the total survival time. In cases of multiple neoplasms, an optimal model of combined treatment leading to result improvement is not known and is being subject to constant assessment in randomized clinical trials.

Conclusions

Survival rates for cancer patients undergoing only surgery are unsatisfactory. Modern treatment of neoplasms is a combined multidisciplinary activity that should simultaneously use knowledge and skills of several specialists, including a surgeon, an oncologist, a radiotherapist and a pathologist. In most neoplastic diseases, surgical resection is only a stage of a complex therapeutic process. From clinical oncologist's point of view, we would encourage more frequent consultations of oncological patients, also prior to surgery, because some of them may benefit from neo — or adjuvant treatment.

ści kilku lekarzy specjalistów, w tym chirurga, onkologa, radioterapeuty, patologa. W większości chorób nowotworowych resekcja chirurgiczna jest jedynie etapem złożonego procesu terapeutycznego. Z punktu widzenia onkologa klinicznego zachęca się do częstszych konsultacji pacjentów onkologicznych, w tym również przed wykonaniem zabiegu, gdyż część z nich może odnieść korzyść z leczenia neo- bądź adiuwantowego.

Piśmiennictwo (References)

1. Jassem J. Leczenie skojarzone. In: Kordek R (ed.) *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Via Medica, Gdańsk 2007: 112–113.
2. Siedlecki P. Podstawy kliniczne chemioterapii nowotworów. In: Krzakowski M (ed.) *Onkologia kliniczna. Tom I*. Borgis, Warszawa 2006: 164–177.
3. Krzakowski M, Jassem J. Przedoperacyjne i operacyjne leczenie systemowe. In: Jassem J, Krzakowski M (ed.) *Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy*. Via Medica, Gdańsk 2009: 143–169.
4. Goldhirsch A, Ingle JN, Gerber D *et al.* Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen international Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009; 20: 1319–1329.
5. Senkus-Konefka E. Radioterapia. In: Jassem J, Krzakowski M (ed.) *Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy*. Via Medica, Gdańsk 2009: 128–142.
6. Pieńkowski T. Rak piersi. In: Krzakowski M (red.) *Onkologia kliniczna. Tom II*. Borgis, Warszawa 2006: 1000–1071.
7. Potemski P. Leczenie w stadium miejscowego zaawansowania. In: Jassem J, Krzakowski M (red.) *Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy*. Via Medica, Gdańsk 2009: 188–202.
8. Nowacki MP. Rak jelita grubego. In: Krzakowski M, Herman K, Jassem J *et al.* (ed.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2009 r.* Via Medica, Gdańsk 2009: 155–184.
9. Sinicrope FA, Sargent DJ. Clinical implications of microsatellite instability in sporadic colon cancers. *Curr Opin Oncol.* 2009; 21: 369–73.
10. Krzakowski M, Bujko K, Drosik K, Jassem J, Krzemieniecki K, Wojtukiewicz M. Systemowe leczenie raka okrężnicy i raka odbytnicy — uzgodnienia oparte na wynikach klinicznych badań. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3: 267–285.
11. Sauer R, Becker H, Hohenberger W *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1731–1740.
12. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A *et al.* Long-term results of a randomised trial comparing preoperative short-course radiotherapy vs. preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93: 1215–1223.
13. Jonas S, Thelen A, Benckert C *et al.* Extended resections of liver metastases to liver. *J Gastrointest Surg.* 2007; 13: 511–521.
14. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P *et al.* Combination of surgery and chemotherapy and the role of target agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009; 20: 985–992.
15. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ *et al.* Improving respectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 1271–1280.
16. Krzakowski M. Nowe możliwości pooperacyjnego leczenia uzupełniającego niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3: 233–240.
17. PORT Meta-analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257–263.
18. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV *et al.* Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of 5 randomized trials including 4584 patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (supl. 18): 366.
19. Tournoy KG, van Meerbeeck JP. Nowe wytyczne ACCP leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA(N2) — europejski punkt widzenia. *Medycyna Praktyczna* 2008; 4: 22–26.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Anna Świeboda-Sadlej
Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM
ul. Banacha 1a
02-095 Warszawa
tel.: (22) 599-14-00
e-mail: asadlej@wum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.03.2011 r.