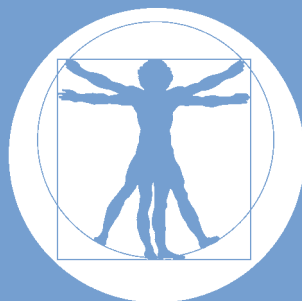


Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

PODSTAWY ONKOLOGII KLINICZNEJ

Redaktor naukowy
dr n. med. Janusz Meder



PODSTAWY ONKOLOGII KLINICZNEJ

Redakcja naukowa
dr n. med. Janusz MEDER

Warszawa 2011 r.

Przygotowanie i druk podręcznika współfinansowany przez Unię Europejską
z Europejskiego Funduszu Społecznego



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



AUTORZY

Joanna Didkowska
Ewa Wesołowska
Piotr Bobkiewicz
Jarosław Reguła
Wojciech Olszewski
Janusz A. Siedlecki
Barbara Pieńkowska-Grela
Urszula Grzesiakowska
Ewa Gorczyca-Wiśniewska
Leszek Królicki
Jolanta Kunikowska
Małgorzata Kobylecka
Joanna Mączewska
Katarzyna Frączewska
Janina Kamieńska
Janusz Meder

Grzegorz Luboiński
Piotr Siedlecki
Andrzej Kawecki
Maryna Rubach
Hanna Połowniak-Pracka
Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek
Halina Rudnicka
Beata Jagielska
Jerzy Jarosz
Dariusz M. Kowalski
Tadeusz Pieńkowski
Hanna Tchórzewska-Korba
Mariola Kosowicz
Dorota Nowakowska
Magdalena Władysiuk

WYDAWCA

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
tel. 22 56 93 700
fax 22 56 93 712
www.cmkp.edu.pl

ISBN 978-83-62110-24-7

Skład, przygotowanie do druku, druk i oprawa

Agencja Reklamowo-Wydawnicza
A. Grzegorzcyk
www.grzeg.com.pl

Redaktor techniczny
Grażyna Dziubińska

Spis treści

I.	Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce	5
	Joanna Didkowska	
II.	Badania przesiewowe w zakresie wczesnego wykrywania raka piersi	17
	Ewa Wesołowska	
III.	Profilaktyka raka szyjki macicy	21
	Piotr Bobkiewicz	
IV.	Badania przesiewowe w zakresie wczesnego wykrywania raka jelita grubego.	25
	Jarosław Reguła	
V.	Podstawy patologii nowotworów.....	29
	Wojciech Olszewski	
VI.	Biologia molekularna nowotworów.	41
	Janusz A. Siedlecki	
VII.	Cytogenetyka w diagnostyce nowotworów	47
	Barbara Pieńkowska- Grela	
VIII.	Diagnostyka obrazowa chorób nowotworowych	57
	Urszula Grzesiakowska	
IX.	Badania USG w diagnostyce i monitorowaniu leczenia	61
	Ewa Gorczyca-Wiśniewska	
X.	Znaczenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w diagnostyce schorzeń onkologicznych	65
	Leszek Królicki, Jolanta Kunikowska, Małgorzata Kobylecka, Joanna Mączewska, Katarzyna Frączewska.	
XI.	Użyteczność kliczna standardowych markerów nowotworowych w praktyce onkologicznej	71
	Janina Kamińska	
XII.	Holistyczne postępowanie w onkologii- kompleksowa diagnostyka i stopniowanie zaawansowania nowotworów	75
	Janusz Meder	
XIII.	Podstawy chirurgii onkologicznej	85
	Grzegorz Luboiński	

XIV.	Podstawy radioterapii.....	93
	Janusz Meder	
XV.	Podstawy kliniczne chemioterapii nowotworów	107
	Piotr Siedlecki	
XVI.	Biologiczne i kliniczne podstawy kojarzenia radioterapii i chemioterapii	115
	Andrzej Kawecki	
XVII.	Objawy niepożądane chemioterapii	127
	Maryna Rubach	
XVIII.	Zakażenia w onkologii	147
	Hanna Połowniak-Pracka	
XIX.	Zasady przetaczania preparatów krwiopochodnych	157
	Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek	
XX.	Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej.....	161
	Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek	
XXI.	Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne (pzn)	169
	Halina Rudnicka	
XXII.	Kardiotoksyczność.....	175
	Beata Jagielska	
XXIII.	Postępowanie cytoprotekcyjne w onkologii.....	179
	Beata Jagielska	
XXIV.	Leczenie żywieniowe jako terapia wspomagająca w onkologii	183
	Beata Jagielska	
XXV.	Wynaczynienia cytostatyków.....	189
	Maryna Rubach	
XXVI.	Opieka paliatywna i leczenie przeciwbólowe w onkologii.....	197
	Jerzy Jarosz	
XXVII.	Powikłania leczenia systemowego – neutropenia i niedokrwistość.....	207
	Dr n. med. Dariusz M. Kowalski	
XXVIII.	Stany nagłego zagrożenia w onkologii	211
	Meder Janusz	
XXIX.	Powikłania metaboliczne nowotworów.	223
	Tadeusz Pieńkowski	
XXX.	Rahabilitacja w onkologii.....	231
	Hanna Tchórzewska-Korba	
XXXI.	Psychoonkologia – Wybrane aspekty psychologiczne funkcjonowania w chorobie nowotworowej.	237
	Mariola Kosowicz	
XXXII.	Nowotwory uwarunkowane dziedzicznie. Poradnictwo genetyczne. zasady opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka	245
	Dorota Nowakowska	
XXXIII.	Podstawy farmakoekonomiki w onkologii	251
	Magdalena Władysiuk	
XXXIV.	Zasady praktyki lekarskiej i badania kliniczne leków onkologicznych	257
	Piotr Siedlecki	
XXXV.	Medycyna niekonwencjonalna w onkologii.....	261
	Piotr Siedlecki	

I. Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce

Joanna DIDKOWSKA

Nowotwory złośliwe wydają się być schorzeniem trapiącym ludzką populację od niedawna, jednak uważna obserwacja zmian cywilizacyjnych w ostatnim stuleciu pozwala wskazać procesy, które do tego wrażenia doprowadziły.

Poprawa standardów higienicznych i sanitarnych oraz wprowadzenie antybiotyków do leczenia chorób bakteryjnych doprowadziły do opanowania epidemii chorób zakaźnych i spowodowały gwałtowny spadek umieralności wynikającej z chorób dziesiątkujących ludzką populację w ubiegłych wiekach (gruźlica, ospa, zapalenie płuc, szkarlatyna, koklusz, odra, cholera, choroby weneryczne, biegunki i inne choroby zakaźne), szczególnie wśród dzieci i młodzieży.

XX wiek przyniósł zatem ogromny przyrost przeciętnego trwania życia we wszystkich regionach świata, chociaż nadal istnieją ogromne różnice między kontynentami i krajami. Przeciętne trwanie życia w początku XXI wieku wahało się od około 40 lat u obu płci w afrykańskich krajach strefy podzwrotnikowej (Swaziland, Sierra Leone, Angola) do około 80 u mężczyzn (Andora, Islandia, Japonia, Szwajcaria) i ponad 80 u kobiet w krajach rozwiniętych (nawet ponad 85 lat w Japonii i Andorze) [1]. W Polsce w ciągu ostatnich 5 dekad przeciętne trwanie życia wzrosło o 8,6 lat u mężczyzn i o 11,4 lat u kobiet (odpowiednio 71,53 i 80,05 lat w 2009 roku) [2].

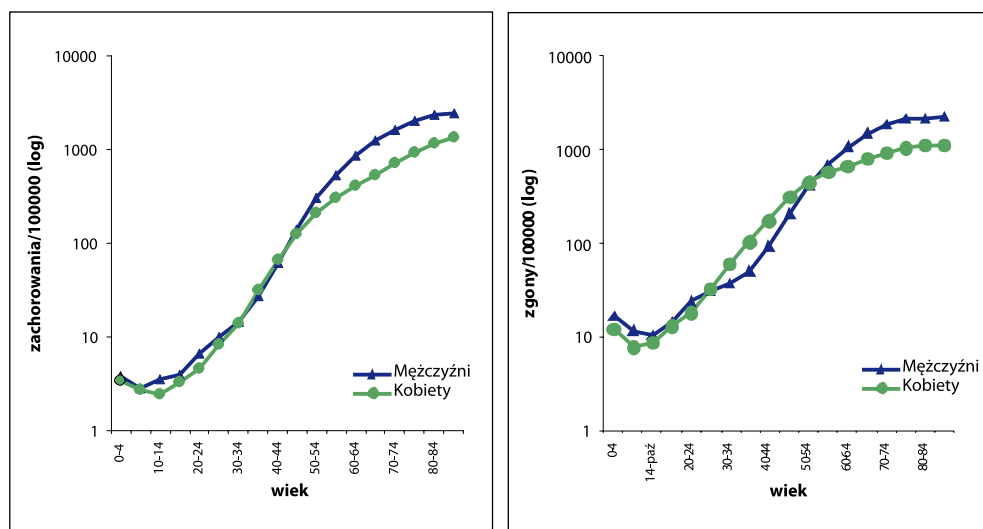
Za część wzrostu zachorowań (i zgonów) na nowotwory złośliwe odpowiadają zatem zmiany w strukturze demograficznej ludzkiej populacji. Podstawowym problemem jest jednak ekspozycja na karcinogeny. W większości nowotworów dotychczas nie udało się wyjaśnić czynników powodujących zapoczątkowanie procesu nowotworowego. Jednak od ponad 50 lat [3] znany jest czynnik etiologiczny powodujący najczęstszy w krajach rozwiniętych i najgorzej rokujący nowotwór płuca – palenie tytoniu.

Międzynarodowa Agencja Badań na Rakiem szacuje, że na świecie w 2008 roku zachorowało na nowotwory około 12,7 miliona osób i zmarło w wyniku choroby nowotworowej

około 7,5 miliona osób. W Europie co roku chorobę nowotworową rozpoznaje się u 1.7 miliona osób, a około 962 000 umiera [4]. W Polsce co roku notuje się około 155 000 zachorowań i około 93 000 zgonów [5].

W Polsce zachodziły podobne procesy jak w uprzemysłowionych krajach Europy, które sprawiły, że choroby przewlekłe wynikające z wydłużenia czasu ekspozycji na czynniki karcinogenne (dym tytoniowy, działalność przemysłowa itp.) stały najważniejszym wyzwaniem medycyny [6].

W krajach rozwiniętych nowotwory złośliwe są grupą schorzeń występujących głównie w starszym wieku i dotyczących głównie populacji po 65. roku życia. W Polsce jednak odsetek zgonów nowotworowych przed 65. rokiem życia wynosił w połowie pierwszej dekady XXI wieku prawie 40% u mężczyzn i 35% u kobiet, podczas gdy, przykładowo, w Szwecji proporcja zgonów nowotworowych przed 65. rokiem życia wynosiła u mężczyzn 20%, a u kobiet 25%; w Wielkiej Brytanii 25% dla obu płci.

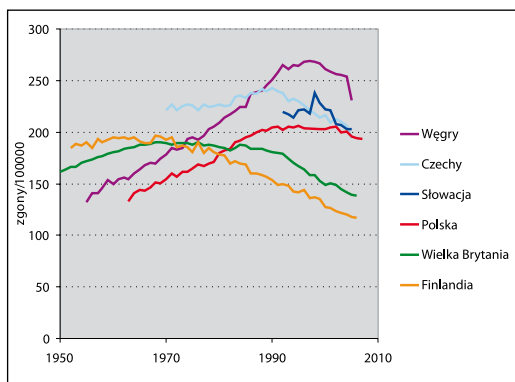


Rys. 1.1. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe w Polsce według wieku

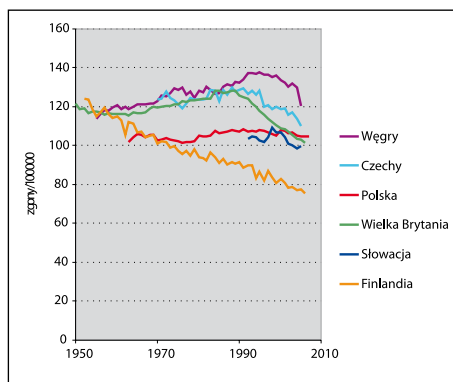
Nowotwory złośliwe są grupą schorzeń, która stanowi w Polsce jedną z najpoważniejszych przyczyn zgonu, po chorobach układu krążenia. U mężczyzn nowotwory złośliwe stanowiły 26% zgonów ogółem, u kobiet odsetek ten wynosił 23%. W Polsce należy liczyć się z rosnącą liczbą zachorowań i zgonów głównie ze względów demograficznych. Wiek jest bardzo silnym czynnikiem ryzyka w wielu nowotworach (rys. 1.1), a zmiany przeciętnego trwania życia polskiej populacji powodują, że coraz więcej osób przechodzi do starszych grup wieku. Problem ten należy koniecznie wyeksponować, gdyż generuje on pilną konieczność zwiększenia nakładów na opiekę onkologiczną w Polsce.

Nowotwory złośliwe ogółem

W ciągu ostatnich 4 dekad liczba zachorowań i zgonów gwałtownie rosła: u mężczyzn nastąpił wzrost o ponad 47 000 zachorowań, u kobiet o ponad 43 500 zachorowań. Wzrostowi zachorowań towarzyszył także wzrost liczby zgonów nowotworowych (o 33 000 u mężczyzn i 21 000 u kobiet), chociaż początek lat 90. przyniósł zmniejszenie tempa wzrostu liczby zgonów, szczególnie wśród mężczyzn. Zahamowanie wzrostu liczby zgonów przełożyło się na zatrzymanie wieloletniego, rosnącego trendu umieralności z powodu nowotworów złośliwych ogółem i osiągnięcie plateau, które utrzymywało się przez ponad dekadę (rys. 1.2); dopiero od początku XXI wieku widoczny jest niewielki spadek umieralności. W populacji kobiet notuje się wzrost zachorowalności w ciągu ostatnich 3 dekad, natomiast poziom umieralności od 50 lat pozostaje na niezmiennym.



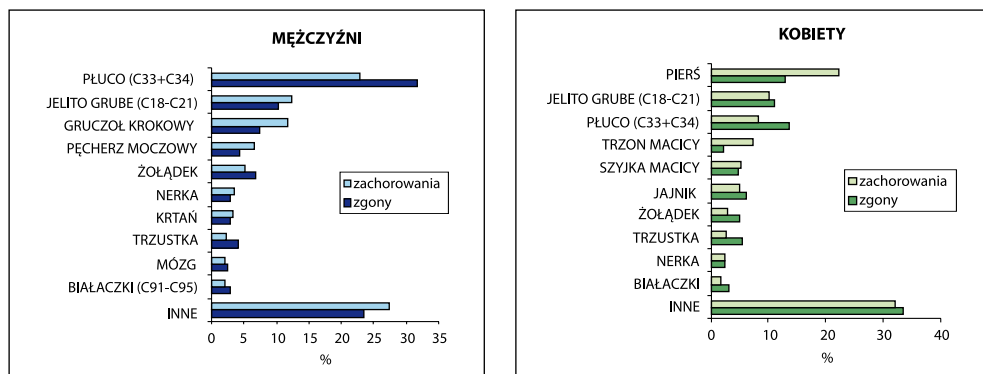
Rys. 1.2. Umieralność z powodu nowotworów złośliwych ogółem w wybranych krajach, mężczyźni, 1950-2007



Rys. 1.3. Umieralność z powodu nowotworów złośliwych ogółem w wybranych krajach, kobiety, 1950-2007

Choroby nowotworowe są przyczyną około 7-8% zgonów u dzieci (0-19 lat). Umieralność z tego powodu zmniejsza się od około 40 lat, przy utrzymującym się wzroście zachorowalności. Wśród nowotworów wieku dziecięcego najczęściej występują w Polsce białaczki i nowotwory mózgu (ponad 40% zachorowań i ponad 50% zgonów) [7].

W grupie młodych dorosłych (20-44 lata) nowotwory występują częściej u kobiet niż u mężczyzn: od początku lat 80. współczynniki zachorowalności są około dwukrotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn. Zachorowalność u obu płci od początku lat 90. utrzymuje się na stałym poziomie. W grupie młodych mężczyzn umieralność z powodu nowotworów złośliwych ogółem wzrastała do połowy lat 80, po czym nastąpił istotny spadek. U młodych kobiet poziom współczynników umieralności utrzymywał się na dość stałym poziomie do lat 90., po czym rozpoczął się istotny spadek. Wśród młodych mężczyzn najczęściej występowały nowotwory jądra (21% zachorowań, 5% zgonów), płuca (7% zachorowań, 14% zgonów), jelita grubego (6% zachorowań, 8% zgonów). Wśród młodych kobiet najczęstsze nowotwory to nowotwory piersi (25% zachorowań, 18% zgonów), szyjki macicy (12% zachorowań, 14% zgonów), jajnika (6% zachorowań, 9% zgonów) i jelita grubego (4% zachorowań, 5% zgonów).



Rys. 1.3. Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce, 2007

Wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) nowotwory są od ponad trzydziestu lat, po chorobach układu krążenia, drugą przyczyną zgonów wśród mężczyzn i pierwszą u kobiet w tym wieku (w 2007 roku 48% zgonów wśród zgonów ogółem u kobiet w średnim wieku). Zachorowalność na nowotwory złośliwe u mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) zaczęła zmniejszać się od początku lat 90. (po trzech dekadach szybkiego wzrostu). Podobna tendencja charakteryzuje umieralność: rosnący trend do początku lat 90. po czym zahamowanie i pierwsze symptomy odwrócenia trendu. W populacji kobiet początek lat 90. przyniósł zwiększone tempo wzrostu zachorowalności przy utrzymującym się długoletnim plateau współczynników umieralności. Wśród mężczyzn w średnim wieku najczęściej występowały nowotwory płuca (26% zachorowań, 35% zgonów), jelita grubego (12% zachorowań, 8% zgonów), prostaty (8% zachorowań, 3% zgonów); wśród kobiet nowotwory piersi (30% zachorowań, 17% zgonów), płuca (9% zachorowań, 19% zgonów), jelita grubego (8% zachorowań, 8% zgonów).

W najstarszej grupie wieku (powyżej 65. roku życia) notuje się stały przyrost zachorowalności i umieralności u mężczyzn. Wśród mężczyzn w najstarszej grupie wiekowej najczęściej występowały nowotwory płuca (23% zachorowań, 31% zgonów), jelita grubego (14% zachorowań, 12% zgonów), prostaty (16% zachorowań, 11% zgonów); u kobiet zaś nowotwory piersi (16% zachorowań, 12% zgonów), jelita grubego (14% zachorowań, 13% zgonów) i płuca (8% zachorowań, 12% zgonów).

Rozwój sytuacji epidemiologicznej mierzonej poziomem i tendencjami umieralności na nowotwory wskazuje na opóźnienie Polski w stosunku do innych krajów europejskich w rozwoju programów zwalczania nowotworów. Przykładem może być Słowacja, w której w 2002 roku poziom umieralności osiągnął poziom obserwowany w Polsce, chociaż w poprzednich dwóch dekadach był wyższy niż wśród polskich mężczyzn. Ogromny postęp dokonał się w Czechach, gdzie od początku lat 90. ubiegłego stulecia trwa systematyczny spadek umieralności. W Wielkiej Brytanii i Finlandii spadek umieralności rozpoczął się w początku lat 80. i do połowy pierwszej dekady XXI wieku współczynniki umieralności obniżyły się o 30-40% (rys. 1.2).

U kobiet w wielu krajach europejskich widoczny jest systematyczny spadek umieralności na nowotwory złośliwe ogółem: w Czechach i Węgrzech od około dekady trwa korzystny malejący trend umieralności; podobnie w Wielkiej Brytanii (gdzie malejąca tendencja utrzymuje się od około dwóch dekad). Na tym tle Polska wydaje się być krajem, gdzie nadal utrzymuje się brak postępu w opiece onkologicznej u kobiet (rys. 1.3).

Analiza trendów czasowych wskaźników zdrowotnych w Polsce wskazuje, że zagrożenie nowotworami będzie nadal rosło, szczególnie nowotworami jelita grubego u obu płci, nowotworami płuca i piersi w populacji kobiet i nowotworami prostaty u mężczyzn. W populacji polskich mężczyzn rozpoczęły się, podobne jak w Europie Zachodniej, zmiany polegające na zmniejszaniu się częstości raka płuca, krtani i zahamowaniu wzrostu nowotworów jamy ustnej i gardła.

W Polsce, podobnie jak w większości krajów europejskich notuje się bardzo szybki wzrost częstości raka płuca u kobiet [8,9,10]. W 2007 roku po raz pierwszy częstość zgonów z powodu nowotworu płuca wyprzedziła częstość zgonów z powodu raka piersi [5]. Nowotwory szyjki macicy są nowotworem, którego częstość w Polsce jest na poziomie średniej dla rejonu Europy Środkowej i Wschodniej, jednak nadal znacznie wyższym niż w krajach Europy Zachodniej i ten rozstęp trudno będzie zlikwidować bez podjęcia specjalnych działań [11].

Nowotwory złośliwe żołądka

Nowotwory żołądka są w Polsce piątą przyczyną zachorowań i trzecią przyczyną zgonów nowotworowych, powodując co roku około 5500 nowych zachorowań i zgonów. Podobna liczba zachorowań i zgonów wynika ze złego rokowania w tym schorzeniu – odsetek pacjentów przeżywających 5 lat wynosi w polskiej populacji około 16% [12]. W 2007 roku notowano około 3500 przypadków zachorowań i zgonów u mężczyzn i około 2000 u kobiet. Udział nowotworów żołądka w zachorowaniach wynosi 5,3% u mężczyzn i 2,5% u kobiet; w zgonach jest nieco wyższy ze względu na złe rokowania w tym nowotworze i wynosi 7% u mężczyzn i 5% u kobiet.

Liczba zachorowań i zgonów wzrasta liniowo wraz z wiekiem począwszy od 40. roku życia, przy czym ten wzrost jest szybszy u mężczyzn. 60% zachorowań i 65% zgonów u mężczyzn oraz ponad 65% zachorowań i 74% zgonów u kobiet diagnozuje się po 65. roku życia.

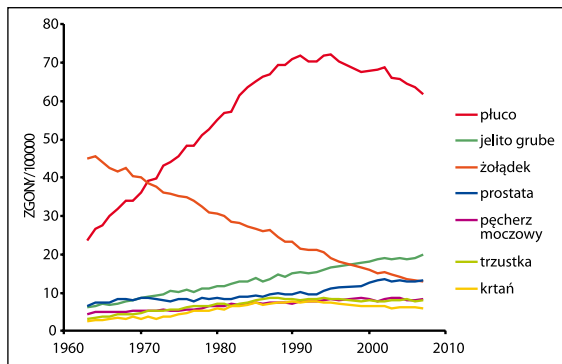
Trendy zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów żołądka u obu płci, zgodnie we wszystkich grupach wieku wykazują długoletnią tendencję malejącą. Współczynniki zachorowalności i umieralności biegną równolegle i na tym samym poziomie. Nowotwory żołądka w połowie lat 70. przestały być główną lokalizacją nowotworową w Polsce (u mężczyzn w 1972 roku zostały wyprzedzone przez nowotwory płuca, a u kobiet w 1975 roku przez nowotwory piersi). Malejące trendy zachorowalności i umieralności z powodu raka żołądka są obserwowane na całym świecie, również w krajach o największym ryzyku tego nowotworu (np. Japonia, Korea), jednak największe tempo spadku charakteryzuje populacje zachodnie.

Nowotwory jelita grubego

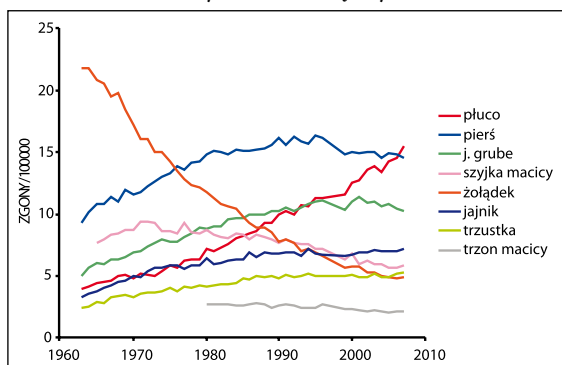
W Polsce pod koniec pierwszej dekady XXI wieku na nowotwory jelita grubego zapadało rocznie około 8000 mężczyzn i 6500 kobiet. Liczba zgonów spowodowanych nowotworami jelita grubego wynosiła prawie 5500 u mężczyzn i ponad 4500 u kobiet. Większość przypadków zachorowań (62% u mężczyzn i 66% u kobiet diagnozuje się po 65. roku życia) i zgonów (po 65. roku życia 76% u mężczyzn i 71% u kobiet) notuje się w starszych grupach wieku. Udział nowotworów jelita grubego u obu płci w zachorowaniach i zgonach jest prawie identyczny (około 10-11%). U obu płci zarówno ryzyko zachorowania, jak i zgonu wykazuje wykładniczy wzrost wraz z przechodzeniem do kolejnych grup wiekowych w przedziale wieku 20-64 [13].

Trendy umieralności w polskiej populacji wskazują na rosnące zagrożenie nowotworami jelita grubego szczególnie u mężczyzn, podczas gdy u kobiet od połowy lat 90. obserwuje się

plateau (rys. 1.5 i 1.6), a nawet od początku XXI wieku zmniejszenie ryzyka zgonu. Nowotwory jelita grubego u mężczyzn w Polsce są nowotworami o najwyższej dynamice wzrostu. Należy zwrócić uwagę, że zgony z powodu raka jelita grubego występują dwa razy częściej u mężczyzn niż u kobiet zarówno w Polsce, jak i innych krajach europejskich [14].



Rys. 1.5. Trendy umieralności na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1963-2007



Rys. 1.6. Trendy umieralności na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1963-2007

Nowotwory jelita grubego od ponad 40 lat stają się coraz poważniejszym problemem w krajach rozwiniętych, gdzie jest to jedna z wiodących lokalizacji nowotworowych. Polska w latach 60. ubiegłego wieku była krajem o bardzo niskiej umieralności z powodu tych nowotworów (współczynniki umieralności rzędu $5-6/10^5$). Zmiany w częstości nowotworów jelita grubego sprawiły, że Polska w ciągu 30 lat z kraju o niskim zagrożeniu stała się krajem znacznego ryzyka zgonu z powodu raka jelita grubego, szczególnie wśród mężczyzn (współczynnik umieralności $20/10^5$ u mężczyzn; $10/10^5$ u kobiet). Trend czasowy współczynników umieralności na nowotwory złośliwe jelita grubego w Polsce, szczególnie u mężczyzn, charakteryzuje się jedną z wyższych tendencji wzrostowych wśród krajów europejskich [5].

Nowotwory złośliwe płuca

Nowotwory złośliwe płuca są jedną z niewielu chorób nowotworowych, dla której ustalono najpoważniejszy czynnik ryzyka odpowiadający za około 80-90% zachorowań u mężczyzn i około 60-70% u kobiet [15]. Związek przyczynowy raka płuca z paleniem papierosów został

udowodniony już ponad pięćdziesiąt lat temu przez sir Richarda Dolla [3]. Najskuteczniejszym sposobem ograniczenia zachorowań (i zgonów) z powodu raka płuca jest eradykacja palenia tytoniu z ludzkiej populacji. Rak płuca jest schorzeniem rzadkim w populacji niepalących ($6/10^5$), natomiast wśród palaczy częstość jego występowania jest ponad 20-krotnie wyższa [16]. Jest to schorzenie, w którym wykazano skuteczność profilaktyki pierwotnej (ograniczenie częstości palenia tytoniu w społeczeństwie) na poziomie społeczeństw. Za przykład może służyć korzystna zmiana tendencji, która dokonała się w niektórych krajach należących do „starej” Unii Europejskiej polegająca na spadku umieralności rozpoczętym już w latach 70. Spadek ten spowodował w Wielkiej Brytanii czy Finlandii prawie 2-krotne obniżenie współczynników umieralności. Prognoza umieralności z powodu raka płuca w Polsce oparta na hipotetycznych zmianach w częstości palenia wykazała, że ograniczenie co roku liczby osób palących o 20% doprowadziłoby do redukcji umieralności w 2030 roku do około $40/10^5$ w porównaniu z $62/10^5$ w 2007 roku [17].

Nowotwory płuca w pierwszej dekadzie XXI wieku rozpoznawano co roku u około 16 000 mężczyzn i ponad 5500 kobiet. Liczba zgonów spowodowanych tym typem nowotworu była prawie identyczna, co wynika z bardzo złego rokowania u pacjentów z tym nowotworem. Większość pacjentów, u których rozwija się rak płuca umiera. Wskaźniki przeżyć 5-letnich pozostają na poziomie około 12% i nie różnią się między płciami (11% dla mężczyzn i 16% dla kobiet) [12]. Nowotwory płuca są przyczyną co trzeciego zgonu nowotworowego u mężczyzn i co ósmego u kobiet (rys. 1.4). Udział nowotworów płuca w zachorowaniach jest niższy: 23% u mężczyzn i 8% u kobiet.

Zarówno zachorowalność jak i umieralności wykazują wykładniczy wzrost wartości współczynników wraz z wiekiem w przedziale 30-64 lat u obu płci, chociaż wartość współczynników jest niższa u kobiet. Częstość nowotworów płuca jest 3-4 razy wyższa u mężczyzn niż u kobiet [13].

W populacji mężczyzn przez 30 lat (1963-1991) obserwowano gwałtowny wzrost zagrożenia rakiem płuca (z $30/10^5$ w 1963 roku do $72/10^5$ w 1992 roku) (rys. 1.5). Przełom nastąpił na początku lat 90., kiedy nastąpiło zahamowanie wzrostu, a następnie odwrócenie trendu i ustaliła się nowa i trwała tendencja spadkowa (w 2007 roku umieralność u mężczyzn wynosiła $62/10^5$). W populacji kobiet od 4 dekad utrzymuje się rosnący trend umieralności, przy czym w ostatniej dekadzie nastąpiło przyspieszenie tego wzrostu (rys. 1.6). Ten szybki przyrost sprawił, że w 2007 roku nowotwory płuca ($15.5/10^5$) u kobiet w Polsce stały się pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych wyprzedzając raka piersi ($14.5/10^5$).

Nowotwory piersi

Nowotwory piersi są najczęściej rozpoznawanym nowotworem wśród kobiet w Polsce. Nowotwory złośliwe piersi stanowią 22% zachorowań na nowotwory u kobiet i 14,5% zgonów nowotworowych. W 2007 roku zostały rozpoznane u prawie 14 500 kobiet. Liczba zgonów spowodowanych nowotworami piersi wynosiła ponad 5200 i była to druga nowotworowa przyczyna zgonów u kobiet (po raku płuca, który spowodował ponad 5500 zgonów). Liczba zachorowań prawie 3-krotnie przewyższa liczbę zgonów, co wynika z coraz skuteczniejszych metod walki z rakiem piersi (wczesna diagnostyka, skuteczne leczenie) – wskaźnik przeżyć 5-letnich w Polsce wynosi 75% [12]. Największą liczbę zachorowań na nowotwory piersi notuje się między 45. a 69. rokiem życia.

Trendy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe piersi u kobiet wykazują od początku lat 80. odmienne tendencje. Do końca lat 70. utrzymywał się wzrost zachorowalności i umieralności, po czym nastąpiło wypłaszczenie krzywej umieralności aż do połowy lat 90. i następnie utrwaliła się powolna tendencja spadkowa (rys. 1.6). Jednocześnie początek lat 80. przyniósł gwałtowny wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe piersi. Podobne tendencje notuje się wśród kobiet młodych (przed menopauzą 20-49 lat) i w średnim wieku (50-69 lat, grupa, którą od 2006 roku objęto przesiewowymi badaniami profilaktycznymi). Warto zwrócić uwagę, że spadek umieralności na nowotwory piersi w Polsce jest bardzo powolny i tylko dzięki niskiemu zagrożeniu tym nowotworem polskiej populacji współczynniki umieralności są stosunkowo niskie na tle innych krajów europejskich. W krajach, które wprowadziły skrining raka piersi w połowie lat 80. w ciągu ostatnich dwóch dekad nastąpił około 30% spadek umieralności (Wielka Brytania, Dania, a nawet Hiszpania, gdzie zagrożenie tym nowotworem w latach 60.-70. ubiegłego wieku było na podobnie niskim poziomie jak w Polsce) [5].

Nowotwory szyjki macicy

Nowotwory szyjki macicy stanowią 5,3% zachorowań i 4,7% zgonów nowotworowych u kobiet. Nowotwory szyjki macicy w 2007 roku rozpoznano u ponad 3400 kobiet i zanotowano 1907 zgonów. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosił 54.1% dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 [12]. Tempo spadku umieralności i zachorowalności było podobne, co oznacza niską skuteczność leczenia [11].

W Polsce nastąpił istotny postęp w ograniczaniu umieralności z powodu nowotworów szyjki macicy, jednak trendy umieralności i wartość współczynników ($5.9/10^5$ w 2007 roku) nie odbiegają od charakterystycznych dla innych krajów naszego regionu ($6.6/10^5$ w 2004 roku), ale są zdecydowanie wyższe niż w zachodnich krajach Europy ($1.6/10^5$ w 2004 roku).

Nowotwory złośliwe jajnika

W Polsce nowotwory jajnika stanowią około 5% zachorowań na nowotwory i 6% zgonów nowotworowych u kobiet. Nowotwory jajnika rozpoznaje się co roku u ponad 3200 kobiet. Liczba zgonów spowodowanych nowotworami jajnika wynosi prawie 2500. Nowotwory jajnika są jedynym nowotworem w obrębie narządów płciowych występującym u dzieci – co roku notuje się w Polsce 6-8 nowych zachorowań przed 15. rokiem życia.

Największą liczbę zachorowań na nowotwory jajnika notuje się między 50. a 59. rokiem życia. Ponad 60% zachorowań i prawie 50% zgonów na nowotwory jajnika przypada przed osiągnięciem 65. roku życia. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka jajnika wzrasta po 35. roku życia, a począwszy od szóstej dekady życia częstość występowania tego nowotworu zmniejsza się [18]. Wskaźnik przeżyć 5-letnich dla raka jajnika wynosi w Polsce 42% [12].

Trendy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe jajnika u kobiet wykazują podobne tendencje: po okresie wzrostu od początku lat 90. XX wieku obserwuje się plateau. Podobne tendencje charakteryzują poszczególne grupy wiekowe.

Nowotwory złośliwe trzonu macicy

Nowotwory trzonu macicy są trzecią lokalizacją nowotworową wśród zachorowań u kobiet w Polsce (ponad 4600 zachorowań rocznie) stanowiąc ponad 7% zachorowań. Liczba

zgonów spowodowanych nowotworami trzonu macicy w 2007 roku wynosiła 848 (14 nowotworowa przyczyna zgonów u kobiet, 2% zgonów).

Większość przypadków zachorowań i zgonów z powodu nowotworów trzonu macicy występuje w starszych grupach wieku (ponad 90% przypadków występuje po 50. roku życia) [19].

Zachorowalność (a także umieralność) wzrasta gwałtownie wraz z wiekiem w piątej i szóstej dekadzie życia (do 80/10⁵), w następnych dekadach utrzymuje się na stałym poziomie (około 20/10⁵).

Nowotwory trzonu macicy są schorzeniem o dobrym rokowaniu, 5-letnie wskaźniki przeżyć w Polsce wynoszą 77% [12].

Trendy zachorowalności wykazują znaczną tendencję rosnącą, z wyjątkiem grupy młodych kobiet (20-44 lata), gdzie od początku lat 80. ubiegłego wieku nie widać żadnej zmiany w wartościach współczynników. Umieralność z powodu nowotworów trzonu macicy utrzymuje się od ponad 25 lat we wszystkich grupach wiekowych na stałym poziomie [19].

Nowotwory gruczołu krokowego

Nowotwory gruczołu krokowego, które występują przede wszystkim w starszym wieku, są jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn; są drugim pod względem częstości zachorowań nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce (w 2007 roku prawie 8000 zachorowań, 12% zachorowań u mężczyzn, współczynnik zachorowalności 28/10⁵). Liczba zgonów spowodowanych nowotworami gruczołu krokowego przekroczyła 3900 (7,5% zgonów nowotworowych). Zachorowania na nowotwory gruczołu krokowego dotyczą głównie mężczyzn po 65. roku życia (75% zachorowań), zaledwie 1‰ zachorowań przypada na mężczyzn przed 45. rokiem życia. 88% zgonów z powodu nowotworów gruczołu krokowego występuje po 65. roku życia, zgony przed 45. rokiem życia są bardzo rzadkie (<1‰) [13].

Wskaźnik 5-letnich przeżyć dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 wynosił 65,2% [12]. Liczba żyjących mężczyzn z nowotworem prostaty szacowana jest 25 500.

Zachorowalność na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego wykazywała tendencję rosnącą, przy czym od połowy lat 90. notuje się przyspieszenie wzrostu zachorowalności (co prawdopodobnie związane jest z powszechnym dostępem do oznaczania poziomu PSA we krwi i wprowadzeniem TRUS do diagnostyki raka stercza). Wzrost umieralności z powodu nowotworów gruczołu krokowego przyspieszył w połowie lat 90. ubiegłego wieku, ale po około dekadzie nastąpiło zahamowanie wzrostu i stabilizacja współczynników umieralności.

Nowotwory złośliwe jądra

Nowotwory jądra są w populacji stosunkowo rzadkim schorzeniem, jednak wśród młodych mężczyzn (między 15 a 40. rokiem życia) są najczęstszym nowotworem złośliwym. Na tę grupę wiekową przypada w Polsce 75% zachorowań.

Co roku nowotwory jądra rozpoznawane są u około 900 mężczyzn. Liczba zgonów spowodowanych nowotworami jądra wynosiła w 2007 roku 129. Nowotwory złośliwe jądra stanowią poniżej 1,5% zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 0,25% zgonów nowotworowych. Liczba zachorowań ponad 7-krotnie przewyższa liczbę zgonów, co wynika z bardzo dobrego rokowania w przypadku tego nowotworu – w Polsce prawie 88% pacjentów przeżywa 5 lat od diagnozy [12].

Rozkład współczynników zachorowalności względem wieku jest rozkładem bimodalnym z jednym ekstremum dla wieku 25-34 lat (13/10⁵), po czym następuje spadek wartości (do naj-

niższych wartości w grupie 60-latków) i ponowny wzrost z lokalnym maksimum dla osób po 70. roku życia (około $2/10^5$). Współczynniki umieralności wykazują podobny bimodalny rozkład w zależności od wieku, chociaż ze znacznie mniejszymi wartościami i mniejszą amplitudą [18].

Trendy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe jądra u mężczyzn w Polsce wykazują od początku lat 80. odmienne tendencje: szybko rosnącym współczynnikiem zachorowalności towarzyszy spadek umieralności. Rozejście się trendów umieralności i zachorowalności (szczególnie u młodych i w średnim wieku mężczyzn) świadczy o poprawie wyników leczenia, co jest efektem wprowadzenia skutecznych metod diagnostycznych (rozpowszechnienie USG) oraz od połowy lat 80. terapii tego schorzenia nowymi lekami (cisplatyna) [20,21].

Podsumowanie

Wydłużenie przeciętnego trwania życia polskiej populacji powoduje, że coraz więcej osób przechodzi do starszych grup wieku, w których częstość występowania chorób nowotworowych jest najwyższa. Należy spodziewać się zatem, że w ciągu najbliższych 2-4 dekad rosnąca liczba nowotworów w Polsce stanie się największym wyzwaniem zdrowia publicznego. Gwałtowny przyrost liczby osób z chorobą nowotworową może spowodować kryzys zdrowia publicznego oraz zapaść systemu ochrony zdrowia. Głównym wyzwaniem w następnych dziesięcioleciach będzie znalezienie środków na leczenie schorzeń nowotworowych oraz finansowanie opieki paliatywnej i terminalnej dla rosnącej liczby pacjentów onkologicznych. Problem ten należy koniecznie wyeksponować, gdyż generuje on pilną konieczność stworzenia programu walki z rakiem oraz zwiększenia nakładów na opiekę onkologiczną w Polsce. Poczesne miejsce należy się także wszechstronnym i multidyscyplinarnym programom kontroli nowotworów, które powinny być odpowiednio monitorowane. Monitorowanie chorób nowotworowych może i powinno odbywać się poprzez rejestry nowotworowe, których rola i znaczenie powinny być znane i uznane przez środowisko lekarskie.

Ograniczanie obciążeń społeczeństwa wynikających ze wzrastającej liczby zachorowań i żyjących chorych z chorobą nowotworową (w 2007 w Polsce około 500 000 osób) powinno odbywać się przede wszystkim na drodze profilaktyki pierwotnej (prewencja palenia tytoniu, promowanie zdrowych zachowań) oraz profilaktyki wtórnej (wczesne wykrywanie).

Doświadczenia wielu krajów dowiodły, że na poprawę ogólnych wskaźników zdrowotnych na poziomie populacji (zachorowalność, umieralność, struktura zgonów) mają wpływ działania adresowane do dużych grup społeczeństwa. W Polsce nadal nie są doceniane możliwości tkwiące w edukacji zdrowotnej, a przede wszystkim w profilaktyce pierwotnej (szczególnie ograniczenie palenia tytoniu) na poziomie indywidualnym (interwencja zdrowotna lekarza pierwszego kontaktu) jak i populacyjnym (szeroko zakrojone programy edukacyjne skierowane zarówno do całego społeczeństwa jak i specjalnie wyselekcjonowanych grup: młodzieży szkolnej, mieszkańców małych miast i wsi, osób gorzej wykształconych).

Wprowadzone w Polsce badania przesiewowe w kierunku raka piersi, szyjki macicy i jelita grubego są działaniami we właściwym kierunku, powinny jednak zostać uzupełnione o intensywną edukację społeczeństwa na temat korzyści płynących z udziału w tych badaniach. Dobrym przykładem wskazującym na możliwości tkwiące w badaniach przesiewowych jest przykład Finlandii i na jej tle niekorzystna sytuacja występująca w Polsce w przypadku raka szyjki macicy. Polska razem z Rumunią i Bułgarią należy do krajów o najwyższym zagrożeniu rakiem szyjki macicy w Europie i mimo malejącego trendu umieralności różnica między

Polską a innymi krajami Europy Zachodniej, szczególnie skandynawskimi, nie zmniejsza się w miarę upływu czasu [22]. Wprowadzenie w Polsce badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy nie przynosi spodziewanych efektów ze względu na niskie uczestnictwo kobiet w programie, szczególnie wśród gorzej wykształconych kobiet na obszarach wiejskich.

Kolejnym obszarem działań mogącym ograniczyć obciążenie społeczeństwa chorobami nowotworowymi powinno być połączenie wczesnej diagnostyki z szybkim dostępem do leczenia. Przykład innych krajów Europy (Wielka Brytania, Finlandia) wskazuje, że można o 25-30% obniżyć umieralność z powodu raka piersi, jeśli kobiety mają zapewniony właściwy dostęp do leczenia. W ciągu najbliższych dziesięcioleci możemy oczekiwać dalszego wzrostu zachorowalności na raka piersi w Polsce (według prognoz należy spodziewać się około 15 000 zachorowań w 2010 roku i około 17 000 w 2015 roku [23]) i odpowiednia organizacja wczesnej diagnostyki i leczenia może ograniczyć skutki społeczne i ekonomiczne wynikające z tej choroby.

Konieczne wydaje się także odpowiednie finansowanie już istniejących programów przesiewowych. Rozszerzenie i odpowiednie finansowanie programu badań przesiewowych w kierunku nowotworów jelita grubego byłoby najskuteczniejszym sposobem zniwelowania rozstępu między Polską a Europą Zachodnią (Polska wraz z Czechami, Słowacją i Węgrami należy do krajów o najwyższej umieralności z powodu tego nowotworu w Europie). Kontynuacja programu z utrzymaniem dotychczasowego testu diagnostycznego (kolonoskopia) poza poprawą wskaźników przeżyć może również przyczynić się do spadku zachorowalności na ten nowotwór.

Podsumowując można stwierdzić, że jako społeczeństwo największe korzyści możemy odnieść intensyfikując programy profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Jednak 155 000 nowych chorych rocznie i 500 000 osób żyjących z chorobą nowotworową wymaga odpowiedniego leczenia i opieki. System kształcenia personelu medycznego oraz finansowanie infrastruktury ochrony zdrowia są nieadekwatne do narastającego problemu chorób nowotworowych w Polsce. Konieczna jest zatem taka zmiana finansowania leczenia i opieki zdrowotnej, która zapewniłaby leczenie i opiekę wszystkim chorym nowotworowym i godne warunki pracy personelowi medycznemu zajmującemu się tymi chorymi.

Bibliografia

1. The World Cancer Report 2008. Edited by P. Boyle and B. Levin. International Agency for Research on Cancer 2008.
2. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm dostęp z dnia 3.09.2010.
3. Doll R. Fifty years of research on tobacco J Epid & Biostat 2000 5, No 6, 321-329.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
5. Didkowska J. Wojciechowska U. Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2009.
6. Zatoński W, (eds.) with: Mańczuk M.; Sulkowska U.; and the HEM Project team. (Cedzyńska M.; Didkowska J.; Gumkowski J.; Jabłońska J.; Janik-Konieczny K.; Przewoźniak K.; Tarkowski W.; Wojciechowska U.; Ziemińska A.) Closing the health gap in European Union. Cancer Center and Institute, Warsaw 2008.

7. Wojciechowska U., Didkowska J. Nowotwory złośliwe u dzieci w 2006 roku w: Opieka Paliatywna nad Dziećmi, red. T. Dangel, Warszawskie Hospicjum dla Dzieci tom XVII/2009.
8. Tyczynski JE, Bray F, Aareleid T, Dalmás M, Kurtinaitis J, Plesko I, Pompe-Kirn V, Stengrevics A, Parkin DM. Lung cancer mortality patterns in selected Central, Eastern and Southern European countries. *Int J Cancer*. 2004 Apr 20;109(4):598-610.
9. Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *Eur J Cancer*. 2004 Jan;40(1):96-125.
10. Didkowska J, Mańczuk M, McNeill A, Powles J, Zatonski W. Lung cancer mortality at ages 35-54 in the European Union: ecological study of evolving tobacco epidemics. *BMJ*. 2005 Jul 23;331(7510):189-91.
11. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory szyjki macicy w Polsce – epidemiologiczny bilans otwarcia i perspektywy *Ginekol Pol*. 2006 Sep;77(9):660-6.
12. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2009.
13. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2006.
14. Regula, J., Rupinski, M., Kraszewska, E., et al. (2006). Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia, *N Engl J Med*, 355(18): 1863-72.
15. Doll R., Peto R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. Oxford University Press, Oxford 1981.
16. Peto, R. (1994). Mortality from smoking in developed countries, 1950-2000 : indirect estimates from national vital statistics. Oxford: Oxford University Press.
17. Didkowska J, Wojciechowska U, Koskinen HL, Tavilla A, Dyba T, Hakulinen T. . Future lung cancer incidence in Poland and Finland based on forecasts on hypothetical changes in smoking habits. *Acta Oncol*. 2010 Jun 16. [Epub ahead of print].
18. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2007.
19. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2008.
20. Madej, G., Zborzil, J. i wsp.: Wstępna ocena wartości klinicznej cisplatyny w leczeniu chorych na złośliwe nowotwory jądra inne niż nasieniaki. *Pol. Tyg. Lek*. 1981, 26, 997.
21. Madej, G.: Skojarzone chemiczne i chirurgiczne leczenie chorych na nienasieniaki. cz. 1. Nowotwory 1984, 34, 253-265. cz. 2. Nowotwory 1984, 34, 305:327.
22. Zatoński W, Didkowska J, Wojciechowska U. Epidemiologia chorób nowotworowych w Europie Środkowej i Wschodniej w porównaniu z Europą Zachodnią i Polską. *Polski Przegląd Chirurgiczny*. 81, 10, 808-837, 2009.
23. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2020 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2009.

II. Badania przesiewowe w zakresie wczesnego wykrywania raka piersi

Ewa WESOŁOWSKA

Rak piersi jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych i należy do najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w krajach rozwiniętych w tym także w Polsce. W 2007 roku w naszym kraju zarejestrowano 14,5 tys. nowych zachorowań, 5,5 tys. kobiet zmarło [1]. Od połowy lat 70. rak piersi stanowił najczęstszą nowotworową przyczynę zgonów i chociaż ostatnie lata przyniosły niewielki spadek umieralności to współczynnik zachorowalności stale wzrasta.

Współcześnie w grupie kobiet z przeciętnym ryzykiem zachorowania jedynym badaniem skriningowym o udowodnionej wartości wpływającym na zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi jest mammografia.

Na całym świecie, w tym również w Polsce, powstały programy przesiewowe oparte na mammografii o wysokiej jakości mające na celu systematyczne badanie kobiet bez klinicznych objawów choroby. Podstawową przesłanką do wykonywania takich badań jest możliwość wykrycia zmiany zanim stanie się wyczuwalna. W raku piersi wielkość guza i stan węzłów chłonnych w momencie rozpoznania wpływa na przeżycie, a więc wczesne wykrycie oznacza lepsze rokowanie, większą szansę na pełne wyleczenie oraz większy odsetek operacji oszczędzających piersi. Wskaźnik przeżycia w przypadku małych guzów i przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych znacznie przewyższa 90%. Takie raki są wykrywane o wiele częściej w skryningowym badaniu mammograficznym niż w badaniu przedmiotowym. W związku z tym skryning mammograficzny powinien doprowadzić do zmniejszenia umieralności z powodu raka piersi. Jak dotychczas korzyści ze skryningu mammograficznego w grupie kobiet w wieku 40-70 lat zostały udowodnione w ośmiu randomizowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych w Europie i Stanach Zjednoczonych w ciągu ostatnich 40 lat [2]. Pierwsze badanie przeprowadzono w 1963 roku w ramach nowojorskiego programu – Health Insurance Plan (HIP), w którym zaproszono 31 000 kobiet w wieku od 40 do 64 lat do wzięcia udziału w czterech corocznych rundach badania przesiewowego składają-

cych się z mammografią oraz badania przedmiotowego. Ta badana grupa została porównana z grupą kontrolną kobiet objętych rutynową opieką lekarską. Dziewięć lat po rozpoczęciu badania umieralność z powodu raka piersi w grupie poddanej badaniom przesiewowym była o 29% mniejsza. Inne badania kliniczne dotyczące skryningu mammograficznego rozpoczęto pod koniec lat 70. i na początku lat 80. Były to badania populacyjne, oznacza to, że włączono wszystkie kobiety mieszczące się w badanej grupie wiekowej mieszkające w obrębie określonego obszaru geograficznego. Porównano umieralność z powodu raka piersi pomiędzy kobietami, które wezwano na badania przesiewowe a tymi, które nie zostały wezwane. Odnotowane zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi wahało się od 20 do 45%. Ze względu na małą liczebność kobiet w wieku 40-49 w poszczególnych badaniach korzyść skryningu w tej grupie pozostawała przedmiotem kontrowersji. Jednak w 1997 meta analiza pięciu szwedzkich badań wykazała zmniejszenie o 30% umieralności w grupie kobiet 40-49 lat [3].

Grupa robocza ekspertów Międzynarodowej Agencji Badania Raka (IARC), bazując na przeglądzie opublikowanych wyników, osiągnęła zgodną opinię, co do zalecenia, żeby skryning mammograficzny oferowany jako element społecznej polityki zdrowotnej skierowany był głównie do grupy kobiet w wieku 50–69 lat, zapewniając mammografię w 2-letnich odstępach [4]. Jest to zgodne z rekomendacją Rady Europejskiej w sprawie skryningu raka piersi. Podobnie amerykańska organizacja US Preventive Services Task Force – USPSTF, która regularnie ustala i publikuje zalecenia dotyczące działań profilaktycznych ochrony zdrowia w grupach populacyjnych bez objawów klinicznych nie zaleca rozpoczynania rutynowego skryningu mammograficznego przed 50. rokiem życia, a w grupie wiekowej 50-74 lata zaleca badania w rundach co 2 lata. Ponadto USPSTF konkluduje także, że nie ma danych pozwalających rekomendować uzupełnianie mammografii skryningowej o badanie kliniczne u kobiet w wieku powyżej 40 lat. Nie zalecane jest także prowadzenie nauki samobadania piersi [5].

Większość organizacji formułujących zalecenia rekomenduje regularne wykonywanie badania mammograficznego, a zalecany odstęp między badaniami wynosi od roku do 2 lat. Częstsze, coroczne wykonywanie badań przynosi większą korzyść kobietom w wieku premenopauzalnym oraz kobietom należącym do grup ryzyka. Kobiety o większym ryzyku zachorowania na raka piersi powinny uzyskać specjalistyczną poradę dotyczącą: wieku, w jakim powinny rozpocząć skryning; częstotliwości wykonywanych badań mammograficznych i zastosowania innych technik badania przesiewowego takich jak badanie MR. Czynniki zwiększające prawdopodobieństwo zachorowania to: (1) rak piersi w wywiadzie; (2) nosicielstwo mutacji genu BRCA1 lub BRCA2, które powoduje zwiększenie do 80% ryzyka zachorowania na raka piersi przed 70. rokiem życia; (3) rak piersi u matki, siostry lub córki; (4) atypia lub zmiany przedrakowe zdiagnozowane w poprzednio wykonanej biopsji; (5) bezdzietność lub pierwsze dziecko po 30. roku życia.

Maksymalne korzyści ze skryningu populacyjnego raka piersi udaje się osiągnąć tylko poprzez ścisłe przestrzeganie zasad postępowania, a więc przede wszystkim zapewnienia efektywnej rekrutacji populacji docelowej; stworzenia ośrodków szybkiej diagnostyki dla pacjentek z dodatnim wynikiem badania; szkolenia i praktycznego instruktażu całego personelu związanego z programem; systematycznej kontroli jakości fizyko-technicznej i klinicznej badań mammograficznych; stałego monitorowania i oceny programu; funkcjonalnego systemu informatycznego oraz powiązania z odpowiednim rejestrem nowotworów. Poszczególne części programu skryningowego powinny być monitorowane poprzez wiele różnorodnych wskaźników służących do

oceny efektywności skryningu. Do najważniejszych parametrów należą: (1) objęcie populacji; (2) współczynnik zgłaszalności; (3) współczynnik powtórnych wezwań (odsetek badań mammograficznych ocenionych jako nieprawidłowe); (4) odsetek wykrytych raków inwazyjnych; (5) dodatnia wartość predykcyjna badania; (6) proporcja zmian łagodnych i złośliwych w biopsji chirurgicznej; (7) wielkość raków inwazyjnych; (8) odsetek zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych; (9) swoistość testu skryningowego [6].

Pomimo niewątpliwych postępów technologicznych, jakie dokonały się w ciągu ostatnich 50 lat, podstawowe ograniczenia techniki mammograficznej nadal istnieją. Odsetek wyników błędnie ujemnych waha się od 3% do 30% i dotyczy zarówno pacjentek z objawami klinicznymi jak i kobiet bez objawów klinicznych poddanych badaniom przesiewowym. Wyniki błędnie ujemne mogą wynikać z wielu powodów; wyczuwalna zmiana może nie znaleźć się na zdjęciu; gęsty miąższ piersi może utrudniać uwidocznienie zmiany; parametry techniczne badania mogą być nie optymalnie dobrane dla uwidocznienia danej zmiany. Niektóre typy guzów nie są widoczne w badaniu mammograficznym. Powodem może być również błąd popełniony przez lekarza oceniającego mammogram. U podłoża wyników błędnie dodatnich leżą podobne przyczyny dotyczące ograniczeń technicznych, jak również podwyższona czujność związana z problemem medyczno-prawym, jaki stanowi nierozpoznanie nowotworu. Lekarz radiolog dąży do ustalenia definitywnego rozpoznania każdej łagodnie wyglądającej zmiany niepotrzebnie narażając kobiety na liczne dodatkowe procedury diagnostyczne i lecznicze. Błędy diagnostyczne mogą z jednej strony oznaczać nierozpoznanie raka, z drugiej strony należy pamiętać, że ogromna większość populacji w chwili badania jest zdrowa i także w przyszłości nie zachoruje na nowotwór piersi.

Mammografia cyfrowa (FFDM, full-field digital mammography) ma potencjalne możliwości pokonania ograniczeń typowych dla SFM [7]. Powstały obraz cyfrowy o wysokiej rozdzielczości kontrastowej może być przetwarzany przez komputer, wyświetlany w licznych formatach oraz bezpośrednio przetwarzany przez programy usprawniające wykrywanie (CAD, *computer-aided detection*). Ponadto FFDM zapewnia korzyści zarówno organizacyjne, jak i finansowe dotyczące sprawniejszej obsługi pacjentów, eliminacji kosztów związanych z tradycyjną obróbką fotochemiczną, możliwością archiwizacji elektronicznej oraz umożliwienia przesyłania obrazu i transmisji danych (telemammografia).

Program badań przesiewowych jest przedsięwzięciem skomplikowanym i wielodyscyplinarnym. Ukierunkowany na raka piersi musi zapewnić wykrycie danej choroby we wczesnym stadium z dostateczną czułością, bez wzbudzania nadmiernego niepokoju w zdrowej populacji. Efektywność programu jest funkcją jakości jego poszczególnych składowych. Sukces oceniany jest nie tylko poprzez pryzmat wyników programu i jego wpływ na zdrowie społeczności, ale i poprzez organizację, wdrożenie i wykonanie.

Bibliografia

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Warszawa, 2007.
2. Smith R.A., Duffy S.W., Gabe R. [et al.]: The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am*, 2004, 42(5), s. 793-806.

3. Hendrick R.E., Smith R.A., Rutledge J.H. 3rd, Smart C.R. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997, (22), s. 87-92.
4. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Breast Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 7. Lyon, France: IARC Press; 2002.
5. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009, 151(10), s. 716-26, W-236.
6. Perry N., Broeders M., de Wolf C. [et al]; editors. 4th edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis.
7. Skaane P. Studies comparing screen-film mammography and full-field digital mammography in breast cancer screening: updated review. *Acta Radiol.* 2009, 50(1), s. 3-14.

III. Profilaktyka raka szyjki macicy

Piotr BOBKIEWICZ

Rak szyjki macicy stanowi nadal, w odróżnieniu od wielu krajów Europy, poważny problem epidemiologiczny i społeczny.

Co roku, w Polsce, ok. 3-3,5 tys. kobiet dowiaduje się, że ma raka szyjki macicy i niestety, ponad połowa z nich umrze na tę chorobę. Pod względem zapadalności kobiet na nowotwory rak szyjki macicy zajmuje miejsce siódme, podczas gdy w większości krajów zachodnich nowotwór ten zniknął z pierwszej dziesiątki. Rak szyjki macicy to 5,3% wszystkich nowotworów złośliwych, które dotyczą Polek.

W ostatnich latach wśród przyczyn zgonów Polek z powodu nowotworów złośliwych rak szyjki macicy, podobnie jak w przypadku zachorowań, zajmuje siódme miejsce. Rak szyjki macicy stanowi ok. 5% wszystkich zgonów kobiet z powodu chorób nowotworowych. Statystyki dotyczące zachorowań i zgonów Polek na raka szyjki macicy w latach 1963 – 2005 świadczą, że mimo upływu 40 lat niewiele się zmieniło w epidemiologii tego nowotworu pod względem zachorowań, zaś liczba zgonów wzrosła prawie dwukrotnie – z 1050 do 1987 i nadal utrzymuje się na zbliżonym poziomie, podczas gdy w wielu krajach europejskich umieralność z tego powodu bardzo znacząco się zmniejszyła. Szacuje się, że na świecie liczba kobiet chorych na raka szyjki macicy sięga 1,4 miliona. W Europie jest on drugim najczęściej występującym nowotworem złośliwym u młodych kobiet (w wieku 15 – 44 lata). W Europie, Polska należy do krajów o największej liczbie zarówno zachorowań, jak i zgonów spowodowanych rakiem szyjki macicy. Pod względem 5. letnich przeżyć chorych na tę chorobę, zajmujemy ostatnie miejsce. Z analiz zachorowań wynika, że rak szyjki macicy w 1993 r. najczęściej występował u kobiet pomiędzy 35. a 69. rokiem życia. Szczyt zachorowań przypadał na IV dekadę życia (pomiędzy 45. a 59. r.ż.).

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce umieralność polskich kobiet z powodu raka szyjki macicy stanowi nadal jeden z głównych problemów onkologicznych, pomimo możliwości wykrywania choroby we wczesnym stadium. Każdego dnia na raka szyjki macicy umiera w Polsce 5 kobiet.

Rak szyjki macicy jest nowotworem złośliwym o znanej etiologii i czynnikach ryzyka choroby.

Bezwzględne czynniki ryzyka raka szyjki macicy:

- Przetrwająca infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV),
- Wczesne rozpoczęcie życia płciowego (przed 18. r.ż),
- Duża liczba partnerów seksualnych,
- Partnerzy wysokiego ryzyka (zakażeni HIV, poligamiczni),
- Palenie tytoniu,
- Niski status ekonomiczny,
- Liczne ciążę i porody,
- Obniżenie odporności (infekcja HIV, transplantacje),

Brak dostępu do przesiewowych badań cytologicznych.

Względne czynniki ryzyka raka szyjki macicy:

- Antykoncepcja hormonalna,
- Dieta uboga w antyoksydanty,
- Częste stany zapalne w obrębie szyjki macicy.

Etiopatogeneza raka szyjki macicy

Badania epidemiologiczne wskazują, że główną przyczyną rozwoju raka szyjki macicy jest czynnik onkogenny przenoszony drogą płciową – wirus brodawczaka ludzkiego (HPV, human papilloma-virus) pełniący rolę promotora. Czynniki współdziałającymi w kancerogenezie mogą być inne wirusy (np. opryszczki), bakterie oraz inne czynniki związane ze środowiskiem lub organizmem kobiety np. palenie tytoniu. W ponad 90% przypadków raka szyjki macicy stwierdza się obecność DNA-HPV, a najczęstszymi typami identyfikowanymi w tkance raka są typy wirusa 16 i 18 (tzw. typy o wysokim potencjale onkogennym). Czynniki ryzyka takie jak wczesne rozpoczęcie życia seksualnego czy duża liczba partnerów seksualnych zwiększają prawdopodobieństwo powstania infekcji przetrwalej. Ocenia się, że u 3-5% zakażonych kobiet rozwija się rak szyjki macicy. Pierwszym etapem neoplazji w szyjce macicy jest inicjowane przez DNA wirusa, zmiana cyklu podziałowego komórki gospodarza, m.in. znaczne jego przyspieszenie jak i wyłączenie jej mechanizmów regulacyjnych (m.in. blokując białko TP53, czy zdolność organizmu do niszczenia komórek zakażonych). Wszystko to doprowadza do powstania klonu komórek nowotworowych zlokalizowanych w warstwie podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego, który to obraz nazywany jest neoplazją śródnabłonkową (CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia), dawniej dysplazją. W zależności od stopnia nasilenia tych zmian wyróżniamy trzy stopnie CIN od I do III, przy czym CIN III w swoim zakresie zawiera zarówno dysplazję dużego stopnia jak i raka przedinwazyjnego (carcinoma in situ). Proces ten nieleczoney w ciągu 8-12 lat przechodzi w tzw. stadium inwazyjne, czyli komórki raka przekraczają błonę podstawną nabłonka i wnikają w ścianę szyjki i dalej drogą naczyń chłonnych i krwionośnych mogą dać tzw. ogniska przerzutowe. W obrębie szyjki macicy dominują dwa typy histologiczne raka inwazyjnego: płaskonabłonkowy (carcinoma planoepitheliale) – ok. 85% i gruczolowy (adenocarcinoma) ok. 13%. Pozostałe to raki mieszane, nowotwory mezenchymalne i przerzutowe.

Rak szyjki macicy należy do nowotworów złośliwych o znanej etiologii i czynnikach ryzyka, co umożliwia prewencję oraz wykrywanie choroby we wczesnym stadium jej rozwoju.

Niezależnie od rodzaju choroby wyróżnia się profilaktykę:

- **pierwotną** – eliminowanie lub zmniejszanie a także „modyfikowanie” czynników ryzyka,
- **wtórną** – ograniczanie skutków zachorowań m.in. poprzez działania prowadzące do wykrywania choroby we wczesnych stadiach,
- **trzeciorzędową** – ograniczanie odległych skutków choroby poprzez stosowanie skutecznych metod leczenia i rehabilitacji.

W odniesieniu do raka szyjki macicy profilaktyka pierwotna to ograniczanie transmisji HPV (działania edukacyjne szczególnie wśród młodzieży, stosowanie antykoncepcyjnych środków barierowych – jedynie zmniejszają ryzyko nie eliminując go całkowicie, szczepienia ochronne przeciwko HPV, które stymulując organizm do produkcji swoistych przeciwciał i poprzez wydzielanie ich do śluzu szyjkowego dzięki czemu stanowią skuteczną ochronę). Skuteczność szczepień jako pełnej profilaktyki pierwszorzędowej raka szyjki macicy jest jeszcze w trakcie badań, gdyż czas niezbędny do oceny to co najmniej 10-15 lat.

Badania cytologiczne, polegające na ocenie mikroskopowej komórek nabłonków pobranych z szyjki macicy, są przykładem tzw. złotego standardu badań przesiewowych (skrinnngowych)

Badanie cytologiczne szyjki macicy:

- wykrywa chorobę już w stadium przedrakowym,
- jest łatwe i tanie do wykonania,
- akceptowane przez kobiety,
- wykrywa infekcję HPV.
- Badanie cytologiczne, umożliwiające wczesne rozpoznanie choroby, powinno być wykonywane u wszystkich kobiet od czasu rozpoczęcia aktywności seksualnej lub po ukończeniu 18. roku życia,
- Kobiety z grupy podwyższonego ryzyka powinny wykonywać badanie cytologiczne raz w roku,
- Kobiety z prawidłowym obrazem cytologicznym, pozostające w stałym związku, powinny wykonywać badanie nie rzadziej jak co trzy lata,
- Po 60. roku życia, w przypadku gdy poprzednie wyniki były ujemne, można rozważyć stopniowe wydłużanie interwału czasowego aż do całkowitego zaniechania wykonywania tego badania.

W Polsce ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia realizowany jest Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, który obejmuje kobiety w wieku 25 – 59 lat. Badania cytologiczne wykonywane w ramach Programu prowadzone są w wielu zakładach opieki zdrowotnej na terenie całego kraju, są bezpłatne, finansowane w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego. Kobiety na badania zapraszane są raz na 3 lata listownie przez Wojewódzkie Ośrodki Koordynujące. Mogą również zgłaszać się spontanicznie, jeśli w okresie trzech lat nie miały profilaktycznego badania cytologicznego (muszą podać nr PESEL do identyfikacji).

Bibliografia

1. Chosia M., Bedner E., Domagała W.: Zależność efektywności skryningu cytologicznego raka szyjki macicy od badania kobiet w odpowiedniej grupie wiekowej i od jakości rozmazu. *Ginekol. Prakt.* 2002, 2(65): 36-42.
2. Chosia M., Bedner E., Domagała W.: Czy cytologiczne badania przesiewowe mogą obniżyć w Polsce współczynnik umieralności z powodu raka szyjki macicy ? *Nowotwory*, 2001, 51: 523-529.
3. Chosia M., Bedner E., Domagała W.: Znaczenie jakości rozmazów w cytodiagnostyce ginekologicznej. *Ginekol. Prakt.*, 2001, 6(59): 18-25.
4. Nowacki M.P., Steffen J. (red.): *Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych na lata 2004-2007*. Wyd. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, lipiec 2004.
5. www.mz.gov.pl
6. www.nfz.gov.pl

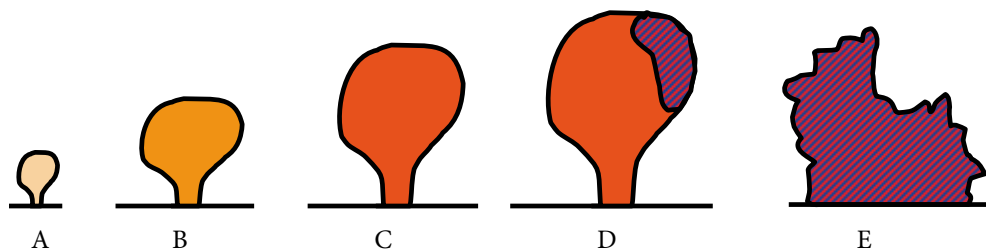
IV. Badania przesiewowe w zakresie wczesnego wykrywania raka jelita grubego

Jarosław REGUŁA

Klinika Gastroenterologii CMKP Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa

Rak jelita grubego (odbytnicy i okrężnicy) stanowi poważny problem epidemiologiczny. Dotychczasowy, historyczny podział epidemiologiczny był nierównomierny ponieważ aż trzy numery (C19, C20 i C21) odpowiadały małym odcinkom jelita grubego (odpowiednio zagięciu odbytniczo-esiczemu, odbytnicy i kanałowi odbytu). Całe pozostałe jelito grube oznakowane było tylko jednym numerem jako okrężnica (C18, colon) obejmującą jelito grube od kątnicy do esicy. Ten podział jelita grubego powodował, że przez wiele lat cztery lokalizacje, każda lokalizacja oddzielnie, znajdowały się na dalszych miejscach w hierarchii najczęstszych nowotworów. Dopiero połączenie wszystkich części jelita grubego w całość (jako jelito grube C18-C21) pozwoliło stwierdzić, że jest to drugi lub trzeci co do częstości nowotwór w wysoko rozwiniętych krajach świata (po raku sutka u kobiet i raku płuca u mężczyzn).

Rak jelita grubego powstaje z gruczolaków. Gruczolaki – uznawane są więc za zdefiniowany stan przedrakowy. Gruczolaki przyjmują formę makroskopową polipów, które mogą być uszypułowane, półuszypułowane, siedzące i płaskie. Gruczolaki rosną bardzo powoli. Proces przemiany od postaci małego gruczolaka do raka jelita grubego trwa około 7-12 lat; usunięcie polipa w czasie procesu jego wzrostu oznacza przerwanie sekwencji gruczolak-rak i stanowi prewencję raka. Badania na dużych grupach chorych wykazały, że usuwanie wszystkich polipów zmniejsza ryzyko raka o 76-90%. Dlatego, badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego za pomocą kolonoskopii, która pozwala usuwać polipy – uznawana jest za działanie nie tylko klasycznie skринingowe (wykrywanie wczesnych postaci raka w fazie bezobjawowej), ale także stanowi działanie profilaktyczne – poprzez usuwanie polipów. Proces przemiany gruczolaków w raka przedstawia rycina 4.1.



Rycina 4.1. Proces przemiany od małego gruczolaka do raka trwa zwykle około 7-12 lat. Kolejne etapy to: A) mały gruczolak (do 1 cm średnicy), B) średni gruczolak (1-2 cm średnicy), C) duży gruczolak (powyżej 2 cm średnicy), D) rak w polipie – który może być usunięty doszczętnie endoskopowo w czasie kolonoskopii za pomocą pętli diatermicznej bez potrzeby operacji oraz E) rak.

Stadia gruczolaka od A do D są zwykle bezobjawowe – polipy nie dają żadnych objawów. Dopiero duże polipy mogą być odpowiedzialne za krwawienie lub obecność śluzu w wypróżnieniach. Stadium E (rak) jest długo bezobjawowy; objawy zwykle ujawniają się, gdy guz ma duże rozmiary i jest w stadium zaawansowanym. W Polsce ponad połowa raków wykrywana była dotychczas w stadium zaawansowanym. Nie ma typowych objawów raka jelita grubego; objawami sugerującymi tego raka są: zmiana rytmu wypróżnień, obecność krwi wymieszanej ze stolcem, anemia, chudnięcie, objawy podniedrożności lub pełna niedrożność. Bóle brzucha nie są typowym objawem raka jelita grubego. Proces przemiany od gruczolaka trwający wiele lat może być przerywany za pomocą polipektomii endoskopowej (w czasie endoskopowego badania jelita grubego – kolonoskopii).

Polska miała w latach 90. jedno z najgorszych wyników leczenia raka jelita grubego w Europie mierzone odsetkiem 5-letnich przeżyć (poniżej 25%). Przyczyną tego stanu był przede wszystkim fakt, że ponad połowa przypadków rozpoznawana była, gdy rak był już zaawansowany. Wprowadzenie badań przesiewowych u osób bezobjawowych, po 50. roku życia, jest jednym ze sposobów poprawy sytuacji. Aktualnie zaobserwowano zahamowanie niekorzystnych tendencji epidemiologicznych w Polsce [1].

Do badań przesiewowych jelita grubego można wykorzystywać wiele metod. Trzy główne metody to: badanie kału na krew utajoną, sigmoidoskopia lub kolonoskopia. Coroczne powtarzanie badań kału na obecność krwi utajonej w stolcu to jedna z możliwości. Wynik testu wypada dodatnio u około 3-5% osób poddających się badaniom i nakazuje wykonanie kolonoskopii, która jest w tym przypadku badaniem weryfikującym. Czulość i specyficzność testu jest niska. Ostatnio powątpiewa się w wartość tych badań jako sposobu prowadzenia skryningu [2]. Należy także podkreślić, że jednorazowe wykonanie testu nie spełnia kryteriów badania przesiewowego i wynik ujemny takiego testu może dawać fałszywe poczucie bezpieczeństwa. Sigmoidoskopia wykonywana raz na 5 lat; jest to endoskopowe badanie odbytnicy i esicy (czasami włącznie ze zstępnicą). Wykryte polipy powinny być usuwane; jeśli stwierdzi się gruczolaki w zbadanym odcinku jelita wskazane jest także wykonanie kolonoskopii. Ochrona jaką daje to badanie utrzymuje się nawet przez okres 11 lat [3]. Możliwe jest także łączenie obu powyższych testów czyli coroczne badania kału na krew utajoną plus sigmoidoskopia raz na 5 lat.

Kolonoskopia wykonywana raz na 10 lat jest uważana za optymalną metodę przesiewową w raku jelita grubego. Ta metoda mimo że najdroższa, ma wiele zalet i zdobywa coraz większą popularność zarówno wśród lekarzy jak i osób – kandydatów do badań. Główną zaletą jest przede wszystkim to, że jest najlepszą metodą diagnostyczną o dużej czułości i specyficzności, pozwala także wykrywać stany przedrakowe – gruczolaki, które występują u 25% osób po 50. roku życia. Olbrzymią zaletą kolonoskopii jest to, że pozwala jednocześnie usuwać polipy i stanowi sposób prewencji raka, prowadząc do spadku zapadalności. Można ją wykonywać raz na 10 lat, co jest niespotykane długim i wygodnym odstępem czasu między badaniami. Wadą kolonoskopii jest wysoki koszt jednorazowego badania, oraz możliwość wywołania powikłań. Najważniejsze jest jednak to, że jeśli weźmie się pod uwagę odległą wieloletnią perspektywę to po uwzględnieniu wszystkich kosztów, kolonoskopia raz na 10 lat okazuje się jednak tańsza niż coroczne badania kału na krew utajoną. W przyszłości wprowadzone będą prawdopodobnie również inne badania przesiewowe w raku jelita grubego. Oceniana jest przydatność takich metod jak: kolonoskopia wirtualna oparta na badaniu NMR lub tomografii komputerowej, badanie stolca celem wykrycia mutacji DNA typowych dla raka jelita grubego oraz być może stosowanie kapsułek endoskopowych.

W Polsce Program Badań Przesiewowych w kierunku raka jelita grubego został wprowadzony w październiku 2000 roku, jest koordynowany przez Centrum Onkologii- Instytut w Warszawie i finansowany przez Ministerstwo Zdrowia. Badania prowadzone są w grupie wieku 50-65 lat oraz 40-65 lat w grupach zwiększonego ryzyka rodzinnego. Polegają na wykonywaniu kolonoskopii raz na 10 lat. W pierwszym roku realizacji zaangażowanych było 7 ośrodków, a w następnych latach liczba ta zwiększała się do 18 ośrodków w 2002 roku, 28 ośrodków w 2003 roku, 40 ośrodków w 2004 roku, 58 ośrodków w roku 2005 do ponad 80 ośrodków od roku 2006. Aktualnie liczba ośrodków realizujących program oscyluje wokół liczby 80.

Dotychczas wykonano prawie 300 000 kolonoskopii przesiewowych w Polsce. W ramach programu planuje się zwiększanie liczby badań i ośrodków biorących udział w programie. Ośrodki są monitorowane a przesyłane do Centrum Onkologii bazy danych są sprawdzane – pozwala to wychwycić błędy i braki w informacjach oraz zgenerować zapytania, co w efekcie prowadzi do uzyskania bardzo dobrej jakości danych.

Wszystkie dane dotyczące osób biorących udział w badaniach (dane demograficzne, wywiad rodzinny i inne), dane dotyczące kolonoskopii (wyników badań w tym mikroskopowego) oraz dane typu follow-up (wyniki operacji, stopnia zaawansowania nowotworu) są gromadzone w formie specjalnie przygotowanych baz danych używanych przez wszystkie ośrodki. Bazy te przesyłane są do Centrum Onkologii, gdzie są weryfikowane, monitorowane i podsumowywane. Wszystkie badania kolonoskopowe wykonano ambulatoryjnie i głównie bez znieczulenia (70%). Kątnicę osiągnięto u ponad 90% zbadanych osób. W opisie wyników stosowano zasadę przyporządkowania jednej osobie najgorszego znaleziska (MAL= most advanced lesion). U 0,8% zbadanych osób wykryto bezobjawowego raka jelita grubego włączając w to gruczolaki z ogniskami raka inwazyjnego. Inne zmiany zaawansowane to: a) gruczolaki z dysplazją dużego stopnia, b) gruczolaki z elementem kosmkowym oraz c) gruczolaki cewkowe o średnicy ≥ 1 cm, które wykryto u odpowiednio 0,8%, 2,4% i 1,5% osób. Ogólnie, zmiany zaawansowane, włączając w to raka wykryto u 5,6% osób. Oznacza to,

że jedna osoba na 20 zbadanych odnosi konkretne korzyści wynikające z poddania się badaniu, gdyż wykrywa się u niej raka lub zmianę zaawansowaną. Ocena zadowolenia pacjentów mierzona za pomocą kwestionariuszy wykazała, że 92% zbadanych osób jest gotowa poddać się ponownemu badaniu w razie potrzeby.

Dotychczasowe wyniki z polskiego Programu Badań Przesiewowych zostały opublikowane dwukrotnie w prestiżowym *New England Journal of Medicine* [4,5].

Bibliografia

1. Bosetti C, Levi F, Rosato V i wsp. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer* 2011; 129: 180-91.
2. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systemic review data. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:380-4.
- 3) Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I i wsp. Once-only sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1624-33.
- 4) Reguła J, Rupinski M, Kraszewska E i wsp. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2006;355:1863-72.
- 5) Kaminski MF, Reguła J, Kraszewska E, i wsp. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795-803.

V. Podstawy patologii nowotworów

Wojciech OLSZEWSKI

Wstęp

Patologia jest nauką zajmującą się badaniem i rozpoznawaniem chorób. Słowo patologia pochodzi od greckich słów: *pathos* – cierpienie i *logos* – nauka. Termin ten przypisuje się greckiemu lekarzowi Galenowi (129-216 n.e.). Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) – włoski lekarz i naukowiec – jest z kolei uznawany za twórcę nowożytnej patologii.

W węższym zakresie, który stanowi temat poniższego rozdziału termin patologia dotyczy anatomii patologicznej, obecnie w Polsce częściej określanej, jako patomorfologia.

U podstaw patologii leży powstała jeszcze w XVIII wieku koncepcja, że zmianom chorobowym towarzyszą zaburzenia morfologiczne, które mogą być wykryte na poziomie makroskopowym (sekcja zwłok, ocena materiału pooperacyjnego) lub mikroskopowym (badanie histopatologiczne lub cytologiczne). Zasada ta, poszerzona o wykrywanie zmian na poziomie ultrastrukturalnym i genetycznym, jest w XXI wieku ciągle aktualna, szczególnie w diagnostyce onkologicznej.

Patologia (patomorfologia) onkologiczna stanowi dział patologii zajmujący się wykrywaniem i rozpoznawaniem nowotworów na podstawie cech makroskopowych, mikroskopowych, immunologicznych oraz metod biologii molekularnej charakterystycznych dla badanych komórek, tkanek bądź całego ciała (sekcja zwłok).

O wykrywaniu mówimy w przypadku badań przesiewowych populacji zdrowej. Przykładem jest cytologia ginekologiczna. Patologia odgrywa również rolę w weryfikacji zmian, które wykryto np. mammograficznie lub endoskopowo podczas badań przesiewowych.

Zasadniczą część działań patologii onkologicznej stanowi rozpoznawanie nowotworów. Należy podkreślić na wstępie, że pomimo rozwoju technik obrazowych takich jak ultrasonografia, tomografia komputerowa (TK), jądrowy rezonans magnetyczny (NMR), pozytonowa tomografia emisyjna (PET), służą one jedynie do wykrywania i monitorowania chorób nowotworowych. Ich rozpoznanie, w materiale pochodzącym z biopsji jest domeną patologii. Planowane działania lecznicze w onkologii w każdym przypadku wymagają rozpoznania histopatologicznego (ewentualnie cytologicznego z punkcji cienkoigłowej (PCI)).

Pomimo postępu w zrozumieniu powstawania i progresji choroby nowotworowej badania histopatologiczne, w którym rozpoznanie jest ustalone na podstawie charakterystycznych cech morfologicznych w obrazie mikroskopowym stanowi podstawę diagnostyki onkologicznej. Techniki dodatkowe jak immunohistochemia, techniki biologii molekularnej, mikroskopia elektronowa pełnią rolę dodatkową i pomocniczą, uzupełniając informacje uzyskane drogą rutynowej diagnostyki w mikroskopie świetlnym. Wyjątek stanowi diagnostyka chłoniaków i białaczek, gdzie decydującą rolę w rozpoznaniu odgrywa profil immunopatologiczny oceniany immunologicznie: immunohistochemicznie bądź za pomocą cytometrii przepływowej [1].

Biologiczne podstawy powstawania nowotworów

W ostatnich dwóch dekadach miał miejsce istotny postęp w zrozumieniu mechanizmów stojących za powstawaniem i progresją nowotworów. Potwierdzono na poziomie molekularnym stopniowy, wieloetapowy mechanizm powstawania nowotworu złośliwego, w którym komórki raka nabywają wspólny zestaw cech takich jak nieograniczony potencjał proliferacyjny, samowystarczalność pod względem czynników wzrostu i brak wrażliwości na czynniki antyproliferacyjne i apoptotyczne. Ponadto, komórki nowotworowe uzyskują zdolność wpływu na otaczający je zrąb, na powstawanie nowych naczyń krwionośnych zapewniających tlen i substancje odżywcze oraz zdolność unikania wykrycia przez układ immunologiczny. Cechami niezbędnymi do powstania nowotworu złośliwego jest nabycie możliwości naciekania i dawania przerzutów. Zestawienie cech nowotworu złośliwego prezentuje tabela 5.1 „Cechy nowotworu złośliwego”. Za tymi umiejętnościami powstającej komórki nowotworowej stoją zaburzenia genetyczne, w których drogą mutacji, amplifikacji lub nadekspresji produktów genów nabywane są pewne z powyższych cech lub też poprzez inne mutacje i delecje i czynniki epigenetyczne inne z cech są traczone. Komórki nowotworu złośliwego uzyskują swój groźny fenotyp reaktywując lub modyfikując istniejące mechanizmy komórkowe wykorzystywane przez organizm w okresie rozwojowym, podczas embriogenezy. Podczas formowania się nowotworu zachodzą procesy selekcji przypadkowych mutacji komórek, które prowadzą z czasem do wykształcenia klonów, które mają zwiększoną możliwość przetrwania i proliferacji w warunkach, które dla prawidłowych komórek byłyby niszczące.

Oprócz typowej grupy onkogenów takich jak PI3K, RAS, p53, PTEN, Rb, p16^{INK4a} w obrębie, których mutacje spotyka się w większości nowotworów, istnieje liczna grupa zaburzeń o mniejszej częstotliwości występowania, które również mają swój wkład w onkogenezę. Mutacje w komórkach nowotworu złośliwego są bardzo liczne, dochodząc np. do 20% w obrębie kinaz. Niestety, dotychczasowe badania za pomocą sekwencjonowania licznych nowotworów prowadzone w ostatnich kilku latach, nie wykazały nowych mutacji o dużej częstotliwości występowania ponad grupę znaną już wcześniej. Badania te sugerują raczej, że każdy nowotwór posiada złożoną grupę mutacji o małej częstotliwości. Ponadto typy mutacji w różnych typach nowotworów z różnych narządów wydają się być różne. Duża liczba mutacji sugeruje, że charakterystyczne zdolności komórek nowotworowych wymienione wyżej są uzyskiwane wielotorowo, w szlakach sygnałowych o podobnym znaczeniu biologicznym. Tym samym, ważne z punktu widzenia leczenia chorych wydaje się poszukiwanie ważnych biologicznie „węzłów”, w których szlaki sygnałowe łączą się i traktowanie ich, jako potencjalne cele leczenia. Dodatkowym wyzwaniem jest fakt, że „węzły” w szlakach sygnałowych są również istotne dla funkcjonowania prawidłowych komórek. Może to wiązać się z potencjalną toksycznością terapeutyków działających w taki sposób [1,2,3].

Tabela 5.1. Cechy nowotworu złośliwego

Cechy nabywane podczas procesu powstawania nowotworu złośliwego		Opisane
Nieograniczony potencjał proliferacyjny		Hanahan i Weinberg, 2000
Niereagowanie na czynniki przeciwwzrostowe		
Samowystarczalność pod względem czynników wzrostu		
Unikanie apoptozy		
Zdolność do naciekania i dawania przerzutów		
Podtrzymywanie angiogenezy		
Unikanie wykrycia przez układ immunologiczny		Kroemer i Pouyssegur, 2008
Dodatkowe cechy komórek nowotworu złośliwego		
Cecha	Opis	
Stres metaboliczny	Prawidłowe komórki uzyskują energię głównie za pomocą mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej. Komórki nowotworowe uzyskują energię w mniej efektywnym procesie glikolizy, podczas którego powstaje kwas mlekowy. Powoduje to wzrost zapotrzebowania na glukozę w komórkach nowotworu. Ta zmiana w metabolizmie pozwala komórkom nowotworowym rozwijać się w niesprzyjającym środowisku ubogim w tlen i zakwasza mikrośrodowisko guza sprzyjając naciekaniu i upośledzeniu odpowiedzi immunologicznej.	
Stres proteotoksyczny	Stan ten wpływa na aktywację białek szoku cieplnego. Ich aktywację wywołuje podniesienie temperatury, ale także inne czynniki uszkodzające, również te związane z nowotworzeniem, głównie z aneuploidią.	
Stres mitotyczny	Niestabilność genomu przejawia się m.in. w niestabilności chromosomalnej i prowadzi do nieprawidłowej segregacji chromosomów podczas mitozy.	
Stres oksydacyjny	Stan braku równowagi pomiędzy działaniem reaktywnych form tlenu (reactive oxigene species; ROS) a biologiczną zdolnością do detoksykacji lub naprawy szkód.	
Stres uszkodzenia DNA	Niestabilność genomu prowadzi do kumulacji mutacji punktowych, delecji, rearanżacji chromosomalnych i aneuploidii. Prawidłowe komórki uszkodzenie DNA hamuje proliferację i zapoczątkowuje apoptozę. Komórki nowotworu kontynuują proliferację w obecności uszkodzonego DNA.	

Związek zmian genotypowych z fenotypem nowotworowym

Zmiany na poziomie genów, jakie zachodzą w komórkach podczas powstawania fenotypu charakterystycznego dla nowotworu złośliwego, znajdują odzwierciedlenie w morfologii komórek. Dotyczy to zarówno w pełni rozwiniętego naciekającego raka czy mięsaka jak i okresu, w którym komórka zawiera część, lecz nie wszystkie cechy komórek nowotworu złośliwego. Rozrosty w tym przejściowym okresie noszą w patomorfologii różne nazwy, w zależności od narządu i typu komórek, których to dotyczy. Najczęściej stosuje się określenie dysplazja (małe-

go, średniego lub dużego stopnia), rak in situ, neoplazja wewnątrz nabłonkowa (PIN, CIN, VIN, LIN, MIN) lub atypowa hiperplazja. Zmiany o podobnych cechach morfologicznych przyjmują inne określenia w różnych narządach (np. dysplazja dużego stopnia w jelicie grubym oznacza analogiczne zmiany, co rak in situ w piersi). Korelacja zaburzeń na poziomie genetycznym z występowaniem pewnych charakterystycznych cech fenotypu widocznych w mikroskopie świetlnym (np. polimorfizmu i pleomorfizmu komórek, atypii jądrowej, hiperchromazji, zwiększonej liczby jąder w jądrze komórkowym, nieregularności struktury jądra komórkowego i.in.) decyduje o roli histopatologii i cytologii onkologicznej w diagnostyce nowotworów [4,5].

Histopatologia onkologiczna

Najważniejszą rolę w diagnostyce onkologicznej odgrywa histopatologia – dział patologii, w którym rozpoznanie ustala się na podstawie fragmentu nieprawidłowej tkanki pobranej od chorego.

W praktyce pobrany, najczęściej przez chirurga, fragment guza, cały guz lub narząd zawierający zmianę chorobową jest dostarczany do zakładu patologii. Tam materiał jest utrwalany (najczęściej w 10%, zbuforowanej formalinie) przez 24-48 godzin. Utrwalony materiał jest opisywany i pobierane są z niego reprezentatywne wycinki. Małe fragmenty tkankowe (do 1 cm) badane są w całości. W przypadku większych patolog decyduje o zakresie dalszego badania materiału. Pobrane i opisane wycinki są poddane wielogodzinnej obróbce chemicznej, która kończy się zatopieniem fragmentów tkankowych (wycinków) w parafinie i uformowaniem blozków parafinowych. Tak przygotowany materiał stanowi podstawę do wykonania skrawków histologicznych za pomocą mikrotomu. Wykonane skrawki grubości 3-5 mikrometrów, są umieszczane na szkiełkach podstawowych i barwione. Rutynowym barwieniem w patomorfologii jest stosowanie hematoxyliny i eozyny. W celach diagnostycznych stosuje się również wiele innych barwień tzw. histochemicznych (azan, sudan, gram-weigert, gomori, giemsa, trichrom i in.). Barwienia te pomagają podkreślić w obrazie mikroskopowym struktury histologiczne lub patogeny, pomocne w ustaleniu rozpoznania.

Histologiczne skrawki parafinowe stanowią również podstawę do przeprowadzenia badań immunohistochemicznych. Technika ta polega na nałożeniu na badaną tkankę w skrawku histologicznym odpowiedniego antygenu, który wiąże się z poszukiwanym białkiem komórek lub zrębu guza. Enzymy związane z przeciwciałem pozwalają na uzyskanie reakcji barwnej, którą można zinterpretować przy użyciu mikroskopu. W praktyce używanych jest kilkaset przeciwciał, które pozwalają zweryfikować koncepcje diagnostyczne patologa, co do charakteru zmiany (nowotwór/zmiana odczynowa), typu nowotworu (rak/mięsak/czerniak/chłoniak), punktu wyjścia nowotworu, czy dodatkowych parametrów potrzebnych do prawidłowego postępowania z pacjentem (czynniki prognostyczne i predykcyjne).

Skrawki parafinowe są również wykorzystywane do diagnostyki i badań technikami biologii molekularnej takimi jak hybrydyzacja in situ. Metody in situ (np. FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ; CISH – chromogeniczna hybrydyzacja in situ) pozwalają ocenić obecność rearanżacji lub zaburzeń liczby genów w komórkach nowotworowych. In situ oznacza „w miejscu” gdzie geny te występują – czyli w jądrze komórkowym, przy zachowanej strukturze histologicznej tkanki.

Materiał tkankowy z bloków parafinowych może również stanowić podstawę dla badań innymi metodami biologii molekularnej.

Ocena mutacji, rearanżacji lub amplifikacji ma znacznie diagnostyczne i pozwala w wybranych przypadkach ustalić typ histologiczny zmiany (np. rearanżacja EWS w guzach Ewinga/PNET, SYT w maziówczakach) lub ma znaczenie predykcyjne (EGFR w rakach płuca, HER2 w rakach piersi i żołądka) [1].

Tabela 5.2. Terminologia stosowana w patologii onkologicznej [1]

Typy badań w patomorfologii onkologicznej

Badanie	Definicja
Biopsja	Badanie mikroskopowe fragmentu tkanki pochodzącej ze zmiany.
Biopsja cienkoigłowa	Badanie cytologiczne (mikroskopowe) komórek pobranych ze zmiany w postaci rozmazu na szkiełku podstawowym.
Biopsja gruboigłowa	Badanie histologiczne wałeczka tkankowego pobranego ze zmiany.
Biopsja chirurgiczna	Badanie histologiczne fragmentu zmiany pobranego chirurgicznie.
Badanie śródoperacyjne	Badanie materiału tkankowego lub komórkowego podczas zabiegu chirurgicznego. Materiał tkankowy (bądź jego fragment) nadesłany do zakładu patomorfologii jest mrożony, co pozwala na wykonanie skrawków histologicznych do oceny mikroskopowej. Pozwala to na ocenę mikroskopową bez konieczności utrwalania i przeprowadzania materiału tkankowego. Jakość takich preparatów jest jednak z reguły gorsza niż wykonywanych rutynowo.
Badanie pooperacyjne	Materiał pooperacyjny w postaci usuniętego guza, guza z otaczającą tkanką, narządem lub też z towarzyszącymi regionalnymi węzłami chłonnymi badany jest histologicznie po uprzednim utrwaleniu (12-24 h), pobraniu wycinków i przeprowadzeniu w odpowiednich odczynnikach i zabarwieniu. Trwa to najczęściej w rutynowych warunkach 3-5 dni. Dodatkowo wykonuje się tu w wybranych przypadkach badania dodatkowe (histochemiczne, immunohistochemiczne lub technikami biologii molekularnej). Wymaga to dodatkowych 1-3 dni.
Badanie po wcześniejszym leczeniu (chemioterapii lub radioterapii)	Ocena histologiczna materiału z uwzględnieniem zmian, jakie spowodowało leczenie w obrębie utkania nowotworowego.
Badanie autopsyjne (sekcyjne)	Badanie pośmiertne, na które składają się oględziny zewnętrzne jak i ocena makroskopowa zawartości jam ciała z pobraniem wycinków z narządów i zmian patologicznych.

Tabela 5.3. Terminologia stosowana w ocenie mikroskopowej materiału onkologicznego

Określenie	Znaczenie
Anaplazja	Odróżnicowanie
Atypia	Nieprawidłowa budowa komórek. Termin ten często kojarzony jest z przemianą nowotworową komórek, powinien jednak być sprecyzowany, czy chodzi o atypie nowotworową, np. w zmianach przedrakowych czy atypię o charakterze np. degeneracyjnym. Znaczenie ma kontekst, w jakim określenie atypia jest użyte.

Chłoniak	Nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek chłonnych systemu immunologicznego. Nowotwory te tworzą lite guzy zbudowane z komórek nowotworowych pochodzenia limfatycznego. Nowotwory te prezentują immunohistochemicznie reakcją barwną po zastosowaniu przeciwciał przeciw LCA (ang. lymphocyte common antygen). Dodatkowe przeciwciała wraz z cechami morfologicznymi pozwalają określić specyficzne cechy komórek chłoniaków i ustalić ich typ (CD3 (komórki T), CD20 (komórki B) i.in.
Czerniak	Jest to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów. Nowotwory te prezentują immunohistochemicznie reakcją barwną po zastosowaniu przeciwciał przeciw melanocytom (np. melan A, HMB45 i in.).
Desmoplazja	Rozrost tkanki łącznej (zrębu) towarzyszący nowotworowi.
Dysplazja	Nieprawidłowe dojrzewanie komórek.
Guz	W polskiej medycynie termin guz używany jest zarówno dla określenia guzów nowotworowych jak i o innej etiologii. W terminologii angielskiej, określenie guz (tumour) jest synonimem nowotworu.
Hiperplazja	Zwiększenie liczby komórek.
Metaplazja	Zmiana jednego typu komórek w inny.
Mięsak (ang. sarcoma)	Nowotwór złośliwy wywodzący się z tkanki łącznej (z mezodermy): z tkanek kostnej, chrzęstnej, tłuszczowej, naczyniowej, mięśniowej, nerwowej. Nowotwory te określane są również nowotworami tkanek miękkich. Nowotwory te prezentują immunohistochemicznie reakcją barwną po zastosowaniu przeciwciał przeciw wimentynie (vimentin). Różnicowanie w tej grupie nowotworów może odbywać się na podstawie cech morfologicznych lub np. immunohistochemicznych: (SMA – przeciwciało przeciw mięśniom gładkim – leiomyosarcoma, CD31 – przeciwciało przeciw komórkom naczyń – angiosarcoma, NSE przeciwciało przeciw komórkom nerwowym – neurosarcoma i.in).
Neoplazja	Nieprawidłowa proliferacja; nowotworzenie.
Nowotwory potencjalnie złośliwe	Nienaciekające, jednak w części przypadków pozostawione bez leczenia mogą przekształcić się w nowotwory złośliwe.
Nowotwór	To nieprawidłowa masa tkankowa będąca wynikiem neoplazji, nieprawidłowego i niekontrolowanego rozrostu komórek.
Nowotwór łagodny	Nieprawidłowemu i niekontrolowanemu rozrostowi komórek nie towarzyszą naciekanie otaczających tkanek i przerzutowanie.
Nowotwór złośliwy	Nieprawidłowemu i niekontrolowanemu rozrostowi komórek towarzyszy naciekanie otaczających tkanek i możliwość przerzutowania.
Rak	W polskiej terminologii określenie rak oznacza nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka, (nowotwór pochodzenia ektodermalnego). W terminologii angielskiej, określenie rak (cancer) jest synonimem każdego nowotworu złośliwego. Synonimem polskiego znaczenia raka jest w angielskim termin carcinoma. Nowotwory te prezentują immunohistochemicznie reakcją barwną po zastosowaniu przeciwciał przeciw cytokeratynom. W diagnostyce stosowane są różne cytokeratyny, z których niektóre charakterystyczne są dla lokalizacji narządowej raka (np. CK AE1/3, CAM5.2, CK7 (pierś, płuco, jajnik), CK20 (skóra, przewód pokarmowy) i.in).

Rola patomorfologii w diagnostyce onkologicznej – czynniki rokownicze

Podstawowa rola patomorfologii w onkologii polega na ustaleniu rozpoznania. Patolog na podstawie obrazu mikroskopowego ustala typ histologiczny nowotworu, stopień złośliwości histologicznej, obecność naciekania i występowania przerzutów (np. w regionalnych węzłach chłonnych) i naciekanie sąsiednich narządów. W raporcie patomorfologicznym wyszczególnione są informacje, które mają znaczenie w postępowaniu z danym typem nowotworu i takie, na jakie pozwala oceniany materiał. Ważną rolę odgrywa ustalenie zaawansowania nowotworu na podstawie wielkości nowotworu, naciekania sąsiadujących struktur oraz obecności i liczby przerzutów (w węzłach regionalnych i odległych lokalizacjach), co stanowi punkt wyjścia do klasyfikacji pTNM. Ta z kolei pozwala ustalić stopień klinicznego zaawansowania nowotworu (stage). Elementy istotne w raporcie patomorfologicznym powinny mieć znaczenie prognostyczne. W innym wypadku nie są niezbędne dla prawidłowego postępowania z pacjentem – nie wnoszą informacji o potencjalnym przebiegu choroby. Postęp w poznaniu mechanizmów biologicznych nowotworów powoduje, że czynniki te są modyfikowane i uzupełniane w kolejnych zaleceniach diagnostycznych. [6,7,8]

Rola patologii w leczeniu onkologicznym – czynniki predykcyjne [6,7,8]

Czynniki predykcyjne

Wprowadzenie leczenia celowanego w onkologii spowodowało konieczność selekcji pacjentów takiej terapii. Istotną rolę odgrywa tu patomorfologiczna selekcja chorych przy użyciu technik biologii molekularnej. Czynniki informujące o potencjalnej odpowiedzi na zastosowane leczenie, noszą nazwę predykcyjnych. W szczególności dotyczy to leczenia celowanego.

Leki celowane działają na poszczególne białka receptorowe lub enzymatyczne stanowiące elementy szlaków przekazywanych w komórce nowotworowej. Zaburzenia funkcjonowania tych białek, zwiększenie ich liczby lub aktywności może być wykryte metodami biologii molekularnej i, o ile istnieje odpowiedni terapeutyk – zniwelowane.

W praktyce, patomorfologiczna selekcja do leczenia celowanego stosowana jest obecnie w rakach:

- piersi
- płuca
- żołądka
- jelita grubego

Czynniki patomorfologiczne w raku piersi [8, 9]

W rakach piersi oznacza się receptory steroidowe: estrogenowy (ER) i progesteronowy (PgR) dla selekcji do hormonoterapii. Według aktualnych kryteriów, dodatni odczyn immunohistochemiczny w każdym odsetku jąder komórek raka traktowany jest, jako dodatni klinicznie. Tak zdefiniowane dodatnie receptory steroidowe występują w około 80% naciekających raków piersi.

Trzecim białkiem oznaczanym rutynowo w rakach piersi jest HER2. Receptor ten jest oznaczany immunopatologicznie. W części przypadków (ok. 20%), kiedy nie można ustalić

stanu HER2 immunopatologicznie określa się obecność amplifikacji genu *HER2* za pomocą jednej z metod wykorzystujących hybrydyzację *in situ* (np. FISH).

Tabela 5.4. Skala oceny barwienia immunopatologicznego receptora HER2 i interpretacja

Wynik (ang. <i>Score</i>)	Interpretacja
0	Stan negatywny
1+	
2+	Stan graniczny (wymaga dalszego postępowania diagnostycznego – ocena metodą ISH)
3+	Stan pozytywny

Tabela 5.5. Ocena amplifikacji genu HER2 i jej interpretacja

Wskaźnik (ang. <i>Ratio</i>) Liczba kopii genu	Obecność amplifikacji	Interpretacja
Poniżej 1,8 < 4 kopii genu	Brak amplifikacji genu HER2	Stan negatywny
1,8 – 2,2 4-6 kopii genu	Amplifikacja wątpliwa	Stan graniczny (wymaga powtórzenia oceny amplifikacji)
Powyżej 2,2 > 6 kopii genu	Amplifikacja genu HER2	Stan pozytywny
W badaniu powtórnym metodą FISH 2,0 i powyżej > 4 kopii genu	Amplifikacja genu HER2	Stan pozytywny
Uwaga: W metodach, w których nie jest liczony wskaźnik, za pozytywny uznaje się wynik powyżej 6 kopii genu średnio na jądro komórki raka.		

Czynniki patomorfologiczne w raku płuca [11,12]

W raku płuca możliwość terapii celowanej przy użyciu leków anty-EGFR w rakach niedrobnokomórkowych spowodowała wskazania do selekcji pacjentów do leczenia. Ocena EGFR może być wykonywana różnymi technikami (IHC, ISH, PCR). Doświadczenie kliniczne spowodowało, że obecnie za najlepszą metodę selekcji uważa się wykrycie charakterystycznych mutacji w obrębie genu *EGFR*.

Czynniki patomorfologiczne w raku żołądka [13]

W raku żołądka możliwa jest terapia celowana anty-HER2. Selekcja odbywa się w sposób analogiczny jak w raku piersi. Kryteria immunohistochemiczne i ISH są nieznacznie zmodyfikowane.

Czynniki patomorfologiczne w raku jelita grubego [14]

W rakach gruczolowych jelita grubego można stosować leczenie anty-EGFR. W przeciwieństwie do raków niedrobnokomórkowych płuca, oznaczenie nieprawidłowego EGFR nie

jest wystarczające do selekcji pacjentów do leczenia. Częste mutacje w obrębie genu K-RAS znajdującego się na szlaku sygnałowym zaczynającym się receptorem EGFR, powodują, że raki z taką mutacją nie są podatne na terapię anty-EGFR. Selekcja pacjentów polega tu, więc na wykluczeniu pacjentów z mutacją K-RAS, którzy nie mają szans na odniesienie korzyści z terapii anty-EGFR. W rakach płuca mutacje EGFR i K-RAS występują najczęściej naprzemiennie i z tego powodu nie ma obecnie konieczności oznaczania mutacji obu genów.

Przyszłość oceny czynników predykcyjnych [8]

Obecnie oznaczane są jedynie pojedyncze czynniki predykcyjne. Wynika to z ograniczonego ciągle jeszcze arsenału leków celowanych i jeszcze mniej licznych celów terapii. Również możliwości techniczne są niewystarczające do oznaczania jednocześnie licznych parametrów, które mogłyby wykluczyć potencjalne źródła oporności na leki celowane. Dodatkowy problem stanowi zróżnicowanie biologii nowotworów, w różnych narządach. Przykładem tego są wymienione wyżej raki płuc i jelita grubego, gdzie pomimo podobnych cech morfologicznych (raki gruczolowe) selekcja do leczenia odbywa się w inny sposób. Dotychczasowe doświadczenie wskazuje na modyfikacje kryteriów selekcji i wskazań do zastosowania leczenia celowanego z biegiem czasu jak w przypadku kryteriów dla receptorów steroidowych i HER2. Powszechnie występujące cechy nowotworów złośliwych np. zaburzenia angiogenezy, które mogą być celem leczenia celowanego nie mają jeszcze określonego czynnika predykcyjnego, chociaż lek jest stosowany. Z pewnością lepsze poznanie mechanizmów związanych z biologią raka pozwoli lepiej selekcjonować chorych do leczenia. Najważniejsza wydaje się obecnie jednoczesna ocena całego zespołu czynników predykcyjnych, do której konieczny będzie rozwój technik biologii molekularnej – przede wszystkim aparatury (np., RT –PCR, Illumina, Nanostrings) pozwalającej na szybką i wiarygodną ocenę licznych parametrów predykcyjnych w rutynowej praktyce.

Raport patomorfologiczny [7,8]

Wynik badania patomorfologicznego powinien być przedstawiony w formie zgodnej z obowiązującymi wytycznymi. W Polsce, wytyczne takie są publikowane pod patronatem Polskiego Towarzystwa Patologów we współpracy z przedstawicielami chirurgów, chemioterapeutów, radiologów i innych specjalności, dla których dane zawarte w raporcie mają znaczenie (np. radioterapeuci, endokrynolodzy). Wytyczne te najczęściej opierają się na ustaleniach międzynarodowych: europejskie (EORTC) lub amerykańskie (ASCO). Wysoka specjalizacja współczesnej patologii powoduje, że raport badania patomorfologicznego jest specyficzny dla poszczególnych narządów, w których powstał nowotwór. Raport dla raka piersi będzie zawierał inne informacje, bądź inaczej sformułowane niż np. dla raka płuca. Elementy raportu wspólne dla nowotworów złośliwych przedstawia Tabela 5.6 „Raport patomorfologiczny”.

Tabela 5.6, RAPORT PATOMORFOLOGICZNY

GŁÓWNE ELEMENTY RAPORTU	SZCZEGÓŁOWE ELEMENTY RAPORTU	UWAGI
Informacje ogólne	Dane jednostki kierującej	Oprócz aspektów prawnych tych informacji, ułatwiają one przepływ informacji pomiędzy lekarzami biorącymi udział w wykrywaniu, rozpoznawaniu i leczeniu nowotworów.
	Dane zakładu patologii	
	Dane lekarza kierującego	
	Dane lekarza pobierającego materiał	
	Dane lekarza specjalisty patomorfologa	
Informacje o pacjencie	Imię i nazwisko	-
	Nr identyfikacyjny (PESEL)	lub inny numer identyfikacji indywidualnej.
	Wiek	Dane te mogą ułatwić i przyspieszyć prawidłowe rozpoznanie nowotworu.
	Płeć	
	Dane kliniczne	
	Wcześniejsze rozpoznania histopatologiczne	
	Wcześniejsze chemio- lub radioterapia	Uszkodzenie po leczeniu uniemożliwia niekiedy ustalenie typu histologicznego i stopnia złośliwości.
OPIS MAKROSKOPOWY	Opis materiału do badania	Typ materiału – biopsja, wycięcie guza, rozległość zabiegu – determinują zakres informacji zawarty w raporcie.
	Opis pobranych wycinków	Liczba pobranych wycinków.
		Oznaczenia pobranych wycinków.
OPIS MIKROSKOPOWY	Typ histologiczny	Najczęściej stosowana jest klasyfikacja ŚOZ. Niektóre rzadkie jednostki chorobowe lub nowe sposoby klasyfikowania nowotworów znajdują się poza klasyfikacją ŚOZ.
	Kod ICD-O	
	Stopień złośliwości histologicznej	Kryteria określenia typu histologicznego są różne dla nowotworów z różnych narządów. Najczęściej uwzględniają zróżnicowanie nowotworu (podobieństwo do tkanki zdrowej), indeks mitotyczny (liczbę figur podziału) i atypię jąder komórek nowotworu.
	Stan węzłów chłonnych	Należy podać liczbę zbadanych węzłów chłonnych i liczbę węzłów chłonnych z przerzutami.
	Naciekanie struktur otaczających	W zależności od narządu istotna jest głębokość naciekania bądź zajęcie określonych struktur (skóry, mięśni, tkanki tłuszczowej).
	Obecność martwicy	Martwica może być przejawem efektów leczenia bądź szybkiego rozrostu nowotworu.
	Obecność zatorów w naczyniach poza guzem	W naciekającym raku piersi stanowi niezbędny element raportu.

OPIS MIKROSKOPOWY	Cechy uszkodzenia po wcześniejszym leczeniu	Sposób, w jaki komórki nowotworu uległy uszkodzeniu świadczy o podatności na zastosowane leczenie. Bardziej precyzyjne niż obecnie sposoby raportowania uszkodzeń po leczeniu mogą wpłynąć na modyfikację sposobu leczenia.
	pTNM	Obecnie (2011 r.) stosowana jest VII edycja klasyfikacji TNM. TNM stanowi podstawę do ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego.
	Czynniki predykcyjne	W zależności od typu nowotworu i dostępnego leczenia (np. HER2, EGFR, K-RAS).

Ograniczenia diagnostyki histopatologicznej w onkologii [7,8]

Postęp w rozwoju technik diagnostycznych, a w szczególności możliwość wczesnego wykrywania zmian nowotworowych i pobierania materiału, powoduje, że do badań patomorfologicznych trafiają coraz mniejsze fragmenty tkankowe (z endoskopii, biopsji gruboigłowej, biopsji cienkoigłowej). Mniejszy materiał powoduje utrudnienie diagnostyki mikroskopowej. Kryteria histopatologiczne uwzględniają cechy morfologiczne, nie zawsze obecne w małym fragmencie tkankowym. Ocena dodatkowych parametrów nowoczesnymi technikami (IHC, ISH), wymaga dodatkowych skrawków, w których może być niewystarczająca ilość materiału.

Dodatkowy problem stanowi standaryzacja procedur w patomorfologii. Ocena mikroskopowa w rutynowym barwieniu hematoxyliną i eozyną nie wymaga ścisłych standardów dotyczących utrwalania czy przeprowadzania materiału tkankowego. Nowoczesne techniki pod tym względem są bardziej wymagające. Wymagania pracowni wykonujących barwienia immunohistochemiczne czy technikami ISH, powodują, że materiały pochodzące z zakładów patologii niestosujących się do obowiązujących zaleceń są niekiedy niediagnostyczne pod względem badanych przez te pracownie parametrów.

Modyfikacje w leczeniu spowodowane dostępnością nowych terapeutyków celowanych, a także wyniki badań klinicznych w dużych grupach pacjentów, wskazują, że tradycyjne typy histologiczne oceniane mikroskopowo, przynajmniej w części nowotworów mają mniejsze znaczenie niż parametry oceniane metodami biologii molekularnej z jednej strony, a precyzyjnym określeniem rozmiarów guza, rozległości naciekania i zajęcia węzłów chłonnych z drugiej (np. w raku piersi).

Problemy z interpretacją wyników pochodzących z sekwencjonowania DNA komórek nowotworowych, opisane wyżej, oznaczają, że w najbliższych latach patomorfologia zachowa główną rolę w diagnostyce onkologicznej.

Bibliografia

1. Ramzi Cotran, Vinay Kumar, Tucker Collins (2004). Robbins Pathologic Basis of Disease, 7th Edition. W.B. Saunders.

2. Kinzler, Kenneth W.; Vogelstein, Bert (2002). „Introduction”. The genetic basis of human cancer (2nd, illustrated, revised ed.). New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division. p. 5.
3. Hanahan D, Weinberg: The hallmarks of cancer; Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
4. Kroemer G., Pouyssegur J.: Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. Cancer Cell, 2008; 13: 472-482.
5. Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. Cell. 2009 Mar 6; 136(5):823-37.
6. Raouf E. Nakhleh, MD, FCAP, and Patrick L. Fitzgibbons, MD, FCAP: Quality Management In Clinical Laboratories: Promoting Patient Safety Through Risk Reduction And Continuous Improvement (2005).
7. Goldstein NS, Hewitt SM, Taylor CR, et al. Recommendations for improved standardization of immunohistochemistry. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007;15:124-133.
8. Gulley et al :Laboratory Reports in Molecular Pathology; *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:852–863.
9. Olszewski W P, Patomorfologiczna selekcja chorych do terapii systemowej; Pol J Pathol 2009;3 (Suplement 1): 28-33.
10. Olszewski W. P.: Molekularne wskaźniki rokownicze i predykcyjne; Rozdział 7 Rak piersi – praktyczny przewodnik dla lekarzy; 80-96.
11. Olszewski W.T. Diagnostyka cytologiczna raka płuca; Pol J Pathol 61 supl 1 2010 w druku.
12. Szumera-Ciećkiewicz A., Olszewski W. T: Miejsce patomorfologii w terapii celowanej raka płuca; Pol J Pathol 61 supl 1 2010 w druku.
13. Ruschoff J, Dietel M., Baretton G., et al HER2 diagnostics in gastric cancer – guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing; Virchow Arch 457: 2999 – 307 2010.
14. S. R. Hamilton: Targeted therapy of cancer: new roles for pathologists in colorectal cancer. Modern Pathology (2008) 21, S23-S30.

VI. Biologia molekularna nowotworów

Janusz A. SIEDLECKI

Nowotwory złośliwe stanowią problem o dużej wadze społecznej. W Polsce na nowotwory złośliwe zapada rocznie około 130 000 osób. Niestety zgodnie z danymi epidemiologicznymi należy spodziewać się stałego wzrostu zachorowań, co najmniej do 2020 roku. Pomimo ogromnego wysiłku wkładanego w badania nad przyczynami chorób nowotworowych „problem raka” ciągle pozostaje nierozwiązany. Głównie dlatego, że nowotwory to nie jest jedna choroba. W rzeczywistości mamy bowiem do czynienia z ponad dwustoma różnymi chorobami. I chociaż główny mechanizm transformacji nowotworowej jest bardzo podobny dla wszystkich tych chorób to w każdym przypadku szczegóły ich biologii są nieco różne. A to właśnie one, a także osobnicze predyspozycje, decydują o tym jak wcześniej choroba zostanie ujawniona i czy będzie podatna na leczenie w większym czy mniejszym stopniu. Kolejny problem to wczesne rozpoznanie. Najbliższe lata wykażą, czy wysiłek włożony przez naukowców z całego świata w badanie biologii nowotworów pomoże rozpoznawać choroby nowotworowe we wczesnej fazie rozwoju. Ze względu na fakt, że nowotwory rozpoznawane są zwykle zbyt późno prowadzą do przedwczesnego zgonu pacjentów. Wysiłek medyczny musi być więc nastawiony na jak najwcześniejsze rozpoznanie. Skuteczne leczenie jest bowiem pochodną wczesnego rozpoznania. Sprostanie obu tym warunkom wymagać będzie wielu lat intensywnych badań nad mechanizmami procesu nowotworzenia. Należy jednak mieć nadzieję, że zakończą się one powodzeniem. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się też profilaktyce przeciwnowotworowej. Według epidemiologów zmiana niekorzystnych przyzwyczajeń społeczeństwa, w tym przede wszystkim porzucenie nałogu palenia papierosów oraz zmiana nawyków żywieniowych może w znaczny sposób (nawet o 50%) obniżyć ryzyko zachorowania. Dodatkowe obniżenie zachorowalności może być wynikiem upowszechnienia oświaty sanitarnej i wprowadzeniem na szerszą skalę badań przesiewowych. Ogromne nadzieje pokłada się w tak zwanej terapii personalizowanej, nastawionej na leczenie konkretnego nowotworu u konkretnego pacjenta. Wymagać to jednak będzie nie tylko dostosowania terapii do biologii nowotworu, ale i od zdolności organizmu pacjenta do wykorzystania zaaplikowanej terapii.

Proces nowotworowy związany jest z licznymi zmianami w materiale genetycznym. O tym czy proces transformacji zostanie zapoczątkowany decyduje zarówno waga zmiany jak i miej-

sce, w którym ta zmiana nastąpiła. Klasycznym przykładem jest gen *TP53* który jest uszkodzony w ponad 50% wszystkich komórek nowotworowych. Krytyczne dla procesu transformacji są zmiany w systemach naprawy DNA. Równie ważne są zmiany w systemach regulujących podstawowe procesy komórkowe takie jak wzrost, różnicowanie i apoptoza. O ile zmiany w systemach naprawczych prowadzą do szybkiej niestabilności genomu, to zmiany w systemach regulatorowych najczęściej prowadzą do powolnego zaburzenia homeostazy komórki i stopniowego nabywania fenotypu nowotworowego. Możemy więc mówić o dwóch różnych torach transformacji. Jednym szybkim, który charakteryzuje się dużą niestabilnością genomu i drugim powolnym, w którym ta niestabilność stopniowo narasta. Większość chorób nowotworowych rozwija się według mechanizmu powolnego. Dlatego między początkową zmianą a klinicznym ujawnieniem się guza nowotworowego upływa zwykle wiele lat. W normalnych warunkach w organizmie istnieje ścisła równowaga między tempem podziałów komórkowych a utratą komórek. W guzie nowotworowym równowaga ta ulega zachwianiu powodując, że mniejsza liczba komórek ginie niż przybywa w wyniku podziałów. Niepohamowany wzrost związany z dużą niestabilnością genetyczną, utrata zdolności do różnicowania, nabycie zdolności do naciekania (inwazji) oraz kolonizacji obszarów normalnie zajmowanych przez inne rodzaje komórek (przerzut) to cechy, które powodują, że komórki nowotworowe są szczególnie niebezpieczne dla całego organizmu.

Nowotwór jest chorobą wielogenową

Z badań epidemiologicznych wynika, że istnieje pewna populacja ludzi (stanowi ona około 5-10% wszystkich zachorowań), których cechuje zwiększona zapadalność na choroby nowotworowe. Pacjenci ci zwykle chorują z młodszym wiekiem. Również w ich rodzinach odnotowuje się zwiększoną zapadalność na nowotwory. Badania rodowodowe i genetyczne doprowadziły do ustalenia, że są oni od urodzenia nosicielami uszkodzeń (najczęściej, choć nie zawsze mutacji) w istotnych dla procesu kancerogenezy genach. Klasycznym przykładem jest tu gen *BRCA1*, którego uszkodzenie związane jest ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi czy gen *RB*, którego uszkodzenie związane jest ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na siatkówczaka. Ponieważ jednak choroba nowotworowa nie jest chorobą jednogenową nie powinno się mówić, że mamy do czynienia z dziedziczną formą nowotworu. Posiadanie takiej mutacji nie determinuje bowiem choroby a jedynie zwiększa predyspozycje do zachorowania. O takich nowotworach mówimy, że są one silnie genetycznie uwarunkowane. W procesie transformacji ważną rolę odgrywa również osobnicze tło genetyczne. To ono determinuje tzw. predyspozycje genetyczne słabe. Związane jest ono ze zjawiskiem polimorfizmu genowego i oznacza, że geny mogą kodować nieznacznie zmienione produkty pod warunkiem, że ich funkcja biologiczna nie zostanie znacząco zmieniona. Klasycznym przykładem zmian związanych z tzw. predyspozycjami słabymi jest polimorfizm jednonukleotydowy w grupie genów kodujących aparat detoksykacyjny lub genów kodujących systemy naprawcze. Przykładowo, zmiana pojedynczego nukleotydu może prowadzić do zmiany aminokwasu w produkcie i wpływać na zmianę wydajności reakcji metabolicznej prowadzonej przez produkt tego genu. Wpływ pojedynczej zmiany polimorficznej jest zwykle niewielki. Jednak, ponieważ zjawisko polimorfizmu występuje powszechnie, sumaryczny efekt drobnych nawet zmian może dawać całkiem wymierny efekt. Obecnie badania nad wpływem zmian polimorficznych w genomie rozwijają się bardzo dynamicznie.

Zaburzenie równowagi między czynnikami wzrostu a czynnikami antywzrostowymi

Pod wpływem obecnych w środowisku różnego rodzaju czynników uszkadzających nasze DNA uaktywniają się systemy naprawcze. Ich celem jest niedopuszczenie do uszkodzenia i utrzymanie naszego materiału genetycznego w prawidłowej formie. W prawidłowej komórce jest siedem podstawowych systemów naprawczych i około 15, jeśli nie więcej, tak zwanych systemów ratunkowych. Geny kodujące elementy tych systemów noszą ogólną nazwę genów stabilizujących. Do tej samej grupy zaliczamy też geny, których produkty uczestniczą w procesach replikacji. Uszkodzenia w materiale genetycznym są wynikiem zarówno oddziaływań z czynnikami środowiskowymi, jak i procesów wewnętrznych, takich jak np. metabolizm hormonów sterydowych czy replikacja DNA. Przykładowo replikacyjna polimeraza DNA, enzym uczestniczący w syntezie materiału genetycznego, popełnia błąd raz na 10^5 nukleotydów. Ponieważ genom liczy sobie 3×10^9 nukleotydów oznacza to, że w czasie jednego cyklu replikacji popełnionych zostaje około 30 tys. błędów. Błędy te muszą być wyeliminowane, zanim nastąpi kolejny cykl podziałowy. Konsekwencją zaburzeń w genach stabilizujących jest pojawienie się zmian na obszarze całego genomu, w tym także w genach kodujących sygnały wzrostu i sygnały antywzrostowe.

Zaburzenia w transmisji sygnałów wzrostu – onkogeny

W organizmach wielokomórkowych większość komórek znajduje się w fazie spoczynkowej (zwanej też fazą G0). Dopiero, gdy komórki poddane zostaną działaniu czynników stymulujących, wchodzi w cykl podziałowy. Badając drogi przekazywania sygnałów stwierdzono, że procesami podziału (mówimy proliferacji) steruje klasa genów, które noszą ogólną nazwę protoonkogenów. Dotychczas zidentyfikowano ponad trzysta różnych protoonkogenów. W zależności od tego, jaką funkcję spełniają kodowane przez nie białka, można je zaliczyć do pięciu różnych grup. Są to czynniki (hormony) wzrostu, receptory dla hormonów wzrostu, różne inne przekaźniki sygnałów i czynniki transkrypcyjne. Do piątej grupy zaliczamy białka, które spełniają w komórce inne, bardzo istotne funkcje, takie jak np. białka tworzące kanały jonowe czy uczestniczące w procesie apoptozy.

Cechą charakterystyczną komórek nowotworowych jest zdolność do dzielenia się bez ograniczeń. W praktyce oznacza to, że komórki nowotworowe są albo poddane stałej stymulacji przez czynniki wzrostu, albo też utraciły kontrolę nad procesem przekazywania sygnałów do wzrostu. Pojawienie się nieograniczonej zdolności do dzielenia się jest efektem uszkodzeń w protoonkogenach. Uszkodzone protoonkogeny noszą ogólną nazwę onkogenów. Zmiany w genach kodujących protoonkogeny prowadzą zwykle do ich niekontrolowanej aktywacji. Klasycznym przykładem szlaku aktywacyjnego jest szlak RAS/RAF/MEK/ERK. Jest to jeden z podstawowych szlaków przekazywania sygnału istotnego dla inicjacji procesu podziału komórki. Białko RAS jest odbiornikiem sygnału przekazywanego albo bezpośrednio za pośrednictwem błony komórkowej, albo pośrednio z receptora błonowego. Przekazanie sygnału odbywa się najczęściej w wyniku fosforylacji białka (enzymy o aktywności fosforylującej noszą nazwę kinaz). Ten proces przekształca zwykle nieaktywną formę białka w formę biologicznie aktywną. Aktywowany RAS sam staje się enzymem zdolnym do fosforylacji następnego białka w szlaku zwanego RAF. To ostatnie po fosforylacji staje się aktywną kinazą i fosforyluje kolejne białko. W ten sposób sygnał odebrany bezpośrednio lub pośrednio za pośrednictwem receptora błonowego o aktywności kinazy zostaje za pomocą kaskady kinaz przekazany do jądra komórkowego, gdzie końcowy element szlaku, czyli odpowiedni czynnik transkrypcyjny, łącząc się z promotorem

rem genu rozpocznie transkrypcję określonego genu, aby doprowadzić do pojawienia się w komórce określonego białka stanowiącego odpowiedź metaboliczną na pierwotny sygnał. Zmiana mutacyjna w *RAS* prowadzi do takiej zmiany konformacji białka *RAS*, że staje się ono trwale aktywne. Taka aktywacja stale popycha komórkę w kierunku proliferacji prowadząc do wzrostu guza nowotworowego. *RAS* jest najczęściej zmutowanym protoonkogenem w komórkach nowotworowych. Około 30% wszystkich komórek nowotworowych ma mutację w *RAS*.

Utrata zdolności do rozpoznawania sygnałów antywzrostowych – geny supresorowe

Jak wszystkie procesy, tak i cykl podziałowy podlega negatywnej kontroli. Ten rodzaj regulacji ma głównie na celu powstrzymanie komórek od wejścia w fazę proliferacji oraz utrzymanie ich w fazie spoczynkowej, dopóki nie zaistnieje konieczność podziału. Sygnały antywzrostowe kodowane są przez klasę genów, których fizjologiczną funkcją jest negatywna kontrola niektórych procesów komórkowych, w tym zwłaszcza proliferacji i migracji. W warunkach prawidłowych produkty tych genów chronią komórkę przed niekontrolowanym wzrostem. Geny te noszą nazwę genów supresorowych transformacji nowotworowej lub w skrócie genów supresorowych.

Najbardziej znanymi genami supresorowymi są geny kodujące białka *TP53* i *RB1*. Białka te odgrywają kluczową rolę w kontroli przebiegu podziału (cyklu komórkowego) komórki. Białko *TP53*, najogólniej rzecz ujmując, jest sensorem stresu, w tym przede wszystkim sensorem uszkodzeń w DNA. Z tego powodu białko to bywa często nazywane strażnikiem genomu. Pomimo dużego wysiłku włożonego w badania funkcji produktu genu *TP53*, do dziś nie udało się w jednoznaczny sposób ustalić, jak białko to rozpoznaje uszkodzenia. Wiadomo jednak na pewno, że pojawieniu się uszkodzeń w DNA towarzyszy zwiększona ekspresja tego genu. Ponieważ jednocześnie produkt genu *TP53* jest czynnikiem transkrypcyjnym dla wielu różnych genów w tym wielu takich, których produkty odgrywają istotną rolę w hamowaniu cyklu komórkowego i procesie reperacji DNA, efektem zwiększonej ekspresji jest zahamowanie cyklu komórkowego i podjęcie procesu naprawy DNA. Białko *TP53* jest również czynnikiem transkrypcyjnym dla niektórych genów związanych z procesem apoptozy, a także aktywatorem genów kodujących rodzinę proteaz zwanych kaspazami również związanych z tym procesem (patrz poniżej). Dlatego w przypadku, gdy naprawa jest niemożliwa z powodu zbyt poważnego uszkodzenia białko *TP53* uruchamia proces uśmiercania komórki w drodze apoptozy.

W przeciwieństwie do *TP53* białko *RB1* nie ma aż tak wiele funkcji biologicznych. Jednak jego znaczenie jest dla prawidłowości przebiegu cyklu komórkowego niezwykle istotne. Białko to odgrywa w komórce rolę platformy dokującej dla różnych białek w tym czynników transkrypcyjnych z rodziny *E2F* zwanych czynnikami transkrypcyjnymi wczesnej fazy *G1*. Poziom białka *RB* jest mniej więcej stały w cyklu komórkowym. Natomiast jego aktywność jest silnie związana z fazą cyklu komórkowego i jest regulowana w procesie fosforylacji białka. Fosforylacja ta odbywa się za pośrednictwem kinazy cyklu komórkowego *CDK4/6* i cyklin z rodziny *D*.

Oba geny *TP53* i *RB1* należą do najczęściej uszkodzonych w komórkach nowotworowych. Gen *TP53* jest uszkodzony w ponad 50%, a gen *RB1* w ponad 25% komórek nowotworowych. W sumie ponad 65% komórek nowotworowych ma uszkodzenia w obu tych genach.

Obecnie znamy ponad 50 genów supresorowych. Wiele z produktów tych genów ma ciągle nieznaną funkcję biologiczną. Niektóre z nich są elementami struktur komórkowych (np. gen *APC*), inne odpowiadają za kontakty międzykomórkowe czy komórki z macierzą zewnątrzkomórkową. Jeszcze inne są inhibitorami procesów aktywacji (fosforylacji) białek.

Jednak wszystkie w pośredni lub bezpośredni sposób są związane z kontrolą procesu proliferacji i różnicowania. W nowotworach często obserwuje się zniesienie funkcji obu alleli genu supresorowego. Zwykle jeden allel ulega delecji, a drugi zmianie innego rodzaju.

Zmiany epigenetyczne

W ciągu ostatnich lat coraz większą uwagę poświęca się roli, jaką w rozwoju nowotworu odgrywają zjawiska epigenetyczne. Zjawisko to jest trudne do zdefiniowania. Najogólniej można by powiedzieć, że do tej kategorii należy zaliczyć te zmiany w obrębie materiału genetycznego, które prowadzą do wyciszenia aktywności transkrypcyjnej genów bez zmiany ich sekwencji. W przeciwieństwie do zmian w sekwencji, zmiany epigenetyczne są wynikiem zaburzeń w wewnętrznych mechanizmach związanych z odczytywaniem zawartej w genomie informacji. Zmiany epigenetyczne mogą być odwracalne w wyniku naturalnych procesów komórkowych lub/i pod wpływem egzogennych substancji chemicznych. Najczęściej pod pojęciem zmian epigenetycznych rozumiemy metylację wysp CpG w promotorze genu oraz metylację lub acetylację rdzenia histonowego. Niektórzy autorzy zaliczają do mechanizmów epigenetycznych również zaburzenia w naturalnych mechanizmach związanych z wyciszaniem ekspresji genów za pomocą tak zwanych niekodujących RNA.

Transformacja nowotworowa a apoptoza

Zaburzenia w systemach naprawy, które prowadzą do zmiany równowagi pomiędzy sygnałami wzrostu i sygnałami antywzrostowymi, prowadzą do nabycia przez komórkę fenotypu nieograniczonego potencjału podziałowego. Oznacza to, że taka komórka może dzielić się bez ograniczeń. Jedynym sposobem na wyeliminowanie takich komórek jest ich uśmiercenie w procesie apoptozy.

Apoptoza jest procesem programowanej śmierci komórki. Prawidłowa komórka ma ograniczony potencjał replikacyjny. Po przejściu pewnej liczby podziałów (zwanej też liczbą Hayflicka) przestaje się dzielić. Nie oznacza to jednak, że musi umrzeć. Przez pewien czas może jeszcze spełniać swoje funkcje metaboliczne. Jednak w końcu jej żywot się kończy. Materiał genetyczny komórki zostaje rozkawałkowany przez odpowiednie nukleazy a odpowiednie proteazy dokonują zniszczenia struktur wewnątrzkomórkowych. Strawiony materiał genetyczny z resztkami cytoplazmy zostaje zamknięty w strukturach błonowych zwanych ciałkami apoptycznymi. Te ostatnie zostają zniszczone przez makrofagi. Ten proces nie wydaje się przebiegać prawidłowo w komórkach nowotworowych. Utrata w szczególności sygnałów antywzrostowych prowadzi do zaburzenia równowagi między tempem podziałów komórkowych a utratą komórek w wyniku apoptozy. W końcu proces apoptozy ulega deregulacji i komórka staje się nieśmiertelna. Niepohamowany wzrost związany z dużą niestabilnością genetyczną i utratą zdolności do umierania to już cechy fenotypu nowotworowego. W takich komórkach kolejne rundy replikacji pogłębiają uszkodzenia materiału genetycznego prowadząc do powstawania coraz to nowych populacji komórek z różnymi mutacjami i aberracjami chromosomalnymi. To z kolei prowadzi do szybkiej selekcji komórek o coraz to bardziej agresywnym fenotypie nowotworowym. Takie komórki posiadają nadmiar aktywności proteolitycznych ułatwiających migrację przez macierz zewnątrzkomórkową.

Neoangiogeneza, czyli unaczynienie guza

Komórki, które nabyły nieograniczony potencjał podziałowy (stały się nieśmiertelne) i są niezdolne do włączenia procesu śmierci apoptycznej, zaczynają się intensywnie dzielić

tworząc rozrost nowotworowy. Komórki potomne nawarstwiają się oddalając jednocześnie od najbliższego naczynia krwionośnego. Wzrost guza najczęściej zatrzymuje się na pewnym etapie zwanym *carcinoma in situ* (około 10^6 – 10^7 komórek). Rozrost ma wówczas maksymalnie 1-2 mm. To ograniczenie jest przede wszystkim wynikiem niedostatku składników odżywczych, czynników wzrostu i tlenu. Taki stan równowagi może trwać latami. Dalszy wzrost może nastąpić jedynie pod warunkiem dostarczenia komórkom nowotworowym pożywienia i tlenu. Jedynym sposobem, aby to uczynić jest unaczynienie rozrostu.

Proces angiogenezy jest w organizmie stale kontrolowany przez równowagę czynników pro- i antyangiogennych. Równowaga ta może być jednak naruszona zarówno w wyniku procesów przebiegających w komórkach nowotworowych, jak i w wyniku oddziaływań wtórnych ze strony zrębu komórkowego oraz innych komórek prawidłowych aktywowanych przez komórki nowotworowe. Przesunięcie równowagi w kierunku angiogenezy indukuje proces neoangiogenezy, czyli przyczynia się do powstawania w guzie nowotworowym nowych naczyń krwionośnych. Powstające w jego wyniku naczynia są drobniejsze i mniej szczelne niż prawidłowe naczynia krwionośne. Prowadzi to do lepszego odżywienia komórek nowotworowych i dalszego wzrostu guza.

Równocześnie, na skutek utraty właściwości adhezyjnych oraz wzrostu aktywności proteolitycznych następuje rozluźnienie struktury guza i część komórek nowotworowych rozpoczyna swobodną migrację. Ze względu na gęstą sieć unaczynienia znacząca liczba komórek natrafi na swojej drodze na naczynia krwionośne, wnika do niego i wraz z prądem krwi rozpocznie wędrówkę po organizmie. Większość zginie na skutek roztrzaskania się o ściany naczyń. Na każde 10^5 – 10^6 komórek, które rozpoczęły tę podróż przeżywa 1-10. Wydostają się one z naczyń i podejmują próbę zasiedlenia nowej tkanki. Takie zasiedlenie jest możliwe jedynie w przypadku gdy molekuly adhezyjne tkanki prawidłowej pozwolą na wytworzenie wiązania z molekulami adhezyjnymi na powierzchni komórek nowotworowych. To zjawisko determinuje zdolność niektórych nowotworów do tworzenia przerzutów w określonych tkankach np. rak prostaty tworzy łatwo przerzuty do kości. Nie jest to jednak jedyny warunek, jaki musi być spełniony. Aby komórki nowotworowe mogły rosnąć w nowym środowisku muszą być jeszcze stymulowane przez odpowiednie czynniki wzrostu. Oddziaływanie z lokalnym mikrośrodowiskiem w tym z limfocytami, makrofagami i aktywowanymi fibroblastami a także z tkanką prawidłową i macierzą zewnątrzkomórkową sprzyja wydzielaniu dużych ilości czynników wzrostu takich jak cytokiny (czynniki wzrostu) czy fibroblastyczny czynnik wzrostu (czynnik proangiogeny). Jeżeli na powierzchni komórek nowotworowych znajdują się odpowiednie receptory to powstaną warunki dla ponownego wzrostu nowotworu i kolejnego jego unaczynienia. Utworzy się kolejny rozrost. W ten sposób choroba powoli rozprzestrzenia się po całym organizmie.

Bibliografia

1. Mendelson, J., Howley, P.M., Israel, M.A., Liotta L.A.: *Molecular Biology of Cancer*, wyd. 2, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, Sydney, Toronto, 2001.
2. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter, P.: *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publishing, Inc. New York & London, 2002.
3. Hahn, W.C., Weinberg, R.A. Rules for making human tumor cells. *N. Engl. J. Med.*, 2002, **347**, 1593-1603.
4. Siedlecki JA., Limon J. W: *Biologia molekularna w medycynie*: (praca zbiorowa pod redakcją Jerzego Bala), Choroby nowotworowe, str. 336-397, PWN, 2007.

VII. Cytogenetyka w diagnostyce nowotworów

Barbara PIENKOWSKA- GRELA

Powstawanie nowotworu jest złożonym procesem, którego poszczególne fazy nie są jeszcze w pełni wyjaśnione. Ostatnie lata wniosły ogromny postęp w rozwoju badań biologicznych, które pozwoliły zgłębić istotę mechanizmów prowadzących do transformacji nowotworowej. W znacznej mierze przyczynił się do tego postęp w dziedzinie badań molekularnych, w tym cytogenetyki molekularnej, które odkryły i wciąż odkrywają genetyczne aspekty patogenezy i progresji nowotworów. Wiadomo obecnie, że molekularnym podłożem procesu nowotworowego są zmiany w strukturze i funkcjonowaniu aparatu genetycznego komórki. W procesie transformacji nowotworowej dochodzi do modyfikacji aktywności określonych genów, głównie w wyniku aktywacji onkogenów, inaktywacji genów supresorowych czy fuzji genowych.

Znaczną część zaburzeń materiału genetycznego komórek nowotworowych można wykryć metodami cytogenetycznymi, podczas analizy przeprowadzonej w wyspecjalizowanych laboratoriach. Zazwyczaj, badania cytogenetyczne w nowotworach wykonywane są po hodowli *in vitro* materiału świeżo pobranej od pacjenta, nowotworowo zmienionej tkanki (komórki szpiku, krwi, węzłów chłonnych, guza). Po 24, 48 lub/i 72 godzinach inkubacji w płynnym podłożu z dodatkiem antybiotyków i specyficznych stymulatorów wzrostu, komórki są utrwalane w sposób pozwalający na zahamowanie podziałów komórkowych w stadium metafazy. Stosowane w klasycznej cytogenetyce różnicowe barwienie chromosomów ujawnia prążki G, co pozwala na analizę kariotypową (Tablica 7.1. oraz Rycina 7.1.). Większość z nie-losowych zaburzeń genetycznych, obecnych w komórkach nowotworu ma odzwierciedlenie w nieprawidłowej morfologii chromosomów. W przypadku aberracji submikroskopowych (poniżej progu detekcji w obrazie prążków G), braku metafaz w analizowanych preparatach, bądź w przypadku materiału archiwalnego (błoczki parafinowe) praktykuje się stosowanie techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang.) *Fluorescent In Situ Hybridization*, FISH przy użyciu sond, znakujących określone geny (Tablica 7.1. oraz Rycina 7.2.). Najnowsze me-

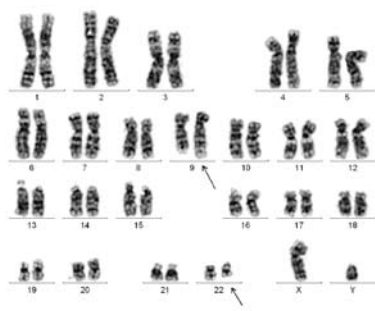
tody cytogenetyki molekularnej opierają się na technice porównawczej hybrydyzacji genomowej (ang.) *Comparative Genome Hybridization*, CGH (Tablica 7.1. oraz Rycina 7.3.).

Tablica 7.1. Techniki cytogenetyczne.

Rycina 7.1. Cytogenetyka klasyczna – kariotypowanie, barwienie różnicowe (*G-banding*). Wykrywanie translokacji t(9;22)(q34;q11), niosącej fuzję *BCR/ABL*. Strzałki wskazują zmienione chromosomy 9 i 22.

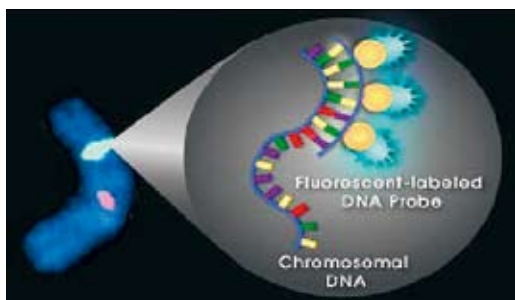
A. Metafaza

B. Kariogram

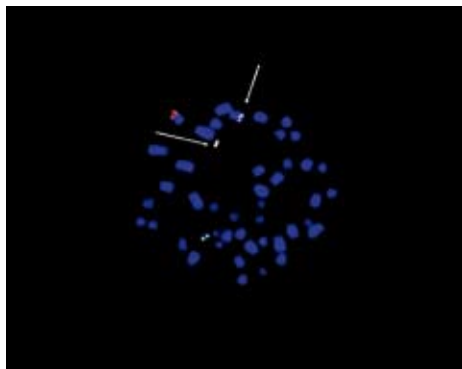
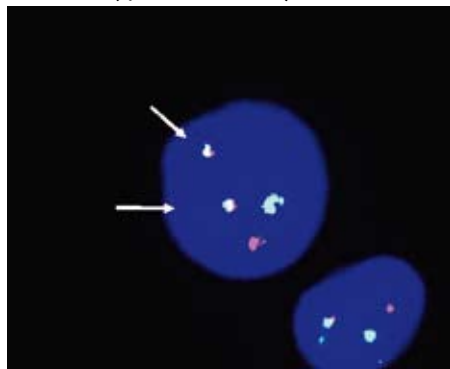


Rycina 7.2. Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH).

A. Zasada znakowania sondą znakowaną fluorochromem. Przyłączanie znakowanej sondy (*DNA Probe*) do komplementarnych regionów badanego DNA pacjenta (*Chromosomal DNA*)



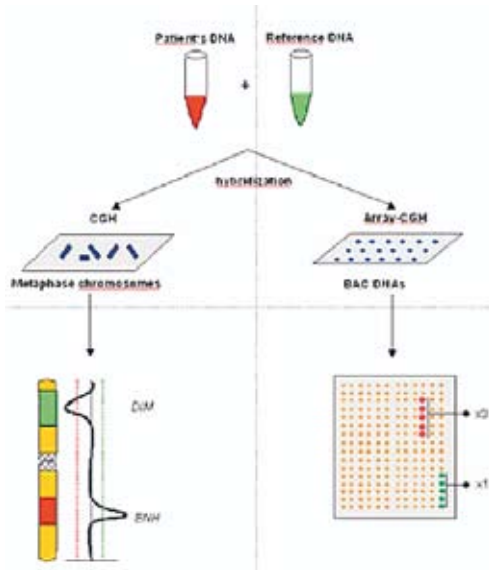
B. Wynik znakowania FISH. Wykrywanie fuzji *BCR/ABL* (strzałki), powstałej w wyniku translokacji t(9;22) w jądrze interfazowym metafazie.



Fotografie: materiały własne Samodzielnej Pracowni Cytogenetyki, COI, Warszawa.

A.

B.



Rycina 7.3. Porównawcza hybrydyzacja genomowa: techniki CGH (A) i array-CGH (B). Badany materiał pacjenta, DNA nowotworu (Patients DNA) - znakowanie czerwone; prawidłowe, referencyjne DNA (Reference DNA) – znakowanie zielone. Analiza porównawcza ilości DNA pacjenta przy równoczesnej hybrydyzacji do prawidłowych metafaz (CGH) lub wybranych fragmentów DNA (array-CGH) (wg www.advalytix.com).

Przewaga znakowania czerwonego w określonym obszarze wskazuje na powielenie komplementarnego obszaru DNA w komórkach nowotworu. Przewaga znakowania zielonego w określonym obszarze wskazuje na utratę/delecję komplementarnego obszaru DNA w komórkach nowotworu. Widoczne obszary zielone (utrat) i czerwone (powielen) na chromosomie i na czytniku genowym (microchip).

W badaniu cytogenetycznym można określić zmiany zarówno natury ilościowej jak i jakościowej, zachodzące w obrębie chromosomów bądź genów. Zmiany ilościowe to zwielokrotnienie lub utrata określonych obszarów genomu w efekcie duplikacji/amplifikacji bądź delecji fragmentów DNA. Zmiany jakościowe powstają w rezultacie pęknięcia i ponownego, nieprawidłowego połączenia nici DNA, które prowadzą do zakłócenia procesów translacji/transkrypcji genów, zlokalizowanych w regionie pęknięcia. Morfologicznym wyrazem takich zmian genetycznych są aberracje kariotypowe, widoczne w obrazie aberrantnych chromosomów metafazowych jako odstępstwa od obrazu prawidłowego cytogenetycznie (m.in. translokacje wzajemne i niewzajemne, duplikacje, delecje, delecje interstycjalne, insersje, inwersje). Strukturalne anomalie chromosomowe określane są mianem nieprawidłowości kariotypowych i często są swoistymi markerami nowotworu. Badanie techniką FISH przy użyciu sond DNA, jedno-, dwu- i wielokolorowych, komplementarnych do określonych obszarów genomu, pozwala na określenie liczby kopii i statusu rearanżacyjnego znakowanego genu, a także określenie zmian liczby kopii i morfologii poszczególnych chromosomów. Obecność zmian uchwytynych w analizie kariotypu można potwierdzić, a w określonych warunkach,

zastąpić, badaniem technikami cytogenetyki molekularnej przy użyciu odpowiednich sond DNA (porównaj: (Tablica 7.1. Rycina 7.1. i 7.2.).

Znaczna część znanych, klonalnych aberracji chromosomowych jest specyficznie związana z określonym typem nowotworu. Intensywne badania doprowadziły do wykrycia ponad 150 genów, których zmiana funkcji bądź budowy związana jest z procesami powstania i progresji nowotworów [1,2]. Niektóre z tych zmian, uznawane za krytyczne, determinują powstanie nowotworu na poziomie genetycznym. W wielu przypadkach ich rozszyfrowanie pozwoliło na określenie genetycznej zmiany, uznawanej za pierwotną przyczynę powstania fenotypu nowotworowej komórki. Wzór aberracji cytogenetycznych jest odmienny w różnych typach nowotworów. Wykazuje on szerokie spektrum: od pojedynczych aberracji strukturalnych bądź liczbowych do głębokich, licznych uszkodzeń kariotypu (*complex karyotype*). Do chwili obecnej poznano biologiczne efekty wielu aberracji klonalnych występujących w komórkach nowotworów a identyfikacja nowych zmian kariotypowych wciąż uzupełnia wiedzę w zakresie karcinogenezy [3].

Poznanie genetycznych mechanizmów powstawania nowotworu zapoczątkowało określenie translokacji t(9;22), jako zmiany związanej z przewlekłą białaczką szpikową (*chronic myeloid leukemia*, CML). Jej odkrycie było pierwszą obserwacją związku między specyficzną zmianą chromosomową a określonym typem nowotworu. Nieprawidłowy, mały chromosom, widoczny w komórkach pacjentów z CML nazwany chromosomem Philadelphia (Ph), odkryty został w latach 60. XX wieku przez Nowela i Hungerforda [4]. W 1973 Rowley określiła Ph jako proksymalny fragment chromosomu 22, pozostały po przeniesieniu (translokacji) dystalnego odcinka tego chromosomu na chromosom 9 [5]. Miejscami pęknięć w przypadku tej translokacji są: w chromosomie 9 region obejmujący gen *ABL* (prążek q34) i w chromosomie 22 region genu *BCR* (prążek q11). Rezultatem translokacji wzajemnej jest utworzenie fuzyjnego genu *BCR/ABL*, którego produkt: patogenne białko p210^{bcr-abl} (wyjątkowo 190^{bcr-abl} lub 230^{bcr-abl}), wykazuje podwyższoną aktywność kinazy tyrozynowej [6]. Obecność i akumulacja w komórce produktu genu *BCR/ABL*, prowadzi do nadmiernej aktywacji białek, istotnych dla procesu regulacji wzrostu komórek, powoduje obniżenie adherencji komórek hemopoezy do podścieliska i macierzy pozakomórkowej szpiku, obniżenie odpowiedzi na czynniki aktywujące apoptozę, wzmożoną proliferację, dłuższe życie komórek zmienionych i możliwość opuszczania przez nie szpiku kostnego w postaci niedojrzałych. Zjawiska te są przyczyną powstania klinicznego obrazu przewlekłej białaczki szpikowej. Podobny mechanizm: zaburzenie fizjologicznej czynności komórek szpiku w wyniku specyficznych translokacji, jest źródłem powstawania wielu innych typów białaczek, w których powstanie określonych genów fuzyjnych powoduje zaburzenie funkcjonowania odpowiednich szlaków metabolicznych (Tablica 7.2).

Tabela 7.2. Aberracje chromosomowe w wybranych typach nowotworów.

Aberracja	Zaburzenie genowe	Skutki biologiczne	Typ rozrostu nowotworowego	Użyteczność kliniczna	Rutynowe metody wykrywania
t(9;22)(q34;q11)	fuzja <i>BCR/ABL</i>	zaburzenia apoptozy, wzmożona proliferacja, obniżenie adhezji, opuszczanie szpiku kostnego przez niedojrzałe komórki hemopoety	Przewlekła białaczka szpikowa	diagnostyczne, wskazanie do leczenia inhibitorami kinaz; monitorowanie leczenia	Kariotypowanie FISH PCR/RT-PCR
t(15;17)(q22;q12)	fuzja <i>PML/RARα</i>	zaburzenie różnicowania linii mieloidalnej przez hamowanie wiązania kwasu retinowego z receptorem	Ostra białaczka limfoblastyczna	czynnik złego rokowania	
del(4)(q12)*	fuzja <i>FIP1L1/PDGFRα</i>	zwiększenie aktywności kinazy PDGFRα, zwiększona proliferacja	Ostra białaczka szpikowa z t(15;17) (FAB: AML M3)	diagnostyczne, dobre rokowanie, wskazanie do leczenia ATRA	Kariotypowanie FISH PCR/RT-PCR
t(14;18)(q32;q23)	aktywacja <i>BCL2</i>	zaburzenia apoptozy	Przewlekła białaczka eozynofilowa, Zespół hypererezynofilowy	diagnostyczne, wskazanie do leczenia imatinibem	FISH PCR/RT-PCR
del(17p)* del(9p)*	utrata: <i>TP53, P16</i>	(zwykle z dysfunkcją drugiej kopii genu) utrata funkcji genu supresorowego, nadmierna proliferacja komórek, zaburzenia apoptozy	Chłoniak grudy	diagnostyczne	Kariotypowanie FISH
(8;14)(q24;q32)	aktywacja <i>MYC</i>	zaburzenia translacji		pogarsza rokowanie, możliwa progresja do DLBCL	FISH
t(11;14)(q13;q32)	aktywacja <i>CCND1</i>	zaburzenia kontroli cyklu komórkowego, podwyższona aktywność proliferacyjna	Chłoniak Burkitta	diagnostyczne	Kariotypowanie FISH
t(4;14)(p16;q32)* t(14;16)(q32;q23)* t(14;20)(q32;q11)* del(17p)*	<i>FGFR3- MMSET</i> <i>C-MAF</i> <i>MAFB</i> utrata <i>TP53</i>	zwiększona ekspresja genów zaburzenia transkrypcji	Inne chłoniaki	czynnik złego rokowania	Kariotypowanie FISH
aberr. 17q11-21 *	amplifikacja <i>HER2/NEU</i>	błędne przekazywanie sygnałów w komórce, podwyższona aktywność mitogenna	Chłoniak z komórek płaszcz	diagnostyczne	Kariotypowanie FISH
			Szpiczak mnogi	czynnik rokowniczy: ryzyko standardowe	
			Szpiczak mnogi	czynnik złego rokowania, ważne przy wyborze leczenia	FISH
			Rak piersi	czynnik złego rokowania wskazanie do leczenia celowanego	FISH

* aberracja niewidoczna w kariotypie

W 1967 roku w kilku przypadkach chłoniaka Burkitt'a (*Burkitt's lymphoma*, BL) zaobserwowano zmianę strukturalną jednego z chromosomów jednoramiennych, która później została zdefiniowana jako translokacja pomiędzy chromosomami 8 i 14 z punktami pęknięć w regionach 8q24 (lokalizacja genu *MYC*) i 14q32 (*IGH*) [7,8]. W rezultacie translokacji t(8;14)(q24;q32) dochodzi do przeniesienia części kodującej genu *MYC* w region regulatorowy genu ciężkiego łańcucha immunoglobulin *IGH* lub wariantowo, w sąsiedztwo genów łańcuchów lekkich lambda *IGL* (22q11) lub kappa *IGK* (2p12) [9]. Z genu *MYC* przenoszone są zwykle dwa egzony końca 3', natomiast egzon zawierający informację o stabilności transkryptu (z końca 5'), pozostaje na chromosomie 8. Translokacja (8;14)(q24;q32) jest aberracją występującą w ponad 80% przypadków BL, a translokacje wariantowe: t(8;22)(q24;q11) lub t(2;8)(p12;q24) pojawiają się rzadko (odpowiednio w ok. 10% i 5% wszystkich przypadków BL). Gen *MYC* koduje białko jądrowe, pełniące rolę czynnika transkrypcyjnego, które stymuluje podziały komórkowe oraz bierze udział w procesach w replikacji, różnicowania i apoptozy. Nadprodukcja białka *MYC* prowadzi do nadmiernego wzrostu klonu komórek obciążonych aberracją. Translokacja t(8;14) nie jest specyficzna dla BL, z niską częstością notowana jest również w innych nowotworach, zwykle będąc sygnałem progresji/wzrostu agresywności [10].

Rearanżacje, prowadzące do przeniesienia części kodującej różnych onkogenów w pobliże silnych elementów regulatorowych, występują w wielu typach chłoniaków nieziarniczych, a ich efektem jest podwyższona ekspresja onkogenu i (nad)produkcja kodowanego przez nie białka. W agresywnych chłoniakach B-komórkowych aktywacja, prowadząca do ekspresji fizjologicznie nieaktywnego protoonkogenu, powoduje pojawienie się białka nieobecnego w prawidłowych limfocytach (np. cyklina D1 w chłoniaku z komórek płaszczka, *BCL2* w chłoniaku grudkowym, *BCL6* w chłoniaku rozlanym z dużych limfocytów B) [11]. Obecność określonej aberracji chromosomowej jest obecnie podstawą diagnozy w wielu typach białaczek i chłoniaków, zgodnie z obowiązującą klasyfikacją WHO (2008) [12].

Specyficzne translokacje chromosomowe zdefiniowano do tej pory w licznych nowotworach hematologicznych i w niewielu tylko rodzajach guzów litych. I tak, w mięsaku Ewinga wykryto swoistą aberrację chromosomową w postaci translokacji t(11;22)(q24;q12) z zaangażowaniem genów *EWS* (22q12) i *FLI1* (11q24) czy translokacja t(X;18)(p11.2;q11.2) w maziówczaku złośliwym (*synovial sarcoma*) [13,14]. W komórkach większości zarodkowych guzów jąder (*testicular germ cell tumor*), niezależnie od ich typu utkania histologicznego, obserwowana jest charakterystyczna aberracja strukturalna i(12p), będąca isochromosomem krótkiego ramienia chromosomu 12 [15,16]. Marker i(12p) jest isochromosomem rzeczywistym, a więc zawiera identyczny materiał genetyczny w obu ramionach, a jego powstanie powoduje, obok powielenia materiału krótkiego ramienia (p) jednej z kopii chromosomu 12, równoczesną utratę jego długiego ramienia (q). W guzach pozbawionych tego markera chromosomowego, zawsze obecne są zmiany substytutywne, niosące powielony materiał 12p [17,18]. Sugerowanym mechanizmem karcinogenezy jest tu amplifikacja materiału genetycznego w obszarze 12p11.2-12p12.1 [19].

Aberracje nie zrównoważone, powodujące zmianę liczby kopii określonych genów występują również w innych guzach litych i nowotworach układu krwiotwórczego. Do zmian nie zrównoważonych zaliczamy zaburzenia, powodujące utratę części materiału genetycznego (delecje), jak i powielenia genów bądź fragmentów chromosomów (amplifikacje). Jako przy-

kłady można wymienić odpowiednio: utratę fragmentu długiego ramienia chromosomu 5 (delecja interstycjalna) w Zespole 5q- (*myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)*) należącym do rozrostów hematologicznych [20] czy powielenie genu *N-MYC* w nerwiaku zarodkowym współczulnym (*neuroblastoma*) w grupie guzów litych [21].

Istotna część powtarzalnych aberracji kariotypowych, występujących w komórkach nowotworów, pełni rolę kryterium diagnostycznego czy wskaźnika rokowniczego (Tablica 7.2). Bywają one też ważnym indykatorem przebiegu klinicznego choroby bądź odpowiedzi na określone leczenie. Światowa Organizacja Zdrowia (*The World Health Organization*, WHO) wskazuje zmiany genetyczne jako jedną z najważniejszych cech, pozwalających na klasyfikację poszczególnych nowotworów, szczególnie białaczek i chłoniaków [12]. Obecność specyficznej aberracji kariotypowej: translokacji, inwersji czy insersji jest wyrazem wczesnej lub pierwotnej zmiany zaangażowanej w onkogenezę. Duża część tych zmian jest ściśle związana ze specyficznym typem nowotworu i ma kluczowe znaczenie diagnostyczne. Na przykład obecność translokacji $t(11;14)(q13;q32)$ czy rearanżacji genu *CCND1* jest pomocna w odróżnieniu chłoniaka z komórek płaszczka od innych przewlekłych chłoniaków nieziarniczych, takich jak chłoniak limfocytarny/przewlekła białaczka limfatyczna (SLL/CLL), chłoniak grudkowy (FL) czy chłoniak strefy brzeżnej (MZL). Równoległe użycie technik cytogenetyki klasycznej i molekularnej, towarzyszące badaniu techniką cytometrii przepływowej, przyczyniło się do znacznego poprawienia jakości rozpoznań w tej grupie chłoniaków. Potwierdzenie udziału genów *CCND2* i *CCND3* umożliwia właściwą diagnozę w rzadkich przypadkach MCL, przebiegających bez zaangażowania genu cykliny D1 [22].

Klasyfikacja nowotworów limfoproliferacyjnych stanowi najtrudniejsze wyzwanie współczesnej onkologii. Przykładowo, diagnostyka różnicowa w niektórych przypadkach chłoniaka Burkitta (BL) i chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (DLBCL) stanowi poważny problem, a właściwe rozpoznanie ma kluczowe znaczenie dla powodzenia leczenia, bowiem terapia w tych grupach chłoniaków różni się w sposób istotny [23]. Pacjenci z BL odpowiadają relatywnie słabo na leczenie standardowe dla DLBCL, zaś zastosowanie agresywnej, wysokodawkowej chemioterapii niemal zawsze prowadzi do wyleczenia, choć związane jest z dużym obciążeniem pacjenta.

Genetyczne zdefiniowanie choroby nowotworowej stało się w wielu przypadkach niezbędne w związku z rozwojem nowej kategorii leczenia: terapii celowanej [24]. Leczenie celowane można określić jako farmakologiczne oddziaływanie na cele cząsteczkowe, mające zasadniczą rolę w powstawaniu i rozwoju danego nowotworu. Detekcja obecności translokacji $t(9;22)$ z fuzją *BCR/ABL* jest warunkiem zdiagnozowania przewlekłej białaczki szpikowej, wdrożenia leczenia inhibitorami kinaz i monitorowania leczenia [25,26]. Natomiast ta sama aberracja, występując w innych nowotworach jako zmiana wtórna, wskazuje na niekorzystną prognozę, jak to się dzieje u ok. 10-30% pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) [27]. Inne istotne zmiany cytogenetyczne (np. utrata *TP53*, delecja 13q14) związane są z procesem progresji i występują w nowotworach różnych rodzajów, niejednokrotnie wpływając w sposób istotny na prognozę.

W idealnej sytuacji, wszystkie przypadki rozrostów hematologicznych, tak nowotworów złośliwych jak i stanów przednowotworowych, powinny być poddane wnikliwej analizie cytogenetycznej dla właściwego zdefiniowania diagnozy i określenia genetycznych czynników prognostycznych [28,29].

Bibliografia

1. Włodarska I. Znaczenie badań genetycznych i molekularnych w rozpoznawaniu i leczeniu nowotworów. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia kliniczna, Warszawa: Borgis, Wydawnictwo Medyczne; 2001, s. 202-228.
2. Siedlecki JA, Limon J. W: Bal J. (red.) Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej. Warszawa: PWN; 2006.
3. Mitelman F. Database of Chromosome Aberrations in Cancer, The Cancer Genome Anatomy Project <http://cgap.nih.gov/chromosomes/Mitelman>. Accessed July 14, 2010.
4. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 1960;132: 1497.
5. Rowley JD. The critical role of chromosome translocations in human leukemias. *Annu Rev Genet* 1998;32:495-519.
6. Heisterkamp N, Groffen J. Molecular insights into the Philadelphia translocation. *Hematol Pathol*. 1991; 5 (1) : 1-10.
7. Zech, L, Haglund, U, Nilsson, K. i wsp.. Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. *Int. J. Cancer* 1976;17: 47-56.
8. Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000 ; 18 (21) : 3707-3721.
9. Lenoir GM, Preud'homme, JL, Bernheim A i wsp. Correlation between immunoglobulin light chain expression and variant translocation in Burkitt's lymphoma. *Nature* 1982; 298: 474-476.
10. Boerma EG, Siebert R, Kluin PM i wsp. Translocations involving 8q24 in Burkitt lymphoma and other malignant lymphomas:a historical review of cytogenetics in the light of today's knowledge. *Leukemia* 2009, 23:225-234.
11. Macintyre E, Willerford D, Morris SW. 2000. Non-Hodgkin's lymphoma: molecular features of B cell lymphoma. *Hematology*. <http://www.asheducationbook.org>: 180-204.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i wsp. (Eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
13. Mandahl N, Mertens F, Mitelman F. Genetic changes in bone and soft tissue tumors. *Acta Orthop Scand* 1999; 70: 30-40.
14. Limon J, Dal Cin P, Sandberg AA. Translocations involving the X chromosome in solid tumors: Presentation of two sarcomas with t(X;18)(q13;p11). *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 23: 87-91.
15. Atkin NB, Baker, MC. i(12p). Specific chromosomal marker in seminoma and malignant teratoma of the testis? *Cancer Genet. Cytogenet*. 1983;10:199-204.
16. Castedo SM, de Jong, Oosterhuis W, i wsp. Chromosomal changes in human primary testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res*. 1989, 49, 5696-5701.
17. Pienkowska-Grela B, Grygalewicz B, Bregula U. Overrepresentation of the short arm of chromosome 12 in seminoma and nonseminoma groups of testicular germ cell tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002;134(2):102-8.
18. Grygalewicz B, Pieńkowska-Grela B, Woroniecka R. Cryptic rearrangements of chromosome 12 in testicular germ cell tumors with or without the specific i(12p) marker. *J. Appl. Genet*, 2000, 41(2), pp123-131.
19. Mostert, MC, Verkerk, AJ. Identification of the critical region of 12p overrepresentation in TGCT of adolescent and adults. *Oncogene*. 1998,16,2617-2627.
20. Boultonwood J, Lewis S, Wainscoat JS. The 5q- syndrome. *Blood* 1994, 99:4638-4641.
21. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M i wsp. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science* 1984; 224: 1121-4.
22. Włodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V i wsp. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14) – negative mantle cell lymphomas. *Blood*, 2008; 111(12):5683-5690.

23. Bellan C., Lazzi S., De Falco G., Rogena E. A., Leoncini L. Burkitt lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma: a practical approach. *Hematological Oncology*, 2010, 28: 53-56.
24. Jędrzejczak WW. Co nowego w diagnostyce i terapii w hematologii i onkologii hematologicznej? *Przew Lek* 2009; 1: 118-125.
25. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, i wsp.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 108:1809-1820, 2006.
26. Recommendations from the European LeukemiaNet for the Management of chronic myeloid leukemia (CML). Update 2010. http://www.eutos.org/content/home/news/download_material/e1023/infoboxContent1024/PocketCard_2010_final.pdf
27. Heerema NA, Harbott J, Galimberti S, i wsp.: Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome. *Leukemia* 18 (4): 693-702, 2004.
28. Gałązka K, Mioduszevska O, Maryniak R i wsp. Podstawowe zasady i organizacja diagnostyki patologicznej chłoniaków. *Polish J Pathol*, 2007, 58(3):1-14.
29. Prejzner W, Sacha T, Salamanczuk Z i wsp. Standard postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z przewlekłą białaczką szpikową w Polsce w roku 2007. *Acta Hematologica Polonica* 2007,30:107-122.

VIII. Diagnostyka obrazowa chorób nowotworowych

Urszula GRZESIAKOWSKA

Wszystkie metody obrazowania, używane w medycynie znalazły zastosowanie w diagnostyce onkologicznej. W ostatnich latach nastąpił znaczny rozwój metod obrazowania z zastosowaniem bardzo różnych technik co znacznie zwiększyło możliwości diagnostyczne ale równocześnie skomplikowało zastosowanie tych metod w codziennej praktyce klinicznej.

Metody obrazowania opierają się na różnych technikach fizycznych

W obrazowaniu stosuje się promienie X, oceniając ich stopień pochłaniania przez różne tkanki. Ta technika jest stosowana w klasycznej diagnostyce rentgenowskiej (zdjęcie klatki piersiowej, zdjęcia kostne, mammografia i urografia) oraz w badaniach tomografii komputerowej.

Jest to najbardziej uniwersalna metoda obrazowania, szeroko stosowana w onkologii. Należy jednak pamiętać, że wiąże się ona z narażeniem pacjenta na szkodliwe dla zdrowia promieniowanie jonizujące. W dniu dzisiejszym przy szerokim stosowaniu wielorzędowej tomografii komputerowej dawka, jaką otrzymuje pacjent podczas badania znacznie przekracza dawki w badaniach klasycznych rentgenowskich i zaczyna to stanowić nowy problem w diagnostyce.

Drugie zjawisko fizyczne, stosowane w obrazowaniu to fale ultradźwiękowe w badaniach ultrasonograficznych. Ten temat zostanie dokładniej omówiony w osobnym rozdziale.

Badanie tomografii rezonansu magnetycznego wykorzystuje stałe pole magnetyczne oraz fale radiowe. Ta metoda znajduje szerokie zastosowanie w diagnostyce ośrodkowego układu nerwowego (mózg, rdzeń kręgowy), gdzie jest metodą z wyboru a także w diagnostyce stawów, tkanek miękkich kończyn oraz niektórych patologii miednicy i klatki piersiowej. Jest uznaną metodą w diagnostyce nowotworów ginekologicznych i prostaty.

W ostatnich latach nastąpił rozwój metod hybrydowych, łączących obrazowanie tkanek i narządów z oceną ich funkcji. Przykładem takiej metody jest PET-CT, łączący badanie czynnościowe metabolizmu tkanek z użyciem radiofarmaceutyków z obrazowaniem tych tkanek

za pomocą tomografii komputerowej. W opracowaniu są metody łączenia badania PET z tomografią rezonansu magnetycznego.

Wydaje się, że wprowadzenie metod czynnościowych może znacznie poprawić diagnostykę onkologiczną.

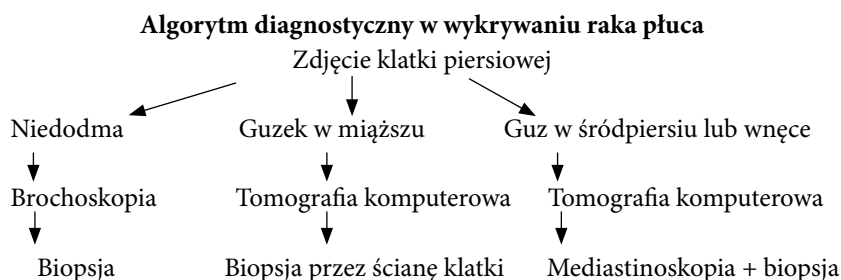
Badania obrazowe w onkologii mają za zadanie:

- wykryć zmianę,
- rozpoznać chorobę,
- ocenić stopień zaawansowania choroby nowotworowej,
- monitorować przebieg i oceniać skuteczność leczenia.

Wykrywanie zmian

Rozwój technik obrazowania, wzrost ich precyzji poprzez lepszą jakość obrazu, stosowania coraz cieńszych warstw w badaniach tomografii komputerowej znacznie poprawił wykrywanie zmian. Przy użyciu nowoczesnych metod można wykryć ogniska choroby o średnicy mniejszej niż 5 mm. Trzeba jednak pamiętać, że duże zróżnicowanie tych metod, ich ograniczenia wymagają starannego doboru metody w zależności od regionu badania oraz rodzaju patologii, jakiej poszukujemy.

Dla właściwego doboru metod opracowano algorytmy diagnostyczne, które mają skrócić i poprawić tę diagnostykę. Przykładem tego jest algorytm dla wykrywania raka płuca, wykrywania mięsaków kości i wiele innych.



Stosowanie tych algorytmów w codziennej praktyce klinicznej skraca czas diagnostyki i obniża koszty tej diagnostyki.

Jedno z badań obrazowych – mammografia – znalazło powszechne zastosowanie w badaniach przesiewowych. Są to badania, stosowane masowo w wybranej grupie populacji, mające za zadanie wykrycie choroby nowotworowej w jej stadium przedklinicznym, a więc w okresie przed pojawieniem się objawów. Ich założeniem jest poprawa wyników leczenia w nowotworach, które występują często przez co stanowią problem społeczny i ekonomiczny. Do tych nowotworów należy niewątpliwie rak piersi. Masowe wprowadzenie badań przesiewowych mammograficznych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym spowodowało wcześniejsze wykrycie znacznej liczby tych nowotworów we wczesnym stadium choroby i w efekcie zwiększyło odsetek wyleczeń i wydłużyło całkowity czas przeżycia tych chorych.

Niestety nie znaleziono skutecznej metody obrazowania, która spełniałaby wszystkie warunki i nadawała się do badań przesiewowych w innych nowotworach.

Rozpoznawanie choroby

W onkologii rozpoznanie choroby opiera się zawsze na badaniu mikroskopowym podejrzanej zmiany. Tak więc diagnostyka obrazowa może jedynie sugerować chorobę nowotworową oraz wskazać miejsce do pobrania materiału do badania mikroskopowego.

W niektórych nowotworach łagodnych np. kości (naczyniak, włóknisty ubytek korowy) badanie obrazowe wraz z obrazem klinicznym jest wystarczające do postawienia rozpoznania i nie wymaga potwierdzenia badaniem mikroskopowym.

Przy podejrzeniu nowotworu złośliwego w każdej lokalizacji konieczne jest rozpoznanie mikroskopowe.

Ocena stopnia zaawansowania choroby nowotworowej

Jest to największe i najbardziej pracochłonne zadanie badań obrazowych w onkologii. Na podstawie badania klinicznego i badań obrazowych lekarz onkolog ocenia stopień zaawansowania choroby nowotworowej i wybiera odpowiednią metodę leczenia. Ocenę stopnia zaawansowania przeprowadza się według klasyfikacji TNM – jest to TNM kliniczne.

W ocenie tej trzeba zawsze pamiętać o ograniczeniach badań obrazowych.

W badaniach tych w większości przypadków daje się dokładnie zmierzyć wielkość guza pierwotnego ale już takie objawy jak naciekanie struktur otaczających ocenia się w przybliżeniu. Pomimo ścisłego przylegania guza do różnych tkanek ich naciekanie nie zawsze jest dobrze widoczne. Dotyczy to przede wszystkim tkanek miękkich, narządów mięsistych oraz naczyń. Najłatwiej jest rozpoznać naciekanie i niszczenie struktur kostnych, przede wszystkim w badaniu tomografii komputerowej.

Ocena zajęcia przerzutami węzłów chłonnych jest również obarczona dużym błędem, gdyż w większości badań podstawowym kryterium jest wielkość węzła.

Znacznym postęпом w tej ocenie jest wprowadzenie badania PET. Jednak i w tej metodzie są ograniczenia. Podwyższony metabolizm w węźle może być wynikiem innych zmian niż nowotworowe, np. zmian zapalnych przerzutów odległych poszukuje się różnymi metodami, w zależności od ich lokalizacji. Najbardziej kompleksową metodą i w tym przypadku jest PET – CT.

Dla oceny stopnia zaawansowania różnych nowotworów stosuje się różne algorytmy diagnostyczne, które uwzględniają biologię danego nowotworu, jego sposób szerzenia się oraz najczęstszą lokalizację przerzutów. Przykładem takiego algorytmu jest algorytm dla oceny stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca.

Algorytm oceny stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca

- zdjęcie klatki piersiowej PA i boczne,
- badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z kontrastem iv.,
- badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej (wątroba, nadnercza) z kontrastem iv.,
- badanie tomografii komputerowej mózgu z kontrastem iv.,
- scyntygrafia kości,
- zdjęcie radiologiczne kości (przy objawach klinicznych).

Algorytmy te są publikowane w piśmiennictwie onkologicznym oraz są stosowane zarówno w codziennej praktyce klinicznej, jak i badaniach klinicznych. Wraz z rozwojem badań obrazowych zmieniają się również obowiązujące algorytmy stopniowania.

Monitorowanie przebiegu i ocena skuteczności leczenia

W monitorowaniu przebiegu i leczenia zwykle korzystamy z tych samych metod i tych samych algorytmów, jakie są stosowane w ocenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej.

Dla dokładnej oceny odpowiedzi na leczenie obecnie jest stosowany system RECIST.

System ten został opracowany dla oceny i pomiaru zmian na konwencjonalnym zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej oraz w badaniu tomografii komputerowej w ocenie odpowiedzi na leczenie guzów litych. System jest bardzo przejrzysty, łatwy do zastosowania i na podstawie sumy najdłuższych wymiarów wybranych zmian w badaniach obrazowych pozwala łatwo ocenić odpowiedź na leczenie, dzięki czemu znajduje zastosowanie nie tylko w wielośrodkowych badaniach klinicznych ale także w codziennej praktyce onkologicznej.

Wszystko to, co przedstawiono powyżej dowodzi, że badania obrazowe są niezbędne w codziennej praktyce onkologicznej na każdym etapie rozpoznawania i leczenia choroby. Oznacza to konieczność ścisłej współpracy radiologa i onkologa.

Radiolog musi rozumieć pytania onkologa, udzielić możliwie precyzyjnych odpowiedzi. Onkolog powinien zawsze zdawać sobie sprawę ze wszystkich ograniczeń, jakimi obarczone są badania obrazowe. Powinien pamiętać, że badania obrazowe są tylko częścią informacji a wszelkie decyzje zawsze podejmuje klinicysta.

Bibliografia

1. Cadamartiri, F, Luccichenti, G, Maffei, E [et all.] : Imaging for oncologic staging and follow-up: review of current methods and novel approaches. *Acta Biomed*, 2008, 79, str. 85-91.
2. Chong, V: The skull base in oncologic imaging. *Cancer Imaging*, 2004,4, str. 5-6.
3. Curran, S,D, Muelner, A, Schwartz, L,H: Imagigng response assessment in oncology. *Cancer Imaging*, 2006, 31 str. 126-130.
4. Eisenhauer, F,A, Therasse, P, Bogaertes, J {et all.}: New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45, str. 228-247.
5. Ass, L: Imaging and cancer: a review. *Molecular Oncology*, 2008, 2, str. 115-152.
6. Feme, C, Vanel, d, Ribrag, V {et all}: Role of imaging to choose treatment. *Cancer Imaging*, 2005, 5, str. 113-119.
7. Golder ,W,A: Lymph node diagnosis in oncologic imaging: a dilemma still waiting to be solved. *Onkologie*, 2004, 27, str. 194-199.
8. Hoeffel, C, Mule, S, Romaniuk, B [et all.]: Advances in radiological imaging of gastrointestinal tumors. *Crit Rev Oncol Haematol*, 2009, 69, str. 153-167.
9. Hopper, K, D, Singapuri, K, Finkel, A: Body CT and oncologic imaging. *Radiology*, 2000, 215, str. 27-40.
10. Morana, G, Cugini, C, Mucelli, R, P: Small liver lesions in oncologic patients: characterisation with CT, MRI and transt-enhanced US. *Cancer Imaging*, 2008, 4, str. 132-135.
11. Poeppel, T, D, Krause, B, J, Heusner, T, A [et all.] PET-CT for staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol*, 2009, 70, str. 382-392.

IX. Badania USG w diagnostyce i monitorowaniu leczenia

Ewa GORCZYCA- WIŚNIEWSKA

Ultrasonografia ze względu na dostępność, niski koszt, nieinwazyjność jest ważną metodą obrazową mającą szerokie zastosowanie na różnym etapie od rozpoznania do leczenia choroby nowotworowej jako:

- 1/ badanie pierwszego kontaktu wykrywające zmiany podejrzane o złośliwy charakter,
- 2/ wygodne narzędzie do wykonania biopsji celowanej w celu pobrania materiału do badań cytologicznych lub histopatologicznych,
- 3/ jedna z metod obrazowych przy ustalaniu stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej,
- 4/ metoda śródoperacyjna dla ostatecznej oceny resekcyjności guza, możliwości zastosowania chirurgicznego leczenia oszczędzającego narząd,
- 5/ łatwa w wykonaniu, nieinwazyjna, wczesna metoda oceny skuteczności leczenia onkologicznego np. chemio- i radioterapii,
- 6/ narzędzie do diagnostyki powikłań związanych z terapią,
- 7/ technika obrazowa bez lub ze środkami kontrastującymi w nowoczesnej terapii molekularnej, genowej oraz termoablacji.

Poniżej wyszczególniono elementy obrazu USG różnych narządów, które powinny wzbudzić niepokój onkologiczny i uruchomić dalszą diagnostykę:

- powiększenie narządu lub jego części,
- zmiany ogniskowe o zmienionej echogeniczności w stosunku do otaczających tkanek,
- brak ograniczenia torebki lub pseudotorebki guza,
- niejednorodność echostruktury zmiany ogniskowej z obszarami zwiększonej komórkowości, martwicy zwapnieniami,
- nieprawidłowe, najczęściej zwiększone unaczynienie patologiczne (neoangiogeneza),
- po podaniu środka kontrastującego krzywa wzmocnienia typowo z szybkim wysyceniem wypłukiwaniem (obrazy identyczne jak w badaniach czynnościowych TK),

- powiększone węzły chłonne o zmienionym kształcie (kuliste) i echostrukturze (bez widocznej wnęki) z patologicznym unaczynieniem, tworzące pakiety, z możliwością naciekania torebki i powstawaniem zmian martwicznych,
- obecność wolnego płynu w jamie opłucnej, otrzewnej,
- zaburzenia perystaltyki jelit,
- zakrzepica żylna w układzie wrotnym, żyłach nerkowych i VCI, żyłach kończyn [1,2].

Trudno sobie dzisiaj wyobrazić diagnostykę szyi bez badań USG. Najczęstszym powodem wykonania diagnostyki ultrasonograficznej są powiększone węzły chłonne szyi i choroby tarczycy.

Nierzadko badanie USG jest wystarczającym badaniem obrazowym pozwalającym na wstępne rozpoznanie guza tarczycy, ślinianki, adenopatii szyjnej. Najprostszy schemat diagnostyczny stosowany w patologii szyi to: ocena kliniczna – badanie USG – biopsja pod kontrolą USG – wybór metody leczenia poprzedzony w razie potrzeby badaniem TK lub MR.

Badanie USG jest najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym narządów jamy brzusznej. Jest idealną metodą do oceny narządów mięsistych i zmian węzłowych. Ocena żołądka i jelit w badaniu przezskórnym USG wymaga nowoczesnego sprzętu, dużego doświadczenia lekarza wykonującego badanie oraz szczególnie korzystnych warunków (szczupły chory, dobrze przygotowany do badania), dlatego jej skuteczność diagnostyczna jest niezadawalająca a wykrywane nowotwory z reguły w stadium rozsianej choroby nowotworowej. Połączenia badania endoskopowego z badaniem USG, tzw. endosonografia EUS z możliwością wykonania biopsji celowanej radykalnie zmienia wczesną diagnostykę nie tylko nowotworów żołądka, jelit ale także trzustki i dróg żółciowych.

Podobnie ocena USG gruczołu krokowego w badaniu przezodbytniczym TRUS weszła na stałe do profilaktyki raka gruczołu krokowego a badania ginekologiczne przezpochwowe TV do schematu wczesnego wykrywania nowotworów jajnika i macicy [3].

Endoskopowe badania USG (ginekologiczne, urologiczne, doodbytnicze) poza monitorowaniem biopsji odgrywają także istotną rolę przy ocenie resekcyjności guza i wyborze najlepszej metody leczenia.

Posługiwanie się ultrasonografią w czasie wykonywania biopsji pozwala na bardzo precyzyjne pobranie materiału do badania mikroskopowego i uniknięcie biopsji niediagnostycznych z powodu nakłucia obszaru martwicy, zwłóknienia czy przekłucia naczynia krwionośnego.

Badanie USG nierzadko wpływa na ocenę stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu dzięki wykryciu zmian bardzo wczesnych i małych. Dobrym przykładem są zmiany pozawęzłowe w śledzionie czy wątrobie w chłoniakach nieziarniczych, narządzie rodnym, jądrach, tarczycy oraz zmiany poniżej 5 mm średnicy w węzłach chłonnych powierzchownych oraz śródpiersia i jamy brzusznej dostępnych w badaniach endoskopowych (przezprzełykowym, EUS żołądka, jelit, odbytnicy)[4].

Badanie USG nie znalazło do dzisiaj sformalizowanej pozycji jaką odgrywa TK przy ocenie skuteczności leczenia onkologicznego RECIST opartej na pomiarach wielkości zmian nowotworowych ale prowadzone badania z zastosowaniem nowoczesnych technik i kontrastów ultradźwiękowych dowodzą, że w badaniu USG różnice w unaczynieniu i echostrukturze zmiany ogniskowej uchwytne są znacznie wcześniej niż widoczna w TK zmiana wielkości [5,6].

Bibliografia

1. Maruyama H., Yoshikawa M., Yokosuka O.; Current role of ultrasound for the management of hepatocellular carcinoma; *World J Gastroenterol.* 2008 March 21; 14(11): 1710–1719.
2. Marco Picardi Mm, Cancia R., De Renzo A;; Estimation of bulky lymph nodes by power Doppler ultrasound scanning in patients with Hodgkin's lymphoma: a prospective study; *Haematologica/the hematology journal* | 2006; 91(7).
3. van Nagell JR Jr, DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, McDonald JM, Pavlik EJ, Kryscio RJ.; Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer.* 2007 May 1;109(9):1887-96.
4. Picardi M, Soricelli A, Pane F, Zeppa P, Nicolai E, De Laurentiis M, Grimaldi F, Rotoli B.; Contrast-enhanced harmonic compound US of the spleen to increase staging accuracy in patients with Hodgkin lymphoma: a prospective study. *Radiology.* 2009 May; 251(2):574-82.
5. Lassau N, Chami L, Benatsou B, Peronneau P, Roche A.: Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion: a new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment. *Eur Radiol.* 2007 Dec;17 Suppl 6:F89-98.
6. De Giorgi U, Aliberti C, Benea G, Conti M, Marangolo M.; Effect of angiosonography to monitor response during imatinib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2005 Sep 1;11(17):6171-6.

X. Znaczenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w diagnostyce schorzeń onkologicznych

Leszek KRÓLICKI, Jolanta KUNIKOWSKA, Małgorzata KOBYLECKA,
Joanna MĄCZEWSKA, Katarzyna FRONCZEWSKA.

Zakład Medycyny Nuklearnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Badania z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) stanowią obecnie podstawowe narzędzie w diagnostyce szeregu schorzeń onkologicznych. Metoda ta wyróżnia się dwiema szczególnymi właściwościami:

1. Dzięki korekcji zjawiska pochłaniania i rozproszenia jakość uzyskiwanych obrazów scyntygraficznych jest znacznie lepsza niż z zastosowaniem klasycznych metod radioizotopowych. Obecnie rozdzielczość uzyskiwanych obrazów sięga kilku milimetrów.
2. W metodzie PET stosowane są radioizotopy pozwalające na znakowanie szeregu związków chemicznych biorących bezpośredni udział w określonych przemianach metabolicznych. Pozwala to na ich śledzenie bezpośrednio u chorego *in vivo*.

Technika PET umożliwia ocenę różnych fenotypów nowotworowych, dzięki czemu czułość i swoistość tej metody jest większa niż klasycznych technik diagnostycznych.

Jednym z podstawowych fenotypów charakterystycznych dla wielu schorzeń nowotworowych jest odmienny przebieg procesów metabolicznych dla glukozy. W komórkach nowotworowych obserwuje się aktywację mechanizmu transportowego dla glukozy typu Glut-1 oraz beztlenowy przebieg przemian metabolicznych tego związku chemicznego. Zjawisko to zostało odkryte przez Warburga w 1924 roku. Beztlenowy cykl przemian metabolicznych dla glukozy jest mało wydajny: z jednej cząsteczki glukozy powstają tylko dwie cząsteczki ATP. Stąd też zapotrzebowanie komórek nowotworowych na glukozę jest wielokrotnie większe. Cykl metaboliczny dla glukozy możliwy jest do oceny dzięki zastosowaniu jej analogu 18F-deoxyglukozy (18FDG). Analog ten jest transportowany przez te same mechanizmy transportujące, następnie ulega fosforylacji w pierwszej reakcji cyklu Krebsa (w wyniku reakcji z hexokinazą). Produkt

tej reakcji (18F-fosforo deoxy glukoza) nie ulega jednak dalszym przemianom i gromadzi się w komórce. Tak więc rejestrowana radioaktywność jest odzwierciedleniem stopnia metabolizmu dla glukozy. 18FDG nie jest jednak swoistym znacznikiem tylko procesów nowotworowych. Podobny mechanizm obserwuje się w komórkach procesu zapalnego.

Zastosowanie 18FDG wymaga szczególnego przygotowania chorego, celem ograniczenia liczby badań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych.

1. Przede wszystkim badanie po podaniu 18FDG można wykonać u chorych, u których stężenie glukozy we krwi nie przekracza 150 mg/% (według obecnych zaleceń nawet < 120 mg%). Większe stężenie glukozy we krwi, na drodze mechanizmu kompetycyjnego, zmniejsza gromadzenie 18FDG w obrębie zmian chorobowych. Z tego powodu chory co najmniej 6 godzin przed badaniem nie powinien spożywać pokarmów. Chorzy na cukrzycę muszą być odpowiednio przygotowani przez lekarza kierującego.
2. Ponieważ tkanka mięśniowa również zużywa przede wszystkim glukozę, badany nie powinien wykonywać intensywnych ćwiczeń fizycznych przynajmniej 1-2 dni przed badaniem.
3. Badanie powinno być wykonane przed lub dopiero 6-8 tygodni po innych badaniach inwazyjnych (bronchoskopiach, biopsjach, endoskopiach) oraz po radioterapii, ze względu na odczyny zapalne. W innym przypadku istnieje ryzyko uzyskania wyniku fałszywie dodatniego.
4. U chorych po chemioterapii badanie powinno być wykonane dopiero 1-3 miesiące później. Leki z tej grupy mogą przejściowo znacznie zmniejszyć gromadzenie 18FDG w obrębie zmian nowotworowych. Zbyt wczesne wykonanie badania wiąże się z dużym ryzykiem uzyskania wyniku fałszywie ujemnego. Zasada ta dotyczy badań, których celem jest określenie ostatecznej skuteczności leczenia. Badania PET są coraz częściej wykonywane również w celu ustalenia, czy wybrany schemat chemioterapii może okazać się skuteczny. W tym wskazaniu kontrolne badanie PET należy wykonać bezpośrednio przed drugim lub trzecim kursem leczenia. O przewidywanej skuteczności wybranego schematu chemioterapii świadczy znaczące zmniejszenie wychwytu 18FDG w zmianach nowotworowych w porównaniu do badania wyjściowego.

Badanie wykonuje się 1 godzinę po podaniu z reguły 10 mCi 18FDG. W tym czasie chory powinien pozostawać w spoczynku. Konieczne jest odpowiednie nawodnienie, tak aby nie związany radiofarmaceutyk uległ wydaleniu.

Do nowotworów wykazujących opisany fenotyp należy większość raków okolicy głowy i szyi, czerniaki, chłoniaki, raki płuc, jelita grubego, mięsaki, raki trzustki, jajników, niskozróżnicowane glejaki. Należy również wymienić nasieniaki, raki endometrium, żołądka i dróg żółciowych. Nie wszystkie nowotwory wykazują jednak zjawisko Warburga. Czułość badania 18FDG-PET w przypadku raka prostaty, guzów neuroendokrynnych (NET), czy raka pierwotnego wątroby jest na tyle mała (rzędu 30-50%), że metoda ta nie jest polecana. Jak zaznaczono, zwiększone gromadzenie 18FDG może występować również w zmianach łagodnych (głównie ogniskach zapalnych). Charakteryzuje się ono jednak odmienną dynamiką: wykazano, że gromadzenie 18FDG w guzach nowotworowych ulega w czasie dalszemu wzrostowi, natomiast w zmianach łagodnych ma tendencję do spadku. Stąd też, w wybranych przypadkach, badanie PET może być wykonywane dwukrotnie – po 1 godzinie oraz po 2-3 godzinach. Uważa się, że protokół ten pozwala na uzyskanie lepszej swoistości.

Kolejnym procesem biologicznym możliwym do oceny w badaniu PET jest ocena potencjału proliferacyjnego guza. W tym celu wykorzystuje się znakowaną ¹¹C lub ¹⁸F tymidynę

(FLT). Tymidyna jest transportowana do komórek, a następnie ulega procesowi fosforylacji w wyniku reakcji z kinazą tymidynową typu 1 (TK 1) i jest wykorzystywana do syntezy DNA. Mimo iż tylko część znakowanej tymidyny zostaje wbudowana do DNA, to jednak gromadzenie tego znacznika jest proporcjonalne do innych wskaźników proliferacji (np. do wartości Ki-67). Gromadzenie tymidyny jest proporcjonalne do aktywności TK 1 i frakcji komórek w fazie S.

Badania PET pozwalają na ocenę stopnia niedotlenienia guza nowotworowego (stopnia hipoxii). Stan niedotlenienia zmniejsza wrażliwość guza nowotworowego na radioterapię i niektóre chemioterapeutyki. Ma też znaczenie prognostyczne. Znacznikiem wykazującym zdolność do gromadzenia się w tkankach niedokrwienych jest fluoromisonidazol. Szereg obserwacji wskazuje, że badanie PET z zastosowaniem tego znacznika będzie coraz szerzej stosowane – zwłaszcza w planowaniu radioterapii.

Coraz większe zainteresowanie budzi zastosowanie znaczników obrazujących procesy metaboliczne choline. Wiąże się to z wynikami badań MRS wskazującymi, że szereg nowotworów wykazuje zwiększone stężenie tej substancji (rak prostaty, rak wątrobowo-komórkowy, nowotwory układu nerwowego). Cholina jest składnikiem fosfatydylocholine budującej fosfolipidy błon komórkowych. Zwiększone gromadzenie analogów choline wskazuje więc na zwiększony potencjał proliferacyjny guza nowotworowego.

Jednym z fenotypów nowotworowych jest również zwiększona ekspresja niektórych układów receptorowych. Typowym przykładem są guzy neuroendokrynne (NET) charakteryzujące się zwiększoną ekspresją receptorów somatostatynowych. Ocena tego układu receptorowego możliwa jest z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-TOC). Badania PET-CT wykazują większą czułość i swoistość niż badania z zastosowaniem konwencjonalnych technik diagnostycznych, szczególnie w rozpoznawaniu ognisk przerzutowych. Czułość badania z zastosowaniem pochodnych somatostatyny wynosi 82%, z zastosowaniem ^{18}F FDG – 66%, Natomiast czułość obu badań – 92%.

Powyżej przedstawiono tylko kilka przykładów radiofarmaceutyków stosowanych obecnie w badaniach PET. Dalszy rozwój tej metody opiera się przede wszystkim na wprowadzaniu nowych znaczników obrazujących różne zaburzenia procesów metabolicznych w komórkach nowotworowych.

Rak płuca

Badanie PET odgrywa obecnie istotną rolę we wstępnej ocenie stopnia zaawansowania (*staging*) raka niedrobnokomórkowego: pozwala ono na rozpoznanie zmian przerzutowych do węzłów chłonnych i przerzutów odległych. Informacje te są podstawą wyboru sposobu leczenia. PET uwidacznia również ognisko pierwotne. Jest ono jednak oceniane na podstawie przede wszystkim CT po podaniu kontrastu, ze względu na lepszą rozdzielczość tej metody oraz możliwość uwidocznienia szczegółów anatomicznych koniecznych do planowania leczenia operacyjnego. Czułość i swoistość PET w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia wynosi odpowiednio 83% i 92%, natomiast CT 52% i 78% [1]. Ponieważ stosowane techniki obrazowania nie pozwalają na jednoznaczne wykluczenie ognisk przerzutowych do węzłów chłonnych śródpiersia, w przypadku wyniku ujemnego wskazana jest mediastinoskopia. Badanie PET wykazuje również większą czułość i swoistość w ocenie przerzutów odległych (do układu kostnego, nadnerczy, węzłów chłonnych poza śródpiersiem) w porównaniu do badania CT. U 24% chorych PET uwidacznia ogniska przerzu-

towe niewidoczne w innych klasycznych badaniach obrazowych [2]. Badanie PET jest stosowane również w ocenie prognozy i kontroli leczenia. Odpowiedź na leczenie chemio-radioterapeutyczne wiąże się z wyraźnym spadkiem gromadzenia znacznika w obrębie uprzednich ognisk zwiększonego gromadzenia 18FDG. PET pozwala na znacznie wcześniejsze niż CT rozpoznanie wznowy po zakończonym leczeniu operacyjnym, radio- i chemioterapii.

Badanie jest stosowane również w ocenie charakteru pojedynczego guza płuca (SPN). Około 50% pojedynczych guzów ma charakter złośliwy. Gromadzenie 18FDG w obrębie guza wskazuje na możliwość procesu rozrostowego. Badanie w tym zastosowaniu wykazuje czułość rzędu ponad 90%. Swoistość badania jest jednak mała – około 50%. Również guzy o charakterze zapalnym (ziarniniaki, gruźliczak, sarkoidoza) wykazują gromadzenie znacznika. Należy pamiętać, że rak oskrzelikowo-pęcherzykowy może wykazywać niskie gromadzenie 18FDG. Guzy nie wykazujące gromadzenia znacznika mogą być dalej kontrolowane, guzy wykazujące gromadzenie 18FDG wymagają zastosowania inwazyjnych metod diagnostycznych.

Rak jelita grubego

Ponieważ klasyczne metody diagnostyczne są wystarczająco czułe, PET nie jest badaniem stosowanym w diagnostyce wstępnej raka jelita grubego. Odgrywa natomiast podstawowe znaczenie w ocenie zajęcia okolicznych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych (przede wszystkim do wątroby). W chwili kwalifikacji do leczenia operacyjnego ogniska przerzutowe do wątroby występują aż u 10-25% chorych. Czułość i swoistość dla PET wynosi odpowiednio 88% i 100%, natomiast dla CT 38% i 97% [3].

PET stosowany jest również w diagnostyce miejscowej wznowy procesu nowotworowego. W tym zastosowaniu badanie to jest szczególnie przydatne: pozwala na różnicowanie między zmianami pooperacyjnymi a wznową. Wznowa procesu nowotworowego występuje u około 25% chorych, u 20% ma charakter miejscowy i może być skutecznie leczona operacyjnie. Wynik badania PET zmienia decyzje terapeutyczne u około 18-43% w tej grupie chorych.

Czerniak

U chorych na czerniaka PET jest stosowany w ocenie zmian przerzutowych. Znaczenie metody zależy jednak od stopnia zaawansowania choroby. W stadium I, ze względu na długi spodziewany czas przeżycia, rola badania jest ograniczona, jego wynik nie odgrywa istotnego znaczenia w postępowaniu klinicznym. Podobnie w stadium IV – gdy spodziewany czas przeżycia jest krótki. W stadium II główne znaczenie ma badanie węzła wartowniczego. Rozdzielczość PET jest zbyt mała, aby zastąpić tę procedurę. Natomiast w stadium III ocena występowania odległych zmian przerzutowych odgrywa istotne znaczenie w wyborze sposobu leczenia. W grupie tej PET jest badaniem z wyboru.

Chłoniaki

PET jest szczególnie użyteczną metodą w diagnostyce chłoniaków. Wynika to z dwóch czynników: prawie wszystkie typy chłoniaków wykazują zwiększone gromadzenie 18FDG, ważnym czynnikiem decydującym o stopniu zaawansowania jest lokalizacja ognisk chorobowych, stąd też badanie całego ciała jest krytyczne dla oceny klinicznej. PET jest stosowany zarówno w diagnostyce wstępnej, jak i ocenie stopnia zaawansowania (*staging*), ocenie stopnia zaawansowania po leczeniu (*re-staging*),

odpowiedzi na leczenie. W interpretacji wyniku badania należy uwzględnić typ chłoniaka. Choroba Hodgkina, rozlany chłoniak wielkokomórkowy (DLBCL), chłoniak grudkowy i chłoniak z komórek płaszczki wykazują znacznie zwiększone gromadzenie 18FDG. Chłoniak z obwodowych komórek T i chłoniak strefy brzeżnej wykazują z kolei umiarkowane gromadzenie 18FDG. Badanie PET w porównaniu do CT jest szczególnie użyteczne w ocenie zmian pozawęzłowych i ognisk w śledzionie. Ponieważ stopień gromadzenia 18FDG koreluje z typem histologicznym chłoniaka, wynik badania ma znaczenie prognostyczne. Ujemny wynik badania PET 2-3 miesiące po zakończeniu leczenia wskazuje na bardzo dobrą odpowiedź na leczenie i dobrą prognozę. Obecność ognisk zwiększonego gromadzenia sugeruje możliwość nawrotu choroby. W tym zastosowaniu PET jest lepszym wskaźnikiem niż ocena wielkości węzłów chłonnych w badaniu CT. Badanie PET jest stosowane także w trakcie chemioterapii. Wynik badania wykonanego po pierwszym/drugim kursie leczenia wykazujący na spadek gromadzenia znacznika wskazuje na skuteczny dobór chemioterapeutyków.

Raki głowy i szyi

Najczęstszym rakiem tej okolicy jest rak płaskonabłonkowy. W diagnostyce raka płaskonabłonkowego badanie PET jest stosowane zarówno w celu określenia wstępnego stopnia zaawansowania, jak i monitorowania leczenia. PET jest natomiast badaniem uzupełniającym w ocenie cechy T. W tym zastosowaniu badania MRI i CT po podaniu kontrastu wykazują przewagę, pozwalając na lepszą ocenę zasięgu choroby i szczegółów anatomicznych koniecznych do planowania leczenia operacyjnego. Obecnie stosowana metoda PET-CT łączy zalety obu metod diagnostycznych [5]. Zaletą PET jest możliwość znacznie dokładniejszej oceny zmian przerzutowych do okolicznych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Ogniska przerzutowe stwierdzane tylko w badaniu PET występują u około 10% chorych na raka płaskonabłonkowego określanego wstępnie jako zmiana tylko miejscowa [6]. Należy podkreślić, że PET, podobnie jak CT czy MRI jest metodą stosunkowo mało czułą w ocenie zmian przerzutowych do niewyczuwalnych węzłów chłonnych. Wiąże się to z ograniczoną rozdzielczością (rzędu około 5 mm) obrazów. Pewniejszą metodą jest ocena węzła wartowniczego, czy badanie histopat. usuniętych węzłów chłonnych. U chorych, u których stwierdza się zajęcie węzłów chłonnych, wynik badania decyduje o zasięgu operacji czy radioterapii. Badanie PET wykazuje również większą czułość niż CT czy MR w ocenie wznowy choroby nowotworowej.

PET jest stosowana także w diagnostyce raka tarczycy. Badanie jest uzasadnione u chorych po leczeniu radykalnym, jeśli scyntygrafia całego ciała po podaniu ¹³¹I nie wykazuje zmian chorobowych, natomiast stwierdza się wyraźnie zwiększone stężenie tyreoglobuliny [7].

Rak gruczołu piersiowego

Badanie PET w diagnostyce ogniska pierwotnego traktowane jest jako metoda uzupełniająca: u chorych bez wyczuwalnego guzka, jeśli wynik mammografii jest niejednoznaczny, w tzw. gęstym gruczole. Związane jest to z ograniczoną rozdzielczością metody i zróżnicowanym charakterem zmian metabolicznych w różnych typach nowotworów. PET jest natomiast metodą polecaną w diagnostyce ognisk przerzutowych, zwłaszcza odległych. PET jest również metodą czulszą w ocenie zajęcia węzłów chłonnych pachowych. Prawidłowy wynik badania nie wyklucza jednak konieczności oceny węzłów wartownicznych: PET nie pozwala na ocenę ognisk mikroprzerzutów. Podkreśla się natomiast znaczenie PET w diagnostyce wznowy choroby nowotworowej [8].

Inne zastosowania techniki PET

Przedstawione wskazania do badania PET dotyczą zastosowania ^{18}F FDG. Obecnie coraz częściej stosowane są również inne znaczniki. Należy podkreślić znaczenie badania PET po podaniu znakowanych ^{68}Ga -analogów somatostatyny w diagnostyce guzów typu neuroendokrynnego (NET). Czułość i swoistość tej metody są znacznie większe niż innych metod diagnostycznych.

Badanie PET po podaniu fluorku sodu (^{18}F -NaF) stosowane jest w diagnostyce zmian przerzutowych do układu kostnego. Czułość tego badania jest znacznie większa niż klasycznej scyntygrafii z zastosowaniem fosfonianów znakowanych $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP).

Innym radiofarmaceutykiem wykorzystywanym w technice PET jest fluorocholina (^{18}F -cholina). Badanie to okazało się skuteczne w diagnostyce raka gruczołu krokowego i raka pierwotnego wątroby.

Podsumowanie

Techniki obrazowe stosowane w onkologii przedstawiają przede wszystkim zmiany morfologiczne lub czynnościowe. Badanie PET pozwala na ocenę określonego fenotypu nowotworowego. Dzięki temu możliwa jest charakterystyka nowotworu na poziomie molekularnym. Informacje te pozwalają na dokładniejsze określenie biologicznej agresywności guza, stopnia jego zaawansowania, odpowiedzi na leczenie, wznowy choroby. Kolejnym celem badań jest możliwość indywidualnego doboru sposobu leczenia. Wydaje się, że technika PET z zastosowaniem nowych radiofarmaceutyków będzie podstawową metodą diagnostyczną pozwalającą na realizację tego celu.

Bibliografia

1. Birim O i wsp. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;79:375-382.
2. Reed CE i wsp. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1943-51.
3. Abdel-Nabi H i wsp. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: Correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998;206:755-60.
4. Ogunbiyi OA i wsp. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: Comparison of positron emission tomography and computed tomography. *Ann Surg Oncol* 1997;4:613-20.
5. Alberico RA i wsp. Imaging in head and neck oncology. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13:13-35.
6. Schwartz DL i wsp. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1173-8.
7. McDougall IR, Davidson J, Segall GM. Positron emission tomography of the thyroid, with an emphasis on thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2001;22:485-92.
8. Katz A i wsp. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: Implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:2817-27.

XI. Użyteczność kliniczna standardowych markerów nowotworowych w praktyce onkologicznej

Janina KAMIŃSKA

Markery nowotworowe to substancje wielkocząsteczkowe o różnych funkcjach biologicznych, których podwyższone stężenia w surowicy krwi chorych, związane są najczęściej z chorobą nowotworową. Metody ich oznaczenia w przeciwieństwie do innych technik diagnostycznych są tańsze, nieinwazyjne i mogą być wielokrotnie wykonywane. Wartość diagnostyczną każdego markera nowotworowego określa czułość, swoistość, wartość predykcyjna dodatnia i ujemna. Czułość diagnostyczna określana jest w populacji osób z potwierdzoną chorobą nowotworową a swoistość w populacji osób zdrowych. Idealny marker powinien charakteryzować się 100% czułością (podwyższony tylko u osób chorych na nowotwory złośliwe), 100% swoistością (zawsze w granicach normy u osób zdrowych lub chorych na choroby nienowotworowe) oraz swoistością narządową. Natomiast wartość predykcyjna dodatnia lub ujemna określa prawdopodobieństwo obecności lub wykluczenia nowotworu złośliwego w zależności od stężenia markera. Niestety powyższe warunki spełniają tylko niektóre markery nowotworowe, np. hCG (gonadotropina kosmówkowa) w ciążyowej chorobie trofoblastycznej, hCG i AFP (α -fetoproteina) w zarodkowych nowotworach jądra, PSA (antygen swoisty stercza) w raku gruczołu krokowego oraz kalcytonina i tyreoglobulina w raku tarczycy.

Stosunkowo niska czułość i swoistość stosowanych markerów nowotworowych, uniemożliwia wykorzystanie ich oznaczeń w badaniach przesiewowych. Tylko niektóre z markerów nowotworowych w połączeniu z innymi metodami diagnostycznymi, znalazły zastosowanie w badaniach przesiewowych: np. AFP w połączeniu z USG w grupie osób z wysokim ryzykiem raka wątroby lub dodatkowy pomiar wolnego FPSA u mężczyzn z podwyższonym stężeniem PSA. Wartość indeksu FPSA/PSA poniżej 0,15 (badania własne), wskazuje na duże prawdopodobieństwo raka prostaty i konieczność prowadzenia u tych chorych dalszej diagnostyki. Czynnikiem ograniczającym wykorzystanie oznaczeń markerów w diagnostyce różnicowej jest brak ich swo-

istości narządowej. Poza tym, miernie podwyższone stężenia standardowych markerów nowotworowych, takich jak: CEA (antygen karcinoembrionalny), CA 125 (antygen raka jajnika), CA 19.9 (antygen towarzyszący rakom przewodu pokarmowego) obserwujemy w chorobach nie-nowotworowych, szczególnie w stanach zapalnych. Stężenia markerów mogą również zmieniać się „fizjologicznie” np. narastanie stężeń PSA z wiekiem mężczyzn, związane jest z przerostem gruczołu krokowego a obniżanie się stężeń CA 125 u kobiet z wyłączeniem funkcji hormonalnej jajników. Pomimo tych ograniczeń, oznaczanie markerów nowotworowych wykorzystywane jest na wielu etapach szeroko pojętej diagnostyki. Znacznie podwyższone stężenia markerów nowotworowych, z dużym prawdopodobieństwem świadczą nie tylko o obecności choroby nowotworowej, ale również o wysokim stopniu zaawansowania klinicznego. Znana jest również ich wartość jako niezależnych czynników prognostycznych. Jednak podstawowe wykorzystanie markerów nowotworowych to monitorowanie skuteczności leczenia. Najczęściej oznaczane markery nowotworowe w zależności od lokalizacji nowotworu przedstawiono w tabeli 11.1.

Tabela 11.1. Najczęściej oznaczane markery nowotworowe w zależności od lokalizacji nowotworu.

Lokalizacja nowotworu złośliwego	Monitorowanie	Czynniki prognostyczne/ piśmiennictwo
Jajnik raki – surowiczy – śluzowy – germinalne – gonadalne	CA 125 CA 19.9, CEA, AFP, hCG Inhibina	CA 125 (1,2)
Szyjka macicy – rak płaskonabłonkowy – rak gruczołowy	SCC* CA 125, CEA	–
Trofoblast	hCG	hCG (3)
Prostata	PSA	PSA (4,5)
Jądra	AFP, hCG	AFP, hCG (6)
Jelito grube	CEA, CA 19.9	CEA (7-10)
Trzustka, żołądek	CA 19.9	
Wątroba	AFP, CA 19.9	AFP (11)
Płuco – rak niedrobnokomórkowy: płaskonabłonkowy gruczołowy – rak drobnokomórkowy	CYFRA 21.1** CEA NSE*** Pro-GRP****	CYFRA 21.1 (12) CEA (13) NSE (14)
Piersć	CA 15.3*****	-
Tarczycza - rak rdzeniasty - rak zróżnicowany	kalcytonina tyreoglobulina	-

*SCC – antygen raka płaskonabłonkowego; **CYFRA 21.1 – rozpuszczalny w osoczu fragment cytokeratyny 19, zdefiniowany za pomocą dwóch przeciwciał monoklonalnych: BM-19.21 i KS-19.1; ***NSE – swoista enolaza neuronowa; ****Pro-GRP – prekursor peptydu uwalniającego gastrynę; *****CA-15.3 – antygen raka sutka

W praktyce klinicznej należy pamiętać, że:

- komórki nowotworowe, mimo że posiadają zdolność do produkcji markerów, to jednak nie zawsze uwalniają je do krążenia, stąd u pewnego odsetka chorych na nowotwory złośliwe, nawet w wysokich stopniach zaawansowania klinicznego, stężenia markerów nowotworowych mogą być w granicach normy,
- w rozsiaanej chorobie nowotworowej mogą być podwyższone stężenia wielu markerów nowotworowych, nawet tych, które nie są typowe dla odpowiedniej lokalizacji nowotworu,
- w interpretacji wyników zawsze należy uwzględnić stężenia poprzednich oznaczeń,
- w trakcie chemioterapii i/lub radioterapii, może dochodzić do przejściowego wzrostu stężeń markerów na skutek rozpadu masy guza i wydzielaniu ich do krwioobiegu, co może być przyczyną fałszywie zawyżonych wyników, które mogą być wyeliminowane przy prawidłowym schemacie pobierania krwi (dzień przed następnym kursem leczenia),
- stosowane leczenie, może wpływać na selektywne eliminowanie z populacji komórek nowotworowych tych, które mają zdolność do wydzielania markerów i pomimo progresji ich stężenia mogą nie odzwierciedlać stanu klinicznego chorych,
- po zakończeniu leczenia narastające stężenia markera, nawet w granicach wartości prawidłowych, może już sygnalizować wznowę procesu nowotworowego; wzrost stężeń markerów nowotworowych, często wyprzedza objawy kliniczne choroby nowotworowej (od kilku tygodni do kilku miesięcy),
- ze względu na brak standaryzacji metod, oznaczenia markerów nowotworowych powinny być wykonane zestawami tego samego producenta.

Bibliografia

1. Board RE, Bruijns CTPH, Pronk AE, Ryder WD, Wilkinson PM, Welch R, et al. Stage- and CA 125-related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(suppl 1):18–24.
2. Fayers PM, Rustin G, Wood R, Nelstrop A, Leonard RC, Wilkinson P, et al. The prognostic value of serum CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: an analysis of 573 patients by the Medical Research Council Working Party on Gynaecological Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3:285–92.
3. Seki K, Matsui H, Sekiya S. Advances in the clinical laboratory detection of gestational trophoblastic disease. *Clin Chim Acta* 2004;349: 1–13.
4. Diblasio CJ, Kattan MW. Use of nomograms to predict the risk of disease recurrence after definitive local therapy for prostate cancer. *Urology* 2003;62 (Suppl 6B):9–18.
5. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler M, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766–711.
6. International GermCell Cancer Collaborative Group. International germcell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15: 594–603.
7. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986;104:66 –73.
8. Sener SF, Imperato SF, Chmiel J, Fremgen A, Sylvester JA. The use of cancer registry data to study preoperative carcinoembryonic antigen level as an indicator of survival in colorectal cancer. *CA A Cancer J Clin* 1989;39:50–6.

9. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001;47:624–30.
10. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005;23:338–51.
11. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and betacatenin mutations. *Int J Cancer* 2004;112:44–50.
12. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daures JP, Barlesi F, Buccheri G, et al. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004;90:2097–105.
13. Sawabata N, Ohta M, Takeda S, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002;74:174–9.
14. Quoix E, Purohit A, Faller-Beau M, Moreau L, Oster JP, Pauli G. Comparative prognostic value of lactate dehydrogenase and neuron-specific enolase in small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2000;30:127–34.

XII. Holistyczne postępowanie w onkologii – kompleksowa diagnostyka i stopniowanie zaawansowania nowotworów

Janusz MEDER

Biorąc pod uwagę obecną sytuację epidemiologiczną i prognozy na najbliższe 10-20 lat pochodzące z raportów Światowej Organizacji Zdrowia i jej Agendy; Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) oraz Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (UICC) – nowotwory staną się głównym zabójcą ludzi na całym świecie w XXI wieku. Widać to wyraźnie już dziś w USA, Kanadzie i Australii gdzie umieralność z powodu chorób układu sercowo- naczyniowego zaczęła wyraźnie spadać na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat a nowotwory stały się najczęstszą przyczyną zgonów.

Podobne trendy obserwuje się w całej Europie. W krajach Europy Środkowej i Wschodniej a więc także w naszym kraju nowotwory są obecnie główną przyczyną zgonów u kobiet w młodym i średnim wieku (20-64 lat). Za 10 lat podobna sytuacja wystąpi u mężczyzn w analogicznej grupie wiekowej. Obecnie na świecie stwierdza się ponad 12,5 mln zachorowań na nowotwory rocznie oraz 7,6 mln zgonów z tego powodu. Prognozy epidemiologiczne wskazują, że w ciągu najbliższych 15-20 lat nastąpi podwojenie tych liczb (w 2030 roku 26,5 mln zachorowań i 17,1 mln zgonów) [1,3,5]. W Polsce uwzględniając niedorejestrowania nowych zachorowań mamy rocznie 160 tys. a umiera ponad 90 tys. ludzi [8].

W 1921 roku powstał Polski Komitet do Zwalczania Raka (PKZR), który w roku 1924 zorganizował w Warszawie Pierwszy Zjazd Przeciwrakowy. Zaraz potem powstały Komitety regionalne w Warszawie, Krakowie, Łodzi, Poznaniu, Wilnie i Lwowie.

23 grudnia 1923 roku w Paryżu Maria Skłodowska Curie w czasie uroczystości 25-lecia odkrycia radu ogłosiła publicznie, że jej najgorętszym życzeniem jest powstanie Instytutu Radowego w Warszawie wzorowanego na paryskim Instytut du Radium.

W Warszawie. 14 grudnia 1924 roku ogłoszony został I Program Walki z Rakiem w Polsce.

Kamień węgielny pod budowę Instytutu Radowego położono 7 czerwca 1925 roku w obecności Prezydenta, najwyższych władz państwowych i Marii Skłodowskiej-Curie.

17 stycznia 1932 roku przyjęto do Instytutu Radowego pierwszego pacjenta. Oficjalna uroczystość otwarcia miała miejsce 29 maja 1932 roku.

Wybuch II wojny światowej zahamował na wiele lat dobrze zapowiadający się rozwój polskiej onkologii. Warszawski Instytut Radowy, jedna z pionierskich placówek tego typu w Europie, został zniszczony w czasie powstania warszawskiego. Odbudowa Instytutu rozpoczęła się w 1946 roku i w grudniu tego roku wznowiono działalność kliniczną.

W kwietniu 1951 Instytut Radowy zyskał rangę instytutu naukowo-badawczego.

W 1952 roku zmieniono nazwę na Instytut Onkologii. W tym samym roku zespół Instytutu Onkologii opracował II Program Walki z Rakiem w Polsce (1952-1975) obejmujący rozwój badań naukowych podstawowych i klinicznych, epidemiologię, profilaktykę oraz stworzono tzw. sieć onkologiczną – ogólnopolską bazę leczniczą chorych na nowotwory w Polsce.

Kompleksowa organizacja walki z rakiem obejmuje: epidemiologię i rejestr nowotworów; planowanie i kontrolowanie badań naukowych; nauczanie, oświatę zdrowotną i organizowanie stałej społecznej walki z chorobami nowotworowymi; zapobieganie, wykrywanie, diagnostykę i leczenie chorych na nowotwory złośliwe; rehabilitację psychofizyczną i opiekę terminalną; prowadzenie ciągłej dokumentacji i stałej opieki nad chorymi na nowotwory aż do końca ich życia oraz ocenę socjoekonomiczną rezultatów całej działalności w zakresie onkologii.

Badania naukowe i praktyka kliniczna łączą się ściśle w zwalczaniu nowotworów a końcowym celem tej działalności jest uzyskanie zmniejszenia zachorowalności oraz zwiększenie liczby wyleczonych chorych i w rezultacie zmniejszenie umieralności na nowotwory złośliwe.

W połowie lat 60-tych pod egidą wielkiego polskiego onkologa profesora Tadeusza Koszarowskiego i jego współpracowników powstał projekt logistyczny wybudowania nowego Centrum Onkologii oraz nowych placówek w innych miastach w Polsce.

Stworzono koncepcję wizjonerską jak na owe czasy (1971) i pionierską wyprzedzającą o siedem lat zalecenia UICC do tworzenia pełnoprofilowych centrów onkologicznych. Sprawy nabrały przyspieszenia w 1972 roku po objęciu funkcji dyrektora Instytutu Onkologii przez profesora Tadeusza Koszarowskiego.

Zespół kierowany przez niego stworzył nowy – III Rządowy Program Walki z Rakiem (PR-6) realizowany przez 15 lat w okresie 1976-1990. W Warszawie na Ursynowie 19 lipca 1977 r. wmurowano akt erekcyjny pod nowe Centrum Onkologii co w tych niełatwych, skomplikowanych politycznie i gospodarczo latach było niebywałym sukcesem [4].

Po zakończeniu realizacji III Rządowego Programu Walki z Rakiem przez 15 lat była stagnacja i brak woli decydentów do dalszego inwestowania w onkologię, priorytetem była bowiem kardiologia. Doszło do wielu zaniedbań i zaniedbań oraz stopniowego zużywania się infrastruktury i bazy aparaturowej we wszystkich placówkach onkologicznych w Polsce.

W dniach 3-4 lutego 2000 roku odbył się w Paryżu Światowy Szczyt Walki z Rakiem pod patronatem UNESCO. Podczas Szczytu utworzono Paryską Kartę Walki z Rakiem pod którą podpisy złożyli nie tylko prominentni naukowcy i lekarze onkolodzy ale także prezydent Francji Jacques Chirac oraz dyrektor generalny UNESCO Koichiro Matura a wraz z nimi reprezentanci rządów, środowisk naukowych oraz organizacji pozarządowych z całego świata.

Zaapelowano do przywódców wszystkich krajów świata o wzmożenie wspólnych wysiłków na rzecz utworzenia w każdym kraju świata Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych i respektowania Paryskiej Karty Walki z Rakiem.

Idąc śladem tych ważnych wydarzeń w dniach 2-4 czerwca 2000 roku odbył się w Poznaniu Międzynarodowy Kongres pt. „Nowotwory wyzwaniem XXI wieku” pod patronatem honorowym Prezydenta RP, podczas którego odbył się Polski Szczyt Walki z Rakiem i oficjalne powołanie Polskiej Unii Onkologii (PUO). Inicjatorami oraz pomysłodawcami idei utworzenia PUO byli: dr Janusz Meder, prof. Marek P. Nowacki z Centrum Onkologii w Warszawie. Inspiratorem całego przedsięwzięcia i jego gorącym orędownikiem był prof. Tadeusz Koszarowski.

Głównym celem Polskiej Unii Onkologii było prowadzenie energicznych działań na rzecz uchwalenia przez Sejm Rzeczypospolitej Polskiej ustawy w sprawie realizacji Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych i zapewnienia środków finansowych na jego realizację.

Po 6 latach intensywnych starań Zarządu i Rady Naukowej PUO, w dniu 1 lipca 2005 roku uchwalono ustawę o NPZChN na plenarnym posiedzeniu Sejmu RP. Sejm głosował w pełnym swoim składzie i ustawę uchwalono jednogłośnie. W dniu 20 lipca 2005 roku nastąpił historyczny moment uroczystego podpisania ustawy przez Prezydenta RP.

Holistyczne (całościowe) postrzeganie chorego człowieka (a nie chorego narządu) powinno być w sposób naturalny i oczywisty obowiązujące i respektowane przez każdego lekarza niezależnie od jego wiedzy, specjalizacji, doświadczenia, miejsca pracy czy stopnia wrażliwości na cierpienie ludzkie. Jak uczył nas prof. T. Koszarowski nie leczy się nowotworów tylko ludzi chorych na nowotwory.

W Polsce obecnie świadkujemy procesom głębokich i nierzadko rewolucyjnych przemian, do jakich już doszło lub niebawem dojdzie w świadomości zarówno lekarzy jak i pacjentów w kontekście ich wzajemnej relacji z wszelkimi idącymi za tym konsekwencjami dla obu stron na tle przemian społeczno-politycznych w kraju i na świecie.

W kontraście do powyższego w większości krajów Europy Zachodniej, w USA czy Kanadzie – przejście z modelu paternalistycznego w relacjach lekarz – pacjent na model partnerski opierający się na aktywnej współpracy i współodpowiedzialności ze świadomym udziałem chorego w leczeniu – przebiegało na drodze ewolucyjnej trwającej wiele lat.

We współczesnym zagonionym świecie wraz z postępem, zdobyczami nauki i techniki wprowadzaniem coraz bardziej wyszukanych metod diagnostyczno-terapeutycznych – coraz wyraźniej widoczne staje się odhumanizowanie medycyny.

Nawet najłepszy i najbardziej wrażliwy lekarz, którzy jak sądzę stanowią większość w naszych przychodniach i szpitalach, zaczynają zatracać sens swojej misji i pracy lekarskiej wobec narastającej biurokracji, nakazów i zarządzeń urzędniczych, wydłużających się kolejek i ograniczenia dostępu do niezbędnych procedur medycznych najczęściej w onkologii ratujących życie ludzkie, nie mówiąc już o zapaści kolejnych systemów opieki zdrowotnej, wprowadzaniu limitów ilości świadczeń i coraz większych ograniczeń finansowych.

Najważniejszą rolę w holistycznym podejściu do chorego człowieka spełnia zespół ludzi w skład którego wchodzi: nie tylko lekarz prowadzący i jego koledzy – lekarze różnych specjalności, aktywne pielęgniarki, psycholodzy, psychiatry, rehabilitanci, pomocniczy personel techniczny i sekretarski, ale także członkowie najbliższej rodziny chorego i grono jego przyjaciół, pacjenckie grupy wsparcia, osoby duchowne lub guru stosownie do światopoglądu chorego i jego filozofii życia.

Każdy z członków tego szeroko pojętego zespołu terapeutycznego ma coś ważnego do spełnienia stosownie do swojego wykształcenia, posiadanej wiedzy, umiejętności i chęci pod warunkiem akceptacji tych aktywności przez pacjenta, z uwzględnieniem jego potrzeb i oczekiwań przestrzegając przy tym sumiennie kodeksów prawnego i etyczno-deontologicznego.

Szczególną uwagę należy zwrócić na obowiązujące prawa pacjenta. Lekarz, który obraża się na swojego pacjenta, tylko dlatego, że stara się wyegzekwować swoje prawa, sam poddaje w wątpliwość swoje kompetencje i torpeduje przyjazne relacje ze swoim chorym.

Zwracając szczególną uwagę na poszanowanie wolności, godności i intymności każdego pacjenta, który powierzył w ręce zespołu fachowców swoje zdrowie i życie – łatwiej osiągnąć wspólny cel, jakim jest umiejętna i aktywna walka z chorobą i docelowo jej pokonanie.

Zarówno lekarz jak i pozostali członkowie zespołu zawsze powinni kierować się w swoich działaniach miłością bliźniego w oparciu nie tylko o rozum, ale też o serce oraz prawdę umiejętnie przekazywaną choremu stosownie do jego oczekiwań i potrzeb, lecz nigdy nie odbierając mu nadziei.

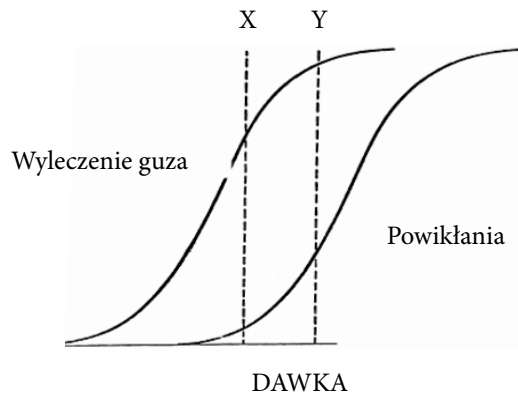
Powołanie zawodowe, posiadanie zdolności do empatii, pokora do własnej wiedzy lekarskiej i wieloletnie doświadczenie, szczególnie w onkologii, pomaga rozwiązywać wiele bardzo trudnych problemów w relacjach i rozmowach z chorymi, co stanowi najlepszą drogę do osiągnięcia wspólnych sukcesów.

W kompleksowym holistycznym podejściu diagnostyczno-terapeutycznym do chorego onkologicznego potrzebą chwili jest zapewnienie właściwego miejsca w krajowych ośrodkach onkologicznych i hemato-onkologicznych dla psychoonkologii – dziedziny jeszcze ciągle niedocenianej nie tylko zresztą w naszym kraju.

Ustalenie optymalnych programów terapii przeciwnowotworowych dedykowanych oddzielnie każdemu choremu jest największym wyzwaniem współczesnej onkologii.

Stosując radykalne zabiegi chirurgiczne, wyrafinowane techniki radioterapii i zintensyfikowane schematy chemio-immunoterapii skojarzone coraz częściej z lekami ukierunkowanymi molekularnie w odpowiednio dobranym przedziale czasowym z założeniem jednego skutecznego uderzenia nie byłoby wcale trudne gdyby nie ograniczenia takiej intensywności spowodowane określoną tolerancją zdrowych tkanek prawidłowych i narządów krytycznie promienio- i chemiowrażliwych.

Wyleczalność nowotworów łączy się z pojęciem indeksu terapeutycznego, którego wartość jest ilorazem dawki tolerancyjnej tkanek zdrowych i średniej dawki letalnej dla komórek nowotworowych. W badaniach doświadczalnych i klinicznych zmierza się do poprawy wyleczalności nowotworów, dążąc do uzyskania efektu „rozdzielenia i oddalenia od siebie” sigmoidalnych krzywych wyleczalności i powikłań (Ryc. 12.1.). Chodzi o uzyskanie możliwości największego prawdopodobieństwa wyleczenia przy określonym poziomie prawdopodobieństwa wystąpienia niewielkich i dopuszczalnych powikłań zarówno wczesnych jak i późnych mogących się ujawniać wiele lat po leczeniu.



Ryc. 12.1. Krzywe prawdopodobieństwa wyleczenia guza i powikłań leczenia. Opis w tekście.

W miarę wzrostu radykalności i intensywności terapii skojarzonych częstość wyleczeń zbliża się do 100% ale znacznie wyższym kosztem ze strony tkanek prawidłowych. Na Ryc. 12.1 przedstawiono porównanie punktów krytycznych wyznaczonych na krzywych sigmoidalnych (wyleczenie vs powikłania) przez prostopadłe linie przerywane X i Y. Im bliżej siebie położone są krzywe sigmoidalne tym bardziej wysoka toksyczność leczenia. W pewnym momencie leczenie staje się niemożliwe do przeprowadzenia z powodu przewagi strat nad zyskiem terapeutycznym.

Wiele parametrów biologiczno-molekularnych wpływać może na wartości indeksu terapeutycznego. Szereg dynamicznie zmieniających się procesów o różnym stopniu nasilenia modyfikuje odpowiedź na leczenie zarówno ze strony komórek nowotworowych jak i prawidłowych.

Aktualna wiedza i zebrane już doświadczenia w onkologii skłaniają do postawienia tezy, że fundamentalnym warunkiem mogącym zapewnić wysoką skuteczność leczenia jest jego odpowiednio wysoki stopień intensywności. Dotychczas stosowaną terapię skojarzoną w różnych sekwencjach czasowych chirurgię, radioterapię i chemioterapię powinna zastąpić zintegrowana terapia skojarzona w z góry zaplanowanych sekwencjach terapeutycznych i reżimie czasowym. Tego typu strategię określa się mianem „onkologii teragnostycznej” (TRO), która oznacza wykorzystanie wiedzy i doświadczenia w celu wyboru dla indywidualnego chorego takiego leczenia skojarzonego, w którym uzyskać można największy zysk terapeutyczny przy najniższym ryzyku wystąpienia ciężkich powikłań [6].

Współczesne zintegrowane leczenie oparte na koncepcji TRO musi poprzedzać nowoczesna diagnostyka molekularna, biologiczne obrazowanie czynnościowe (np. fuzja obrazowa CT-NMR-PET z użyciem różnych radioznaczników struktury komórkowej nowotworu), uzupełnione przez zastosowanie modyfikatorów i inhibitorów molekularnych.

Postępy z zakresu genetyki, biologii i kliniki niezbędne w zrozumieniu mechanizmów powstawania i przebiegu szerzenia się nowotworów oraz potencjalne możliwości indywidualnego modyfikowania terapii w oparciu o zdefiniowane biomarkery molekularno-kliniczne (czynniki prognostyczne i predykcyjne) pozwolą doprowadzić do większego prawdopodobieństwa wyeliminowania wszystkich opornych na leczenie macierzystych komórek nowotworowych.

Główne przyczyny niepowodzenia leczenia przeciwnowotworowego to:

- niemożliwość zastosowania wystarczającej intensywności skutecznego leczenia ze względu na ograniczoną tolerancję tkanek prawidłowych;
- zdolność komórek nowotworowych do naprawy szkód letalnych i subletalnych;
- zjawiska reoksygenacji i depopulacji zachodzące w komórkach nowotworowych podczas leczenia;
- upośledzenie aktywności układu odpornościowego;
- liczne zaburzenia metaboliczne (niedożywienia, urazy, cukrzyca i inne towarzyszące choroby przewlekłe);
- heterogenność subpopulacji komórek nowotworowych w obrębie guzów litych;
- dynamiczny rozplem macierzystych komórek nowotworowych na skutek leczenia suboptymalnego;
- trudne do przewidzenia i nierozpoznawalne do końca zjawiska mutacji w komórkach nowotworowych ogniska pierwotnego prowadzące do powstania komórek przerzutowych obdarzonych zdolnościami do dynamicznej migracji na obwód;
- fenotypowe przeprogramowanie przez nowotwór komórek mikrośrodowiska (monocyty, makrofagi, fibrocyty i komórki dendrytyczne) sprzyjające nowotworowej angiogenezie i immunosupresji a w rezultacie zwiększanie potencjału przerzutowania;
- mechanizmy obronne komórki nowotworowej i uruchomienie zastępczych szlaków sygnałowych w przypadku zablokowania jednego z nich;
- nieumiejętne i/lub suboptymalne wykorzystanie wszystkich dostępnych metod leczenia przeciwnowotworowego.

Poniżej przedstawiono jedynie niektóre możliwości zwiększenia skuteczności leczenia chorych na nowotwory w oparciu o przesłanki biologiczno-molekularne:

- zwiększenie uszkodzeń -DNA w komórkach nowotworowych (zw. promienio- i chemiowrażliwiające, leczenie w hipoksji, analogi thymidyny)
- obniżenie naprawy DNA w komórkach nowotworowych (fluoropirimidyny, hydroksymocznik, cisplatina)
- zahamowanie ochronnej kaskady sygnalizacyjnej w komórkach nowotworowych (inhibitory kinazy białkowej C (PKC), inhibitory kinaz fosfotyrozyny)
- użycie terapii genowej (czynnik martwicy nowotworu (TNF) wiążący się z promienio- lub chemiowrażliwym promotorem)
- podawanie lub wzrost ekspresji czynników ochronnych (interleukina-1, G-CSF, GM-CSF, b-FGF)
- zahamowanie ekspresji czynników powodujących długotrwałą toksyczność (przeciwciała lub antysensowne RNA skierowane przeciwko EGF lub przeciwko TGF- β)
- wymuszanie na komórkach nowotworowych wejścia w cykl apoptotyczny (transfekcja genu p-53)
- synchronizacja komórek we wrażliwych fazach cyklu komórkowego [antymetabolity – (wczesna faza S), paklitaksel (faza M), inhibitory cyklina (G1-S)]
- zapobieganie blokowaniu komórek nowotworowych w fazie G2 [inhibitory cyklina (G2-M)].

Wyjaśnienie skrótów:

G-CSF: *granulocyte colony stimulating factor*

GM-CSF: *granulocyte macrophage stimulating factor*

b- FGF: *fibroblast basic growth factors*

EGF: *epidermal growth factor*

TGF-B: *transforming growth factor B*

Bazując na dotychczasowej wiedzy z zakresu biologii molekularnej oraz badań translacyjnych i klinicznych jak również niezadowolających wynikach badań klinicznych – należy poszukiwać różnic w profilach molekularnych, które tłumaczyłyby powodzenie lub niepowodzenie zastosowanej terapii przeciwnowotworowej.

Obecnie w badaniach klinicznych testowanych jest ok. 200 różnego rodzaju leków celowanych. Diagnostyka genetyczna i molekularna staje się coraz częściej niezbędnym elementem w rozpoznawaniu nowotworów i coraz potężniejszym narzędziem wyboru terapii.

Pomimo wyraźnego postępu w zakresie diagnostyki molekularnej przez najbliższe lata nadal w powszechnym użyciu pozostaną metody klasycznej patologii i spożytkowane będą klasyczne czynniki rokownicze.

Jeszcze jednak przez długie lata prowadzone będą prace nad poszukiwaniem odpowiednich markerów. Można mieć nadzieję, że będą one w sposób precyzyjny ułatwiać prognozę i wskazywać wybór najskuteczniejszej terapii dla określonych jednostek chorobowych. Trudność polega na tym, że każdy rodzaj nowotworu ma swój własny „podpis molekularny” i wymagać będzie odrębnego opracowania.

Badanie PET pozwala na ocenę określonych fenotypów nowotworowych dzięki czemu czułość i swoistość tej metody jest większa niż klasycznych technik diagnostycznych. Dzięki temu możliwa jest charakterystyka nowotworu na poziomie molekularnym co pozwala na dokładniejsze określenia biologicznej agresywności guza, stopnia jego zaawansowania, odpowiedzi na leczenie i nawrotu choroby.

Coraz większą rolę odgrywać będą badania translacyjne z wykorzystaniem genomiki i proteomiki w określeniu możliwości zasadniczej zmiany rokowania chorych na wiele nowotworów. Nowoczesne technologie pozwalają na większą precyzję w identyfikacji molekularnej i genetycznej podtypów raka, które różnią się pod względem biologicznym. Konieczne jest bieżące gromadzenie materiału tkankowego i prowadzenie badań prospektywnych w celu dostosowania poszczególnych metod leczenia do indywidualnej charakterystyki chorych.

Dzięki upowszechnieniu programów badań przesiewowych i poprawie skuteczności leczenia w niektórych krajach w okresie ostatnich dwudziestu lat udało się doprowadzić do obniżenia współczynników umieralności o około 20%-40% przy jednoczesnym ograniczeniu powikłań i podwyższeniu jakości życia chorych na raka piersi, jelita grubego i szyjki macicy.

Postęp leczenia systemowego związany z osiągnięciami biologii molekularnej, zidentyfikowanie podtypów molekularnych raka, charakterystyka biologiczna nowotworu oraz leki ukierunkowane molekularnie pozwalają na określenie czynników predykcyjnych.

Różne są możliwości skojarzenia metod leczenia przeciwnowotworowego:

1. Chemioterapia (neoadjuwantowa) poprzedzająca zabieg operacyjny. Stosuje się celem zwiększenia prawdopodobieństwa osiągnięcia doszczętności operacyjnej oraz zniszczenia ewentualnych mikroognisk przerzutowych (najczęściej w raku piersi, jajnika, w mięsakach kości)
2. Chemioterapia adjuwantowa po wykonaniu zabiegu operacyjnego ma za zadanie obniżenie ryzyka nawrotu miejscowego i wystąpienia przerzutów (w raku piersi, jelita grubego, niedrobnokomórkowym raku płuca, w raku jajnika)
3. Radioterapia pooperacyjna zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego (w raku piersi, szyjki i trzonu macicy, w glejakach złośliwych)
4. Chemioterapia skojarzona z następną radioterapią prowadzi do wczesnej kontroli mikroprzerzutów i zwiększenia prawdopodobieństwa doszczętności radioterapii (raki regionu głowy i szyi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołu krokowego, chłoniak Hodgkina)
5. Jednoczasowa chemioradioterapia umożliwia zwiększenie stopnia kontroli miejscowej (działanie promienioulczające) i wczesna kontrola mikroprzerzutów (rak szyjki macicy, rak kanału odbytu, rak płuca, rak gruczołu krokowego, mięsak Ewinga).

Chorzy na nowotwory w wieku podeszłym stanowią oddzielne wyzwanie dla onkologów.

W krajach wysokorozwiniętych ponad 50-60% nowotworów występuje u osób >65 roku życia.

Planując postępowanie diagnostyczno-lecznicze należy mieć na uwadze wszystkie możliwe następstwa związane z występowaniem bardziej nasilonych działań niepożądanych leczenia przeciwnowotworowego z powodu częstego występowania licznych chorób współistniejących i związanych z wiekiem zmian fizjologicznych wpływających na odmienne procesy metaboliczne w tkankach i narządach. W konsekwencji powstałe procesy mają wpływ na toksyczność i skuteczność leczenia.

Nigdy nie należy kierować się wiekiem metrykalnym chorego ale sprawnością biologiczną organizmu, którą ocenia się przed podjęciem leczenia uwzględniając przede wszystkim stopień samodzielności, stan psycho-fizyczny, choroby towarzyszące, zażywane leki i ewentualne możliwości interakcji z planowym leczeniem onkologicznym.

Należy także określić wstępne rokowania i przewidywany czas przeżycia oraz bieżącą wydolność i rezerwy czynnościowe organizmu. Dobór metod leczenia, ich intensywność i potencjalną toksyczność należy wnikliwie przeanalizować pod kątem zapewnienia choremu odpowiedniego komfortu i dobrej jakości życia w czasie i po terapii.

Zmiany związane ze starzeniem się organizmu ludzkiego mające niekorzystny wpływ na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków przeciwnowotworowych to najczęściej:

- upośledzenie metaboliczne leków w wątrobie
- zmniejszenie wewnątrzkomórkowego katabolizmu leków
- zmniejszenie przesączania kłębowego w nerkach
- upośledzenie wchłaniania z przewodu pokarmowego
- zmniejszenie całkowitej objętości płynów ustrojowych oraz stężenia białek i hemoglobiny w osoczu.

Najczęściej obserwowane nasilone powikłania to: neutropenia, zakażenia, kardiomiopatia, polineuropatia, niedokrwistość i zapalenie błon śluzowych.

Celem stworzenia „wspólnego języka” służącego do porównywania materiału klinicznego i wyników leczenia zależnych od stopnia zaawansowania nowotworów zaproponowano system klasyfikacji TNM.

System klasyfikacji TNM opracował i doskonalił Pierre Denoix w latach 1943-1952 w erze dwuwymiarowej statycznej diagnostyki radiologicznej. Obecnie seryjne obrazowanie umożliwia nie tylko precyzyjne oznaczenie objętości nowotworu (i ewentualnie ogniska meta) ale również ich struktury komórkowej i czynnościowej.

TNM nadal jest przydatny w chirurgii radykalnej, natomiast objętość guza ma pryncypalne znaczenie dla radio i chemioterapii ponieważ ich skuteczność zależy od wyjściowej liczby komórek klonogennych, którą reprezentuje objętość a nie średnica guza [11].

Pierwsze wydanie rekomendacji TNM ukazało się w 1958 r. (klasyfikacja raka piersi i krtani) natomiast w 7. edycji klasyfikacji TNM opublikowanej w 2010 r. wprowadzono wiele nowości i modyfikacji zachowując jednak podstawową filozofię podtrzymania stabilności podstawowych porównawczych parametrów określających stopień zaawansowania poszczególnych jednostek onkologicznych. Uwzględniano nowe dane prognostyczne i nowe metody służące do oszacowania czynników prognostycznych [12].

Zmiany dotyczące nowotworów: przełyku, żołądka, płuc, dróg żółciowych, skóry i gruczołu krokowego.

Wprowadzono nowe klasyfikacje : guzów endokrynnych i GIST przewodu pokarmowego, czerniaków błony śluzowej układu oddechowego i pokarmowego, raka Merkeła, mięśniaków macicy, raków dróg żółciowych, wewnątrzwątrobowych i raków części korowej nadnercza.

Wprowadzono grupy prognostyczne dopełniające system TNM dla nowotworów przełyku i gruczołu krokowego.

Klasyfikacja TNM jest zgodna prawie w całości z klasyfikacją American Joint Committee on Cancer (AJCC) [14] celem umożliwienia prowadzenia współpracy międzynarodowej w zakresie wspólnej klasyfikacji [14].

W systemie TNM określa się wielkość guza pierwotnego – cecha T (tumour), rozległość zajęcia okolicznych i regionalnych węzłów chłonnych – cecha N (nodes) oraz obecność przerzutów odległych i zajęcie narządów wewnętrznych – cecha M (metastases).

Dla większości nowotworów ustala się następujące stopnie w zakresie poszczególnych cech TNM:

- Tis: nowotwór przedinwazyjny in situ
- TO: brak możliwości wykrycia guza pierwotnego →
- T1-T4: zależnie od wielkości guza pierwotnego →
- NO: brak zajęcia węzłów chłonnych
- N1-N3: zależnie od rozległości zajęcia kolejnych pięter węzłów chłonnych →
- MO: nie stwierdza się przerzutów odległych
- M1: obecne są przerzuty odległe: →

możliwe jest dodanie w zapisie symboli wskazujących na lokalizację przerzutów:

PUL – płuca, OSS – kości, HEP – wątroba, BRA – mózg,
LYM – węzły chłonne, MAR – szpik kostny, PLE – opłucna,
IER – otrzewna, ADR – nadnercza, SKI – skóra.

W rezultacie otrzymuje się odpowiedni zapis TNM pozwalający na określenie stopnia zaawansowania klinicznego: I, II, III i IV.

Wyróżniamy klasyfikację kliniczną TNM (cTNM) służącą do ustalenia zaawansowania nowotworu przed rozpoczęciem leczenia w oparciu o wyniki badań klinicznych, laboratoryjnych, obrazowych i endoskopowych oraz klasyfikację patologiczną TNM (pTNM) po wykonaniu badania patomorfologicznego.

W niektórych nowotworach nie stosuje się klasyfikacji TNM jak np. w chorobach układowych: chłoniaki i szpiczak plazmacytowy.

Szczegóły systemu klasyfikacji nowotworów TNM zawarte są w publikacjach UICC [11,12,13,14].

Bibliografia

1. Berrino F, De Angelis R, Sant M i in., Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99, results of the Eurocare-4 study, *Lancet Oncol* 2007, 8, 773-783.
2. Europejski kodeks walki z rakiem, wersja III 2003, pod red. W. Zatońskiego, COI, Warszawa, 2007.
3. Jemal A, Ward EM, Thun M J, Epidemiology of cancer. *Cancers statistics w: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S A*, 7-th edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005, 226-242.
4. Koszarowski T, Dać świadectwo prawdzie. Społeczny Komitet Budowy Centrum Onkologii w Warszawie, Agencja Poligraficzna Wydawnictwa GIMPO, Warszawa 1998.
5. MA X, Tucker MA, Epidemiology of cancer. *Epidemiologic Methods w: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S A*; 7-th edition, Philadelphia: Lippincott Williams and ilkins 2005, 217-225.
6. Maciejewski B, Theragnostic radiotherapy, *Postępy Nauk Medycznych* 2011, 24 (2),109-115.
7. Schrijvers D, Senn M J, Mellstedt H, Zakotnik B, Informa UK Ltd, *ESMO Handbook of Cancer prevention* 2008.
8. Wojciechowska U, Ditkowska J, Zatoński W, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007, COI, Warszawa 2009.
9. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H i in., Recent Cancer Survival in Europe: a 2000-02 period analysis of Eurocare-4 data, *Lancet Oncol* 2007, 8,784-796.
10. Zatoński W, Didkowska J, Closing the gap: Cancer in central and eastern Europe (CEE), *Eur. J. Cancer* 2008, 44,1425-1437.
11. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K. and Wittekind Ch. eds. Wille-Blackwell, LTD. Publication, Oxford, UK, 2010.
12. International Union Against Cancer (UICC) Prognostic factors in cancer, 3 rd ed. Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH, eds New York: Wiley; 2006.
13. American Join Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 7th ed. Edge SB, Byrd DR, Cardncci MA, Compton CC, Fritz AG, Greene F, Trotti A eds. New York: Springer; 2009 Fritz AG, Greene F, Trotti A. eds. New York: Springer ; 2009.
14. <http://www.uicc.org>

XIII. Podstawy chirurgii onkologicznej

Grzegorz LUBOŃSKI

Nowotwory nękały ludzkość od zarania dziejów stąd próby usuwania guzów czy narośli są tak stare, jak historia ludzkości. Chirurgia jest najstarszą metodą stosowaną w leczeniu nowotworów. Pozostaje też najskuteczniejszą metodą leczenia. Sześćdziesiąt procent wyleczeń z nowotworów możliwe jest dzięki chirurgii. Pierwotne metody polegały na wycinaniu lub „wypalaniu-przyżeganiu” ognisk choroby. Historia dokonań współczesnej chirurgii onkologicznej rozpoczyna się opisem leczenia raka piersi przez W.S. Halsted. Od tego czasu minęło już ponad 120 lat. Opisana metoda leczenia polega na usunięciu ogniska pierwotnego nowotworu wraz z całym narządem, w którym ten nowotwór się znajduje i okolicznymi węzłami chłonnymi. Metoda ta na wiele lat stała się kanonem leczenia nowotworów, jako tzw. operacja blokowa.

Dalszy rozwój chirurgii i uznanie jej roli w leczeniu nowotworów piersi stało się możliwe dzięki wdrażaniu zasady operacji blokowych w leczeniu nowotworów nieumiejscowionych w obrębie gruczołu piersiowego.

Kolejny krok chirurgii onkologicznej stał się możliwy dzięki rozwojowi metod znieczulenia i prowadzenia pacjenta po operacji, prowadzenie oddychania kontrolowanego i wspomaganego, wdrażanie żywienia pozajelitowego i jelitowego preparatami o dobranym dla indywidualnych potrzeb pacjenta składem. Wreszcie dzięki wiedzy o zakażeniach i rozwojowi antybiotykoterapii stało się możliwe przeprowadzanie długotrwałych zabiegów związanych z dużą utratą krwi i zaburzeniami gospodarki ustroju i dużym ryzykiem zakażenia. Pozwoliło to na wykonywanie rozległych resekcji wątroby, płuc, resekcje przełyku oraz inne duże operacje w obrębie jamy brzusznej i klatki piersiowej. Rozwój chirurgii nowotworów nie byłby możliwy bez rozwoju patologii, a zwłaszcza badań preparatów pooperacyjnych, czy analizy przyczyn niepowodzeń dzięki wnikliwie prowadzonym badaniom sekcyjnym.

Kolejnego kroku w chirurgii nowotworów dokonano dzięki rozwojowi chirurgii odtworczej i rekonstrukcyjnej. Postęp mikrochirurgii, poznanie i wdrożenie zasad przemieszczania płatów na szypułach naczyniowych umożliwił wykonywanie rozległych zabiegów w obrębie głowy i szyi z natychmiastową rekonstrukcją. Metody te pozwalają również na odtwarzanie usuniętych piersi z wykorzystaniem tkanek własnych pacjentek.

Rozwój współpracujących z medycyną nauk technicznych doprowadził do opracowania składu metali i tworzyw sztucznych obojętnych dla organizmu, umożliwił wytwarzanie protez naczyniowych, kostnych, czy protez stosowanych jako wypełnienia ubytków tkanek. Dzięki tym osiągnięciom rozpoczęto leczenie rozległych nowotworów tkanek miękkich i kości z odтворzeniem ubytków usuniętych tkanek. Ograniczono liczbę przypadków, w których konieczne byłoby wykonywanie okaleczających zabiegów amputacyjnych. Udogodnienia techniczne pozwoliły również na wykonywanie zabiegów odtwórczych np. piersi czy ubytków czaszki z użyciem tworzyw sztucznych.

Dzięki rozwojowi techniki wyprodukowano urządzenia do szwów mechanicznych (staplery), co ułatwiło wykonywanie wielu operacji, zwiększyło pewność zespoleń i skraca czas trwania operacji.

Wprowadzenie do użycia na salach operacyjnych noży ultradźwiękowych, różnych typów laserów, również ułatwia działanie chirurgów i poszerzyło zakres możliwych do wykonania zabiegów.

Stosowanie kriochirurgii, czyli wykorzystanie możliwości leczenia zamrażaniem ciekłym azotem, jest z powodzeniem wykorzystywane w leczeniu powierzchownych zmian nowotworowych zlokalizowanych na skórze, czy błonach śluzowych. W fazie doświadczeń jest możliwość użycia tej metody w leczeniu zmian nowotworowych w narządach miękkich.

Elektrochirurgia, jest metodą w której używany jest prąd wysokiej częstotliwości do niszczenia powierzchownych zmian, lub zmian trudno dostępnych dla leczenia innymi metodami. Urządzenia elektrochirurgiczne są powszechnie stosowane do cięcia tkanek, co zmniejsza krwawienie z drobnych naczyń.

Ponadto w leczeniu nowotworów stosuje się chirurgię endoskopową, laparoskopię i torakoskopię. Wykorzystanie technik endoskopowych w leczeniu nowotworów jelita grubego, żołądka, czy jajnika, zwłaszcza w nowotworach bardziej zaawansowanych, jest stale kontrowersyjne. Natomiast uznane jest użycie endoskopii w usuwaniu jajników jako ablacji hormonalnej, czy w ocenie zaawansowania raka trzustki czy jajnika. Stosowanie endoskopii pozwala skrócić czas leczenia i, co ostatnio ma coraz większe znaczenie, obniżyć jego koszty.

W ostatnich latach stosuje się również sondy do śródoperacyjnego wykrywania promieniowania jonizującego. Sondy te umożliwiają zlokalizowanie ognisk emitujących promieniowanie w sytuacjach, w których wcześniej podano izotop wychwytywany przez tkankę. Szczególnie przydatne jest stosowanie tych sond przy zabiegach na gruczole tarczowym, zwłaszcza w przypadkach operowanych powtórnie. Podobnie sondy są stosowane w identyfikacji węzłów wartowniczych w przypadkach raka piersi czy czerniaka złośliwego.

Rozwój chirurgii onkologicznej nie byłby możliwy bez ścisłej współpracy z innymi gałęziami onkologii. Rozwój radioterapii, wdrażanie radioterapii śródtkankowej pozwolił na wykonywanie zabiegów mniej radykalnych, w których można liczyć na skojarzenie skuteczności miejscowej radioterapii z zabiegiem operacyjnym, który ograniczył się do zmniejszenia masy guza. Również stosowanie radioterapii z pól zewnętrznych zarówno przed jak i po operacji pozwoliło na poprawę wyników leczenia tam, gdzie postęp chirurgii nie może zaoferować pacjentowi już nic więcej. Przykładem takiego postępu okazało się leczenie raka odbytnicy, gdzie leczenie chirurgiczne skojarzone z przedoperacyjną radioterapią poprawiło nie tylko wyniki leczenia miejscowego; pozwoliło na zwiększenie liczby przypadków, w których możliwe jest

zachowanie zwieracza, ale również poprawiło wyniki przeżyć pięcioletnich. Nie bez wpływu na możliwości chirurgii onkologicznej pozostaje również rozwój chemioterapii nowotworów. Stosowanie chemioterapii pozwoliło na stosowanie chirurgii w przypadkach pierwotnie nieoperacyjnych jak to ma miejsce w przypadku raka piersi. Chirurgia ma też istotne znaczenie przy usuwaniu resztkowych zmian, jakie pozostały po leczeniu chemicznym, co jest stosowane w przypadkach leczenia przerzutów do węzłów chłonnych w przypadkach raka jądra.

W onkologii istnieją również sytuacje, w których rozwój chemioterapii i leczenia promieniami pozwolił na rezygnację z operacji. Rozpoznanie płaskonabłonkowego raka odbytu wymagało niejednokrotnie okaleczającego zabiegu operacyjnego. Zastosowanie skojarzonego leczenia chemioradioterapii pozwoliło w większości przypadków uzyskać wyleczenie bez konieczności usuwania odbytnicy.

Mimo ogromnego postępu w chirurgii onkologicznej, aktualności nie straciły zasady podane w latach sześćdziesiątych minionego wieku przez zmarłego w 2002 r. profesora Tadeusza Koszarawskiego twórcę chirurgii onkologicznej w Polsce, i niekwestionowanego ojca polskiej onkologii.

Cytując słowa Profesora zasady te można ująć w następujące punkty:

1. umiejętność posługiwania się analizą mikroskopową nowotworu i klinicznego zastosowania wyniku badania histopatologicznego,
2. znajomość narządowej biopatologii nowotworów,
3. konieczność poznania zasad, możliwości i zakresu działania metod uzupełniających skojarzonych (radioterapia, chemio- i hormonoterapia),
4. stosowanie w praktyce zespołowego ustalania taktyki leczenia wraz z patologiem i radiologiem,
5. opanowanie różnych specjalnych technik operacyjnych,
6. stała i wieloletnia kontrola wyników leczenia (katamneza).

Rozwijając zasady podane przez Koszarawskiego, należy pamiętać, że dzięki rozwojowi badań podstawowych, klinicyście nie wystarczy rozpoznanie „rak”. Niezbędne jest uzyskanie znacznie bardziej szczegółowych informacji mających wpływ na decyzję o leczeniu. W badaniu mikroskopowym usuniętego preparatu należy ocenić nie tylko marginesy usuniętej zmiany, lecz również stopień złośliwości, typ naciekania, w szczególnych przypadkach obecność lub brak markerów, czy receptorów hormonalnych.

W ocenie usuniętego bloku tkankowego, ocena węzłów chłonnych musi obejmować nie tylko stwierdzenie faktu zajęcia węzłów, lecz również określić liczbę zajętych węzłów i na przykład fakt naciekania torebki węzła, czy przejścia nacieku na tkankę okołowężłową.

Od klinicysty należy wymagać znajomości zasad patologii nowotworów. Musi on wiedzieć, że inaczej należy leczyć i inaczej rokuje rak płaskonabłonkowy zlokalizowany na skórze twarzy, inaczej na błonach śluzowych, a jeszcze inaczej w oskrzeli czy w przełyku.

W leczeniu raka skóry twarzy wystarczy zwykle miejscowe wycięcie, w przypadku zmian na błonach śluzowych często wymagane jest usunięcie regionalnych węzłów chłonnych, a zmiana zlokalizowana w oskrzeli czy przełyku zwykle wymaga leczenia skojarzonego. Znajomość biologii nowotworów wiąże się z umiejętnością dokonania oceny ryzyka nawrotu miejscowego i szans na wyleczenie, które w każdym z omawianych wyżej przypadków jest inne.

W leczeniu guzów litych rola chirurga i leczenia chirurgicznego pozostaje wiodąca. Nadal aktualna jest zasada zgodnie z którą, rozpoznanie raka jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego. Około 60% pacjentów z rozpoznaniem nowotworem wymaga w którymś etapie rozwoju choroby interwencji chirurgicznej. Rzadkie są przypadki, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego zwłaszcza traktowanego jako część leczenia skojarzonego.

Czasem są to drobne zabiegi pobrania wycinka, czy usunięcia niewielkiej zmiany, w innych przypadkach, są to rozległe operacje. Chirurgia jest jednak metodą leczenia miejscowego. Operacyjnie wyleczyć można tylko te przypadki, w których choroba jest ograniczona do tkanki, z której się wywodzi i ewentualnie do regionalnych węzłów chłonnych.

We współczesnym leczeniu nowotworów chirurgia znajduje zastosowanie w następujących przypadkach:

- operacje diagnostyczne i profilaktyczne
- operacje lecznicze oszczędzające
- operacje lecznicze radykalne
- operacje łagodzące
- operacje odtwórcze
- operacje wspomagające i wdrażanie nowych metod.

Operacje diagnostyczne i zapobiegawcze

Omówienie łącznie tej grupy operacji, jest uzasadnione z tego względu, że niejednokrotnie operacje wykonywane jako operacje rozpoznawcze – diagnostyczne, pozwalają na usunięcie zmiany, która po zbadaniu przez patologa okazuje się stanem przedrakowym, (np. polip jelita grubego) lub rakiem przedinwazyjnym, (np. rak przedinwazyjny szyjki macicy), więc jednocześnie zapobiegają przemianie usuniętej zmiany w naciekającego raka.

U kobiet, u których wykonano badanie mammograficzne i ultrasonograficzne, stwierdza się czasem zmiany wymagające weryfikacji mikroskopowej. Stosowane standardowo próby pobrania materiału do badania metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej czy igłą do biopsji wycinkowej nie zawsze pozwalają na ustalenie jednoznacznego rozpoznania. W tych przypadkach chirurg, w porozumieniu z oceniającym mammografię diagnostą i patologiem, określa zakres zabiegu i ocenia, czy materiał będzie wymagał badania doraźnego, czy pooperacyjnego.

Podobnie zabiegiem diagnostycznym jest pobranie węzła chłonnego do badania histopatologicznego w przypadku podejrzenia nowotworów układu chłonnego.

W wielu przypadkach zmian skórnych, wczesnych raków, czy czerniaka skóry, operacje diagnostyczne, powinny być tak zaplanowane, by jednocześnie mogły być operacjami leczącymi. Chirurg winien tak zaplanować cięcie, by wycięty margines tkanek zdrowych wokół zmiany pozwalał na wyleczenie, gdyby diagnoza została potwierdzona.

Niekiedy w trakcie operacji diagnostycznych chirurg, po stwierdzeniu rozległej zmiany chorobowej, może wykonać tylko zabieg łagodzący, gdyż radykalna operacja nie jest możliwa do przeprowadzenia.

Potwierdzenie rozpoznania nowotworu badaniem śródoperacyjnym, zwłaszcza przy zabiegach wykonywanych w jamach ciała, umożliwia przejście od operacji diagnostycznej, do takiej, jakiej wykonanie w konkretnych warunkach jest możliwe, łagodzącej, lub radykalnej.

Operacje diagnostyczne, pozwalają na ustalenie rozpoznania i stosowanie leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

Operacje zapobiegawcze (profilaktyczne) to takie, których celem jest usunięcie tkanek lub narządów zanim wystąpi nowotwór. Klasyczną operacją zapobiegawczą jest usunięcie całkowite tarczycy u nosicieli genu (protoonkogen RET) odpowiedzialnego za wystąpienie raka rdzeniastego tarczycy, usunięcie jelita grubego w przypadku polipowatości rodzinnej, czy usunięcie piersi czy jajników u nosicielek genów (BRCA).

Usunięcie znamienia skórno często jest zabiegiem zapobiegającym przekształceniu w czerniaka.

Operacje lecznicze oszczędzające

Określenie „operacje oszczędzające” zostało spopularyzowane przy leczeniu raka piersi, jako metoda, która pozwala uzyskać wyleczenie przy pozostawieniu – oszczędzeniu zajętego narządu. Operacje te zwykle są częścią leczenia skojarzonego, które składa się z leczenia chirurgicznego i leczenia promieniowaniem jonizującym, a często i lekami chemicznymi lub hormonami. Warto zauważyć, że operacje oszczędzają chory narząd, usuwając radykalnie chorobę, a pozwalając zachować funkcję.

Obecnie mówi się również o leczeniu oszczędzającym, gdy można zachować zwieracze wykonując resekcję odbytnicy. Leczeniem oszczędzającym nazywamy też zabieg zachowujący narząd rodny i gonady w leczeniu wczesnych postaci raka szyjki macicy, lub niektórych postaci nowotworów jajnika.

Leczenie skojarzone pozwala na leczenie oszczędzające kończyny w przypadku wielu nowotworów kości i tkanek miękkich.

We wczesnych przypadkach raka krtani stosuje się też leczenie oszczędzające, które zwykle jest też leczeniem skojarzonym.

Operacją oszczędzającą stało się badanie usuniętego węzła wartowniczego, co pozwala chorym na raka piersi czy nowotwory skóry, uniknąć standardowego usuwania węzłów chłonnych pachy, czyli na ich oszczędzenie.

Operacje lecznicze radykalne

W Polsce takie operacje onkologiczne są nadal najczęściej stosowane w leczeniu chorych na raka piersi i inne nowotwory.

Operacje te polegają na usunięciu całego narządu wraz z guzem nowotworowym a często i układem chłonnym. Klasyczną radykalną operacją onkologiczną jest wzmiankowana operacja Halsteda, stosowana w leczeniu raka piersi, polegająca na usunięciu całego gruczołu piersiowego wraz z pokrywającą go skórą, mięśniami piersiowymi i węzłami chłonnymi pachy.

Operacją radykalną w leczeniu raka odbytnicy może być zarówno brzuszno-kroczoza amputacja odbytnicy jak i resekcja przednia, która będąc operacją onkologicznie radykalną, jest jednocześnie operacją oszczędzającą zwieracze.

Operacją radykalną w leczeniu raka żołądka jest usunięcie żołądka wraz z układem chłonnym.

Operacją radykalną raka krtani, czy innych nowotworów w zakresie głowy i szyi jest usunięcie ogniska pierwotnego z narządem (krtanią, językiem, dnem jamy ustnej) wraz z układem chłonnym szyi.

Zakres usunięcia narządu w którym rozwija się nowotwór i zakres usunięcia układu chłonnego zależy od rodzaju nowotworu i jego zaawansowania.

Operacje łagodzące

Operacje łagodzące, to operacje stosowane w leczeniu nowotworów wówczas, gdy choroba jest w takim stadium zaawansowania, że wyleczenie jest niemożliwe, a zabieg chirurgiczny, może mieć wpływ na poprawę jakości życia.

Stosowanie bardziej skutecznych programów leczenia chemicznego i hormonalnego, jak również radioterapia, pozwoliło na przedłużenie życia tym chorym, u których mamy do czynienia z chorobą uogólnioną.

Typową operacją łagodzącą jest usunięcie owrzodzonego raka sutka. Zabieg ten wykonywany zwłaszcza wówczas, gdy choroba jest uogólniona i stwierdzono przerzuty odległe. Pozwala uwolnić chorą od wykonywania uciążliwych opatrunków, od krwawiącego i wielokrotnie cuchnącego owrzodzenia.

Trudno jest wymienić wszystkie wykonywane zabiegi łagodzące. Zabiegiem takim będzie zarówno wykonanie zespolenia złamanej patologicznie kości długiej, jak i usunięcie guza ośrodkowego układu nerwowego, dającego objawy uciskowe. Komfort życia poprawi również założenie przetoki jelitowej czy to odbarczającej niedrożność, czy umożliwiającej odżywianie. Dla chorego duszącego się z powodu raka krtani, zabiegiem łagodzącym i ratującym życie będzie założenie tracheostomii, a dla chorego z niedrożnością jelita grubego, zabiegiem łagodzącym będzie zarówno założenie przetoki jak i udrożnienie jelita laserem czy elektrokoagulacją. Zabiegi łagodzące winny być w każdym przypadku cierpiącego chorego rozważane przez zespół leczących onkologów, przy zasięgnięciu opinii innych specjalistów np. neurochirurga, lub ortopedy, czy chirurga plastyka, gdy zabieg wymaga bardziej złożonej rekonstrukcji.

Operacje odtwórcze

Operacje odtwórcze polegają na przywróceniu stanu fizycznego okolicy operowanej do stanu jak najbardziej zbliżonego do stanu sprzed operacji leczniczej.

Pierwotne operacje odtwórcze wykonywano w przypadkach po leczeniu radykalnym, po mastektomii.

Ostatnio możliwości chirurgii odtwórczej wykorzystywane są też w odtwarzaniu ubytków powstałych po rozległym wycięciu zmiany nowotworowej w ramach leczenia oszczędzającego.

Wykonywane zabiegi odtwórcze, można podzielić na trzy rodzaje:

- z wykorzystaniem tkanek własnych chorego (płaty skórno-mięśniowe)
- z użyciem protez z tworzywa sztucznego
- kombinacja obu metod.

Najczęściej wykorzystywane płaty skórno-mięśniowe, to płaty mięśnia najszerzego grzbietu lub płat na szypule mięśnia prostego brzucha, płaty na szypule mięśnia piersiowego większego, szczególnie przydatne przy rekonstrukcji ubytków tkanek w obrębie głowy i szyi.

W ostatnich latach, dzięki stosowaniu technik mikrochirurgii naczyniowej, możliwe stało się wykonywanie zespołów naczyniowych płata skórno-mięśniowego z naczyniami okolicy klatki piersiowej, głowy, szyi, czy kończyn co pozwala uzyskać bardzo dobre efekty kosmetyczne. Stosowanie technik mikrochirurgicznych pozwala również na wykorzystywanie płat

tów tkankowych zawierających fragmenty jelita – rekonstrukcja przełyku, czy kości – rekonstrukcja żuchwy.

Samo użycie protez do rekonstrukcji, po prawidłowo wykonanej mastektomi, zwykle nie pozwala na osiągnięcie w pełni zadowalającego efektu.

Najlepsze wyniki daje stosowanie rozprężaczy tkanek (tissue expandors), to znaczy wszczepianie zbiorników z tworzywa sztucznego, które są stopniowo, w przeciągu kilku tygodni wypełniane roztworem fizjologicznym, co powoduje rozepchnięcie tkanek do wymaganych rozmiarów.

W tych przypadkach, w których ilość skóry i tkanki podskórnej jest niewystarczająca, wymagane może być kojarzenie obu metod, to znaczy wykorzystanie płata skórno-mięśniowego do pokrycia protezy z tworzywa sztucznego. Klasycznym wskazaniem dla tego typu działania może być stan po odjęciu piersi i radioterapii.

Operacje wspomagające i wdrażanie nowych metod

W grupie operacji wspomagających warto wspomnieć o hormonoterapii ablacyjnej – najczęściej polegającej na usuwaniu jajników. Ostatnio operacje te coraz częściej wykonywane są przy użyciu technik laparoskopowych.

Chirurg angażowany bywa też do zakładania cewników do dużych naczyń w przypadkach wymaganej długotrwałej chemioterapii.

Obecnie trwają badania nowych metod, które wydają się przydatne w codziennej praktyce lekarskiej. Należą do nich:

- usuwanie pod kontrolą aparatury stereotaktycznej mikroognisk raka sutka,
- stosowanie techniki laserowej niszczenia mikroognisk raka piersi, skóry, czy podczas zabiegów endoskopowych w obrębie przewodu pokarmowego,
- wykorzystanie zabiegu operacyjnego do zakładania prowadnic do leczenia wysokimi dawkami promieniowania w łoży po usuniętym guzie, lub w leczeniu guzów nieoperacyjnych, zwłaszcza położonych w okolicy zaotrzewnowej na przykład w leczeniu nieoperacyjnego raka trzustki.
- zakładanie cewników do naczyń krwionośnych, celem podawania dotętniczo lub dożylnie leków działających na ogniska nowotworowe znajdujące się na przykład w wątrobie.

Stosowanie nowych technik i metod może mieć miejsce w ośrodkach dysponujących nie tylko doświadczeniem, ale i odpowiednią aparaturą, a zwłaszcza możliwością stworzenia chorem leczonym przy użyciu nowych metod warunków szczególnie ścisłej kontroli.

Każda nowa metoda, zanim zostanie wprowadzona do powszechnego stosowania, musi być oceniona jednoznacznie, jako co najmniej tak samo dobra, jak stosowana dotychczas. W przypadku wielu nowotworów ocena tych wyników jest możliwa dopiero po kilku latach.

Dlatego zalecanym postępowaniem w leczeniu nowotworów mających postać guzów li- tych stale pozostaje przede wszystkim chirurgia, w wybranych przypadkach leczenie oszczędzające w skojarzeniu z radioterapią i tam gdzie wyniki badania histopatologicznego tego wymagają, z chemioterapią lub leczeniem hormonalnym.

W wyniku wdrożenia nowych technik chirurgicznych nie należy oczekiwać zdecydowanej poprawy wyników leczenia chorych na nowotwory. Taka poprawa może być funkcją dalszego wzrostu świadomości społeczeństwa, zgłaszania się na okresowe badania, co po-

zwoli na wykrycie raka w stadium przedklinicznym. Takie stadium choroby nowotworowej daje szansę wyleczenia przy mało okaleczającym zabiegu. Dla wybrania pacjentów z wczesnymi postaciami raka szansą jest prowadzenie badań przesiewowych obejmujących grupy osób narażonych na ryzyko zachorowania. Taką szansę, której celowość została już ponad wszelką wątpliwość potwierdzona, stwarzają badania przesiewowe kobiet po 50. roku życia w poszukiwaniu wczesnego raka piersi badaniem mammograficznym. Podobnie uzasadnione jest wykonywanie badań cytologicznych w poszukiwaniu przedklinicznych postaci raka szyjki macicy, czy stanów przedrakowych, czy badanie kolonoskopowe u obu płci dla stwierdzenia polipów, lub wczesnych postaci raka jelita grubego.

W przypadkach bardziej zaawansowanych poprawy wyników oczekiwać należy dzięki wdrożeniu nowych, bardziej skutecznych programów leczenia chemicznego i hormonalnego w skojarzeniu z radioterapią.

Przy całym, jakże istotnym rozwoju nowych metod leczenia, w dzisiejszej dobie wyleczenie raka bez udziału chirurga pozostaje nadal wątpliwe.

Stąd należy przyjąć zasadę, że każde podejrzenie złośliwego guza, powinno być potwierdzone lub wykluczone przez chirurga z doświadczeniem onkologicznym, lub jeszcze lepiej przez chirurga onkologa. Tylko, podnoszone przez Koszarowskiego, doświadczenie poparte stale pogłębianą wiedzą, jest w stanie stworzyć choremu najlepsze warunki uzyskania szybko kompetentnej porady.

Dopiero gdy chirurg uzna, że przypadek nie może być leczony radykalnie chirurgicznie, lub, gdy na podstawie oceny pobranego materiału do badania histopatologicznego uzna, że stwierdzony nowotwór wymaga leczenia innego niż chirurgiczne, należy stwierdzić, że wykorzystano szansę pacjenta na wyleczenie.

Bardzo ważna jest również kompetencja chirurga, zwłaszcza tego, który po raz pierwszy podejmuje leczenie. Aktualna jest zasada, że te możliwości leczenia, które nie zostały wykorzystane podczas pierwszego zabiegu chirurgicznego, wielokrotnie pozostają stracone na zawsze.

XIV. Podstawy radioterapii

Janusz MEDER

Wstęp

Na całym świecie obserwuje się stały wzrost zachorowań na nowotwory. W ostatnich latach stwierdza się ponad 12 mln nowych przypadków rocznie. Około 70% spośród tych chorych wymaga zastosowania radioterapii – albo jako jedynego leczenia, albo co ma miejsce najczęściej w skojarzeniu z chirurgią i/lub chemioterapią. Co najmniej połowa chorych napromieniana jest z założeniem radykalnym i zamiarem uzyskania trwałego wyleczenia. Niemalą rolę odgrywa radioterapia w przypadkach nawrotów nowotworu i jako leczenie paliatywne w stadiach bardziej zaawansowanych.

Na 100 chorych leczonych z powodu chorób nowotworowych 25 wyleczonych jest przez chirurgię, 21 przez radioterapię i 5-10 przez chemioterapię. Wspólnymi siłami onkolodzy są w stanie wyleczyć dziś około 60%-70% pacjentów. Powyżej cytowane liczby świadczą wyraźnie, że radioterapia na tle innych metod leczenia jest – i jeszcze długo pozostanie – jednym z podstawowych sposobów kompleksowego postępowania onkologicznego i chociażby z tego powodu będzie dziedziną stale rozwijaną.

Upłynęło już ponad 100 lat od jednego z największych dokonań fizyki przełomu XIX i XX wieku – odkrycia przez W. K. Roentgena przenikliwych promieni X.

Współczesna radioterapia dysponuje szerokim zakresem nieustannie rozwijających się metod technicznych, fizycznych i radiobiologicznych i stanowi – obok chirurgii – podstawowy sposób leczenia nowotworów. Stanowi ona integralną i nieodzowną część każdego większego ośrodka onkologicznego. Nie można jej przeprowadzać w dowolnym szpitalu, tak jak jest to możliwe w wypadku innych metod leczenia onkologicznego. Wynika to z konieczności zastosowania specjalistycznej, kosztownej aparatury, zamontowanej w odpowiednio skonstruowanych do tego celu pomieszczeniach (bunkry terapeutyczne).

Kompleksowe diagnozowanie i leczenie chorych na nowotwory wymaga od radioterapeuty stałej współpracy z zespołem onkologów, w skład którego wchodzi specjalistów w zakresie: patologii, biologii molekularnej, radiodiagnostyki, medycyny nuklearnej, chirurgii, onkologii klinicznej, hema-

tologii, ginekologii, pediatrii, rehabilitacji, psychiatrii, psychologii i jeszcze wielu innych. Natomiast w samym zakładzie radioterapii konieczne jest ściśle współdziałanie z zespołem fizyków medycznych, inżynierów elektroników, techników medycznych radiografii. Współczesny radioterapeuta dysponuje nowoczesnym zapleczem technicznym, w którego skład wchodzi różnego rodzaju wysokoenergetyczne źródła promieniowania jonizującego, urządzenia do precyzyjnego, trójwymiarowego a ostatnio także cztero wymiarowego planowania leczenia, udoskonalone metody dozymetrii i techniki dynamicznego konformalnego napromieniania chorych z możliwością modulacji intensywności wiązki promieniowania i z wykorzystaniem komputeryzacji i zdobyczy elektroniki.

Fizyczne i biologiczne podstawy radioterapii

Promienie X stanowią część promieniowania elektromagnetycznego o długości fali od 0,0001 do 10 nm. Fale te z łatwością przenikają przez większość substancji, co zdecydowało o ich zastosowaniu w medycynie.

Z praktycznego punktu widzenia promieniowanie jonizujące dzieli się na:

- elektromagnetyczne fotonowe (X i gamma),
- cząstkowe (elektrony, neutrony, protony, ujemne mezony pi i ciężkie jony węgla, neonu i argonu).

Radioterapia posiada – podobnie jak chirurgia – miejscowe działanie lecznicze. Niszczone są jednak nie tylko komórki nowotworowe, ale także zdrowe, znajdujące się w całej objętości napromienianego bloku tkanek. Stopień uszkodzenia komórek wskutek napromieniania zależy od wielu czynników, m.in. od rodzaju i energii napromieniania, całkowitej dawki pochłoniętej, czasu trwania kursu napromieniania, mocy dawki, liczby i wielkości dawek frakcyjnych, wrażliwości komórek napromienianych, stężenia tlenu w napromienianych tkankach i stopnia ich uwodnienia.

Okres pomiędzy zadziałaniem energii promienistej a wystąpieniem jawnych uszkodzeń biologicznych zależy od wielu złożonych procesów zachodzących w przedziale czasu od 10-16 s. do wielu lat.

Bezpośrednio po napromienianiu dochodzi do absorpcji energii napromieniowania przez atomy i cząsteczki znajdujące się na drodze wiązki, z towarzyszącymi zjawiskami jonizacji i wzbudzenia. We wzbudzonych atomach dokonują się przemieszczenia energetyczne z powstaniem zmienionych trwałych cząstek i wolnych rodników. Zachodzą również łańcuchowo kolejne reakcje chemiczne z cząsteczkami sąsiednimi. Reakcje wtórne są odpowiedzialne za uszkodzenia struktur komórkowych i narządowych.

Promieniowrażliwość poszczególnych struktur komórkowych jest wysoce zróżnicowana. Obszary szczególnie wrażliwe określa się jako „tarcze” biologiczne. Należy do nich kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) zawarty w chromosomach jądra komórkowego. Nie mniej krytycznie ważne są zmiany popromienne w drugiej tarczy biologicznej, za jaki uważa się błony komórkowe.

Komórki ssaków można schematycznie rozpatrywać jako roztwory wodne. Istnieją dwa możliwe mechanizmy oddziaływania promieniowania z biologicznie ważnymi drobinami komórkowymi.

Przyjmuje się, że około 75% popromiennych uszkodzeń DNA w komórkach ssaków jest spowodowane działaniem rodnika wodorotlenowego (OH).

Wrażliwość komórek na działanie promieniowania jest wprost proporcjonalna do ich aktywności podziałowej i odwrotnie proporcjonalna do stopnia ich zróżnicowania. Tak więc młode,

niezróżnicowane i często dzielące się komórki są najbardziej promieniowrażliwe. Powyższe „prawo”, sformułowane w 1906 roku przez Bergonie`go i Tribondeau, długo pozostawało pożytecznym uogólnieniem w odniesieniu do tkanek prawidłowych i nowotworowych. Już wtedy dostrzegano jednak wyjątki (np. wysoką promieniowrażliwość limfocytów – komórek spoczynkowych). Obecnie wiemy, że wszystkie komórki ssaków cechuje zbliżona podstawowa wrażliwość na promienie, mierzona stopniem upośledzenia ich zdolności do nieograniczonego rozplemu. Guzy różnych typów histologicznych przejawiają najczęściej promieniowrażliwość charakteryzującą tkanki, z których się wywodzą. Dane kliniczne wskazują, że wszystkie raki płaskonabłonkowe, gruczolakoraki gruczołu piersiowego i macicy, śluzowo-naskórkowe torbielogruczolaki ślinianek i mięsaki tkanek miękkich są porównywalnie promieniowrażliwe. Odpowiedź na napromienianie tkanek, określaną jako promieniooporne (tkanki mięśniowa i nerwowa), jest uwarunkowana w znacznym stopniu odczynem zrębu, to jest tkanek łącznej i naczyniowej.

Guzy złośliwe indukują rozrost naczyń krwionośnych podścieliska, który warunkuje dopływ tlenu i składników odżywczych. Popromienne zahamowanie rozwoju sieci naczyniowej i jej częściowa destrukcja prowadzą do spowolnienia wzrostu guzów.

Często mylone są ze sobą pojęcia: *promieniowrażliwość*, *odpowiedź guza na napromienianie* i *promieniowyleczalność*.

Promieniowrażliwość odnosi się zarówno do komórek prawidłowych, jak i nowotworowych, i określa podstawową wrażliwość komórek na napromienianie.

Guz odpowiada na napromienianie, gdy stwierdza się jego wyraźną regresję wkrótce po zastosowaniu umiarkowanych dawek terapeutycznych. Odpowiedź na napromienianie może być funkcją promieniowrażliwości, ale zależy też od szeregu innych czynników, m.in. parametrów kinetyki komórkowej tkanki.

Promieniowyleczalność łączy się z pojęciem indeksu terapeutycznego. Nie zawsze guz – charakteryzowany jako promieniowrażliwy lub odpowiadający na napromienianie – należy do kategorii promieniowyleczalnych z powodu ograniczeń w podaniu wystarczająco wysokiej dawki całkowitej, podyktowanych tolerancją otaczających go tkanek prawidłowych. Ważnym parametrem, decydującym o promieniowyleczalności danego nowotworu, jest jego wielkość, dyktująca objętość bloku tkanek napromienianych, a także występowanie struktur krytycznie promieniowrażliwych w tym rejonie. Odpowiedź populacji komórkowej na napromienianie mogą modyfikować dodatkowo urazy, zakażenia i chemioterapia.

Promieniowyleczalność łączy się z pojęciem indeksu terapeutycznego, którego wartość wylicza się zgodnie z poniższym wzorem:

$$\text{Indeks terapeutyczny} = \frac{\text{Dawka tolerancyjna napromienianych tkanek prawidłowych}}{\text{dawka letalna dla komórek nowotworowych}}$$

Dawka całkowita wymagana do uzyskania 95% prawdopodobieństwa wyleczenia guza wynosi od 35 Gy w przypadku *neuroblastoma* do około 80 Gy dla mięsaka kościotwórczego. Napromienianąc nowotwór bardziej oporny, nie osiągniemy wielu wyleczeń, gdyż podanie tak wysokiej dawki będzie praktycznie niemożliwe ze względu na spodziewane, niedopuszczalnie ciężkie powikłania.

Radioterapia od dawna ma swoje uznane miejsce w radykalnym lub skojarzonym leczeniu wielu nowotworów; należą do nich przede wszystkim: chłoniak Hodgkina (ziarnica

złośliwa) i inne chłoniaki nieziarnicze, nasieniak jądra, siatkówczak zarodkowy (*retinoblastoma*), nerwiak zarodkowy (*neuroblastoma*), raki okolicy głowy i szyi, szyjki macicy, prostaty, niedrobnokomórkowe płuca, przełyku, guzy mózgu i mięsaki tkanek miękkich. Do tej grupy z pewnością należy dołączyć inne nowotwory, w których napromienianie – w skojarzeniu z chirurgią i/lub chemioterapią – powoduje uzyskanie lepszych wyników leczenia.

Dla biologicznego wyjaśnienia zjawisk wpływających na wartości indeksu terapeutycznego stosuje się określenie tzw. „4R w radioterapii”: *Repair* (procesy naprawcze w DNA), *Redistribution* (rozkład komórek w cyklu komórkowym), *Repopulation* (rozplem komórek), *Reoxygenation* (poprawa utlenowania komórek).

Główne przyczyny niepowodzenia radioterapii to:

- niemożność podania wystarczająco wysokiej dawki całkowitej ze względu na ograniczoną tolerancję tkanek prawidłowych,
- zdolność komórek nowotworowych do naprawy szkód wywołanych napromienianiem,
- zjawiska reoksygenacji i depopulacji zachodzące w komórkach nowotworowych podczas radioterapii,
- upośledzenie aktywności układu odpornościowego,
- zaburzenia metaboliczne: niedożywienie, urazy, cukrzyca,
- nieumiejętne spożytkowanie radioterapii (niewłaściwy dobór techniki, wiązki, energii, frakcjonowania dawki itp.).

Przed 30-50 laty wielkie nadzieje pokładano w różnych sposobach zwiększenia skuteczności radioterapii, opartych na przesłankach radiobiologicznych. Niestety, niewiele z tych metod znalazło swoje praktyczne zastosowanie w klinice onkologii, a zakończyło swój żywot na poziomie eksperymentalnym. Jak dotąd zysk z radiobiologii laboratoryjnej i klinicznej jest niewspółmiernie niski w stosunku do poniesionych olbrzymich nakładów finansowych. Wiele rewelacyjnych spostrzeżeń z doświadczeń na zwierzętach nie sprawdziło się nigdy w praktyce klinicznej u chorych poddawanych nowym rodzajom terapii onkologicznej. Rozczarowanie może dotyczyć na przykład prób zastosowania niektórych niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania dawki całkowitej radioterapii, napromieniania w hiperbarii tlenowej, farmakologicznego zwiększenia promieniowrażliwości tkanek prawidłowych (farmakologiczna hipoksja regionalna, miejscowa hipoksja uciskowa, związki promieniochronne).

Spośród niekonwencjonalnych metod frakcjonowania jedynie metoda przyspieszonego hiperfrakcjonowania (dawka całkowita podawana jest w skróconym czasie kursu radioterapii na drodze aplikowania 2-3 frakcji dziennie) przyniosła wyraźny zysk terapeutyczny w zaawansowanym raku gardła środkowego i krtani o pośrednim stopniu zaawansowania. Nowotwory regionu głowy i szyi o wyższym stopniu zaawansowania wymagają kojarzenia radioterapii z chemioterapią.

Technika przyspieszonego frakcjonowania zastosowana u chorych na raka piersi dała podobne wyniki w kryteriach odpowiedzi miejscowej, toksyczności leczenia i jego efektów kosmetycznych.

Spożytkowanie niekonwencjonalnych wiązek promieniowania cząstkowego, np. neutronów i protonów – pomimo ich niewątpliwych zalet radiobiologicznych i/lub fizycznych – jest znacznie ograniczone ze względu na niezwykle wysokie koszty ich wytwarzania.

Obecnie wiemy, że oprócz uszkodzenia DNA i śmierci komórek związanej z mitozą radioterapia powoduje wiele innych zaburzeń w komórce. Nie wdając się w zawiłe i nie do koń-

ca przebadane szczegóły, po napromienianiu dochodzi do kaskadowej aktywacji i transkrypcji genów oraz syntezy białek związanych z podstawowymi procesami naprawczymi, które pozwalają komórce przeżyć napromienianie.

Obecnie prowadzone badania doświadczalne zmierzają do oceny wpływu radioterapii na:

- czynniki wzrostu i drogi przenoszenia sygnału (prześledzenie ścieżki kaskady sygnalizacyjnej),
- apoptozę – czyli programowaną śmierć komórki,
- zmiany w procesach regulacji cyklu komórkowego.

W czasie kilku minut po napromienianiu za pośrednictwem kinaz stymulowane są drogi przenoszenia sygnału indukujące szereg genów (np. *c-fos*, *c-jun*, *NF- κ B*). Dochodzi także do syntezy nowych białek, takich jak aktywator plasminogenu tkankowego.

W komórkach nowotworowych i niektórych prawidłowych energia jonizująca indukuje zachodzącą w interfazie programowaną śmierć komórek (apoptozę). Pośród komórek prawidłowych apoptoza zachodzi w limfocytach, tymocytach, komórkach macierzystych nabłonka płciowego i gruczołów ślinowych. Dojrzałe i zróżnicowane nielinfatyczne komórki ssaków raczej rzadko ulegają apoptozie, choć znane są doniesienia, że może dochodzić do niej w dojrzałych komórkach nabłonka jelitowego, ślinianki i gruczołów łzowych.

Znaczną rolę w procesie apoptozy odgrywa gen *p-53* i geny rodziny *bcl-2*, choć ich funkcja nie jest do końca wyjaśniona. Jeden z czynników wzrostu bFGF (*basic fibroblast growth factor*) chroni komórki śródbłonka naczyniowego przed apoptozą, jeśli podany jest natychmiast po napromienianiu bFGF rozpoczyna lub intensyfikuje procesy naprawcze w zakresie przerwań podwójnej nici DNA. Do czynności ochronnej bFGF dochodzi za pośrednictwem aktywizacji PKC (kinazy białkowej C). Nadal nie wiadomo, czy biochemiczna kaskada apoptozy rozpoczyna się na skutek sygnałów generowanych w jądrze komórkowym czy, w błonach komórkowych, czy też może w obu tych miejscach.

Wiadomo już od dawna, że radioterapia doprowadza do bloku komórek w fazie G₂, który może trwać nawet przez wiele godzin przed wejściem komórek w mitozę (M). Sądzi się, że jest to mechanizm ochronny, pozwalający na dokonanie w komórkach napraw szkód wywołanych napromienianiem przed kolejnym podziałem komórkowym. Przykładem może tu być wyeliminowanie pojedynczych mutacji w genie *RAD 9* w komórkach drożdży zablokowanych po napromienianiu w fazie G₂.

Z innych doświadczeń wynika, że poziom białek cyklin B – potrzebny w przejściu komórek z fazy G₂ do M – jest przejściowo obniżony po napromienianiu. Blok zostaje zwolniony, gdy poziom cyklin powraca do normy.

Odkrycie, że niektóre geny ulegają aktywacji pod wpływem promieniowania otworzyło drogę do nowego typu terapii, w której czynnik promieniowrażliwy sprzęgany jest z wyselekcjonowanym genem i wprowadzany do komórek nowotworowych. Stosując wąską wiązkę promieniowania zogniskowaną na guzie nowotworowym, aktywujemy transkrypcję genu w komórkach guza. Geny te w zdrowych tkankach, pozostających poza polem napromieniania, pozostają nieaktywne. Tego typu terapię bada się w systemie doświadczalnym *in vitro*.

Inną możliwością terapii genowej jest wprowadzenie do komórek guza genów *p-53* lub *TNF – α* w celu przywrócenia komórkom zdolności do apoptozy, a przez to przełamanie ich promienio- lub chemiooporności.

Gen TNF- α działa promienioczułająco poprzez:

- podwyższenie wolnych rodników w komórce,
- zwiększenie ilości uszkodzeń popromiennych,
- zwiększenie promieniowrażliwości komórek na drodze indukcji apoptozy,
- wpływ na wytwarzanie zakrzepów swoiście w naczyniach nowotworowych.

Jednocześnie gen TNF- α chroni komórki prawidłowe, w tym szpiku kostnego, przed promieniowaniem jonizującym.

Organizacja zakładu radioterapii

Nowoczesny zakład radioterapii stanowi kompleksowy system szeregu połączonych ze sobą siecią komputerową, w pełni zintegrowanych i kompatybilnych aparatów i urządzeń, służących do dokładnego zaplanowania i przeprowadzenia napromieniania chorych. Jest to tzw. linia terapeutyczna.

System ten pozwala na szybki, jednoczasowy dostęp do wprowadzonych danych medycznych i parametrów fizyczno-dozymetrycznych dotyczących każdego leczonego chorego, na każdym stanowisku współpracujących ze sobą urządzeń, do których należą:

- aparaty teleradioterapii megawoltowej,
- aparatura do brachyterapii,
- symulatory,
- aparaty zaplecza diagnostycznego wspomagające planowanie leczenia (CT, NMR, USG, PET),
- zaplecze fizyczno-dozymetryczne,
- modelarnia (warsztat techniczny),
- serwis inżynierów elektroników,
- archiwum zakładu radioterapii,
- stanowiska lekarzy radioterapeutów i techników radiografii,
- centralny system zarządzający i weryfikujący wszystkie dane o leczonych chorych i pracy zakładu radioterapii.

Do aparatów megawoltowych służących do radioterapii należą przede wszystkim przyspieszacz liniowe. W aparatach tych strumień elektronów przyspieszany jest w próżni do wysokich energii w synchronicznie zmieniającym się polu elektromagnetycznym. Z urządzeń tych – stosownie do potrzeb klinicznych – wyprowadzane są albo wiązki fotonowe wysokoenergetycznego promieniowania X (o energiach 4-25 MeV), albo wiązki elektronów (4-21 MeV). Stopniowo wycofywane są – m.in. ze względów ekologicznych – aparaty do telegammaterapii (zwane potocznie „bombami kobaltowymi”), z których uzyskuje się wiązkę promieni gamma powstającą na skutek rozpadu radioaktywnego izotopu Co-60 (nieco ponad 1 MeV).

Rodzaje radioterapii:

Promieniowanie X

W nowoczesnej radioterapii megawoltowej głęboko przenikająca wiązka wysokoenergetycznego promieniowania X jest ostro ograniczona w obrębie napromienianej objętości (bez rozproszenia na boki), co pozwala na znakomitą ochronę leżących w pobliżu nowotworu

narządów i struktur prawidłowych, krytycznie promieniowrażliwych. W celu napromienienia dawką radykalną guza nowotworowego, umiejscowionego w głębi ciała, promieniowanie megawoltowe pozwala na użycie mniejszej liczby pól wlotowych, zaoszczędzenie skóry, tkanek prawidłowych i zdrowych narządów znajdujących się na drodze wiązki promieniowania. Można w ten sposób zogniskować maksymalną dawkę całkowitą w obrębie guza z równoczesnym zmniejszeniem ekspozycji tkanek zdrowych (uzyskanie korzystniejszego indeksu terapeutycznego).

Promieniowanie elektronowe

Zastosowanie elektronów pozwala na uzyskanie wysokiego stopnia jonizacji na ograniczonym obszarze, co umożliwia podanie wysokiej dawki na guz przy oszczędzeniu tkanek otaczających.

Bardzo szybki spadek dawki umożliwia uzyskanie jej jednorodnego rozkładu bez obciążenia tkanek leżących poniżej guza. Wiązki elektronowe – w odróżnieniu od opisywanych już wiązek fotonowych – mają zastosowanie w radioterapii guzów powierzchniowych i/lub niezbyt głęboko położonych (nowotwory skóry, warg, ślinianek, obwodowych węzłów chłonnych).

Promieniowanie cząstkowe

Niekonwencjonalne wiązki promieniowania cząstkowego, wyprowadzane są z generatorów D-T, cyklotronów lub synchrociklotronów.

Promieniowanie cząstkowe obejmuje wiązki cząstek cięższych od elektronów, w tym naładowanych (hel, węgiel, argon), ujemnych mezonów pi (piony) oraz cząstek nienaładowanych, tj. neutronów i deuteronów. Wskazaniami do napromieniania cząstkowego są małe guzy środkowego obszaru mózgu (przysadka, pień), okolice gałki ocznej, ślinianki, guzy środkowej części miednicy (np. prostata).

Największe doświadczenie w stosowaniu tego rodzaju radioterapii posiadają ośrodki w USA, Kanadzie i Europie Zachodniej. W Polsce leczenie neutronami chorych na nowotwory złośliwe głowy i szyi rozpoczęto w 1978 roku we współpracy między Instytutem Onkologii i Instytutem Fizyki Jądrowej w Krakowie. Największą przeszkodą w rozpowszechnianiu radioterapii tego typu są niezwykle wysokie koszty, a w stosowaniu jonów neonu, węgla i argonu – trudności fizyczno-techniczne, związane z ich wytwarzaniem, osłoną i kolimacją. W dobie nowoczesnych metod precyzyjnego planowania i realizacji radioterapii w oparciu o techniki 3D i 4D odstąpiono w większości ośrodków od stosowania wiązek niekonwencjonalnych, choć w ostatnich latach obserwuje się powrót do ich zastosowania w praktyce klinicznej.

Brachyterapia (curieterapia) w odróżnieniu od teleradioterapii wiązkami zewnętrznymi polega na bezpośrednim napromienianiu komórek nowotworowych. Źródło promieniowania umieszcza się w guzie (brachyterapia śródtkankowa) lub w bezpośrednim jego sąsiedztwie (brachyterapia wewnątrzjamowa). Przy odpowiednim doborze pierwiastka promieniotwórczego i prawidłowym rozmieszczeniu jego źródeł dawka promieniowana w tkankach nowotworowych jest odpowiednio wysoka i jednorodna. Równocześnie gwałtowny spadek dawki poza obszarem leczonym zmniejsza do minimum ryzyko uszkodzenia zdrowych tkanek otaczających (bardzo korzystny indeks terapeutyczny).

Już w 1901 roku zastosowano rad (Ra-226) śródtkankowo i śródjamowo. Inne sztucznie wytwarzane izotopy promieniotwórcze wprowadzano do leczenia we wczesnych latach 50. – złoto

(Au-198), tantal (Ta-182), itr (Y-90), fosfor (P-32). Obecnie najczęściej znajdują zastosowanie źródła irydu (Ir-192), cezu (Cs-137), kobaltu (Co-60), jodu (J-131; J-125) oraz kalifornium (Cf-252).

Początkowo aplikacje źródeł przeprowadzano ręcznie z dużym narażaniem personelu medycznego. Dopiero w latach 60. wprowadzono i rozpowszechniono technikę *after loading*, polegającą w pierwszym etapie na bezpośrednim zabiegu wprowadzenia aplikatorów lub prowadnic i radiologicznej kontroli ich rozmieszczenia. W drugim etapie była już właściwa aplikacja źródeł promieniotwórczych – początkowo z manualnym ładowaniem, a obecnie z ładowaniem automatycznym, zdalnie sterowanym, bez narażenia personelu medycznego.

Brachyterapia ma zastosowanie jako metoda samodzielna oraz w skojarzeniu z teleradioterapią i/lub jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego (aplikacje śródoperacyjne lub pooperacyjne). Leczymy w ten sposób raki skóry, okolic głowy i szyi (warga, jama ustna, nosogardło), gruczołu piersiowego, szyjki i trzonu macicy, w lokalizacjach urologicznych (prostata, pęcherz moczowy, cewka moczowa, prącie), w przewodzie pokarmowym (przełyk, trzustka, wątroba, guzy zaotrzewnowe), w przewodzie oddechowym (tchawica, oskrzela), a także mięsaki tkanek miękkich i guzy mózgu.

Planowanie leczenia

Zarówno w teleradioterapii, jak i w brachyterapii, fundamentalne znaczenie ma precyzyjne zaplanowanie leczenia. Ta procedura jest niezbędna w radioterapii do jej prawidłowego przeprowadzenia i uzyskania całkowitego zniszczenia nowotworu z jednocześnie niewielkimi powikłaniami popromiennymi. Konieczne jest dokładne zlokalizowanie guza nowotworowego, określenie jego zasięgu i oszacowanie optymalnej objętości bloku tkanek, który powinien być objęty homogenną dawką.

W nowoczesnym planowaniu leczenia niezbędne jest posiadanie symulatora. Jest to aparat podobny do terapeutycznego, który – zamiast źródła promieniotwórczego – posiada zamontowaną lampę rentgenowską i pozwala na dokładną symulację i ustawienie wszystkich niezbędnych warunków geometrycznych przyszłej radioterapii pod kontrolą monitora telewizyjnego. Krytycznie ważne jest zagwarantowanie codziennej odtwarzalności ustalonych wyjściowo warunków napromieniania.

Pomocne są w tym dodatkowe urządzenia, unieruchamiające głowę, tułów lub kończyny (maski, podpórki, materace próżniowe fiksujące) – zależnie od leczonej okolicy. Opracowano nawet metodę unieruchomienia gałki ocznej w czasie seansu napromieniania przy pomocy specjalnej ssawki ocznej. Pozycja i ułożenie ciała chorego kontrolowane są przy użyciu centratorów laserowych. Niezwykle pomocne są także urządzenia do radioterapii stereotaktycznej (radiochirurgia guzów mózgu) oraz techniki isocentrum i terapii obrotowej. W ostatnich latach znajduje coraz szersze zastosowanie technika trójwymiarowego planowania leczenia – 3D. W tym systemie planowania radioterapii na ekranie monitora można uzyskać dowolne, trójwymiarowe obrazy analizowanych warstw ciała pod różnymi kątami i z dowolnej strony, wykonując odpowiednie manewry graficznym obrazem komputera (tzw. multimedialna przestrzenna technika wirtualna). Pomocne podczas symulacji są wyprzedzająco wykonywane badania diagnostyczne w oparciu o najnowsze zdobycze technik obrazowania: radiologię cyfrową, komputerową tomografię poprzeczną, ultrasonografię, rezonans magnetyczny, tomografię pozytonową. Dane

z tych urządzeń i zapisane w pamięci zbiorczej komputera obrazy mogą być, zależnie od potrzeb, jednocześnie analizowane na monitorze planowania leczenia.

W podobny sposób można dowolnie symulować i dopasowywać pola wlotowe wiązek promieniowania i uwidaczniać przestrzenną siatkę izodoz, nakładając się na szczegóły anatomiczne w objętości napromienianej. Dodatkowo – dzięki technice BEV (ang. *Beam's Eye-view*) – możliwy jest przestrzenny wgląd w głąb objętości napromienianej z pozycji oka obserwatora, patrzącego wzdłuż osi wchodzącej wiązki promieniowania zogniskowanej na guzie. Takiego podglądu można dokonać z pozycji każdego z zastosowanych pól wlotowych.

Nowoczesnym rozwiązaniem technicznym, pozwalającym na dokładniejsze zogniskowanie wiązki promieniowania na guzie z większym oszczędzeniem tkanek prawidłowych (szczególnie narządów krytycznie promieniowrażliwych takich jak rdzeń kręgowy, płuca, serce, jelito, nerki, gałka oczna, ucho wewnętrzne, gruczoły ślinowe), jest wykorzystanie kolimatora wielolistkowego (MLC – *multileaf collimator*). Informacja o kształcie zaplanowanego pola wlotowego przekazana jest za pomocą sieci komputerowej do aparatu terapeutycznego, gdzie w kolimatorze w kilka sekund ustawiają się odpowiednio przesłony listkowe, modyfikujące wychodzącą wiązkę promieniowania. Do radioterapii stereotaktycznej oka skonstruowano bardzo precyzyjny kolimator mikrowielolistkowy (*micromultileaf collimator*).

Stwierdzono już wstępnie, że spożytkowując tak precyzyjny system planowania radioterapii, można pokusić się o podwyższenie całkowitych dawek napromieniania o co najmniej 10-20% w leczeniu nowotworów płuca, mózgu, prostaty, a guzów wątroby – nawet o 100%. Oczekuje się więc, że dzięki planowaniu radioterapii w systemie 3D uzyska się lepsze wyniki leczenia bez wzrostu powikłań popromiennych (wykonywane są kontrolowane doświadczenia kliniczne, aby potwierdzić tę hipotezę). Technika 3D pozwoliła na rozwinięcie chirurgii i radioterapii stereotaktycznej.

Coraz szerzej znajdują zastosowanie przyspieszacze linowe do radioterapii dynamicznej – konformalnej (dostosowawczej) wielopłaszczyznowej, z modulacją intensywności wiązki promieniowania (IMRT – *intensity modulated radiotherapy*), w których komputerowo sterowane są – zgodnie z uprzednim zaprogramowaniem – wszelkie ruchy, zarówno ramienia kolimatora aparatu, stołu terapeutycznego, jak i ustawienia dynamicznych filtrów klinowych. System ten zapewnia szybki i odpowiedni dobór kierunków padania wiązek, czasu ekspozycji z poszczególnych pól wlotowych, zmieniających się wielkości pól i głębokości deponowania energii promienistej – a wszystko to w trakcie trwania seansu napromieniania.

W wielu pracujących już przyspieszaczach wmontowany jest system wizualizacji pola (ang. *portal vision*), tj. bieżącej kontroli zachowania ustalonych warunków napromieniania pod kontrolą monitora, z możliwością wykonywania korekty podczas trwania seansu radioterapii (obrazowanie *on line* – EPID, *electronic portal imaging device*). Stosuje się także system dozymetrii *in vivo*.

Testowana jest także w warunkach klinicznych technika 4D CTRT (4D *conformal radiotherapy*). Czwarty wymiar to czas a ściśle zmiany zachodzące w trakcie seansu napromieniania dotyczące położenia i/lub kształtu objętości bloku napromienianych tkanek. Uwzględnia się mimowolne ruchy narządów zachodzące podczas procesu oddychania (płuca, gruczoły piersiowe) i trawienia (jelita, nerki, gruczoł krokowy). Dodatkowo można zastosować technikę IGRT (*image guided radiotherapy*) to jest radioterapię kierowaną obrazem, co w sumie pozwala na dynamiczne dokonywanie korekty w zakresie codziennych różnic w ułożeniu oraz ruchomości narządów.

Ostatnio wprowadzono do praktyki klinicznej megawoltową tomografię komputerową o stożkowym kształcie wiązki (MCTV – *megavoltage cone-beam CT*), co umożliwia rekonstrukcję rozkładu dawki dziennej w czasie rzeczywistym. Pozwala to na opracowanie tzw. radioterapii adaptacyjnej – pozwalającej na modulację dawki przepisanej i podawanej na podstawie codziennej a nie zaplanowanej pierwotnie dawki promieniowania.

Radioterapia konformalna daje możliwość podwyższenia radykalnej dawki całkowitej o około 20-25%, przy jednoczesnym ograniczeniu objętości bloku tkanek napromienianych pełną dawką o około 30-40%. W ten sposób znacząco można podwyższyć indeks terapeutyczny (20-30%), co za tym idzie – poprawić wyniki i jakość leczenia oraz jakość życia w trakcie i po leczeniu.

Zarówno w teleterapii, jak i brachyterapii, kardynalne znaczenie ma znajomość zasad i przestrzeganie permanentnego stosowania standardowych procedur kontroli jakości radioterapii.

Kojarzenie radioterapii z innymi metodami leczenia

Nie sposób pominąć znaczącej ewolucji odnośnie możliwości i wydolności współczesnej radioterapii, również w skojarzeniu z innymi metodami.

Uznana jest już rola radioterapii uzupełniającej zabiegów chirurgicznych oszczędzających. Użytkowanie w niektórych sytuacjach klinicznych lepszych wyników w skojarzeniu radio- i chemioterapii można tłumaczyć zarówno działaniem cytostatyków jako związków promienio-uwrażliwiających, jak i efektem addytywnym radioterapii działającej miejscowo i chemioterapii jako leczenia układowego.

W leczeniu raka drobnokomórkowego płuc 30 lat temu preferowano napromienianie; w latach 70. okazało się, że możliwe jest uzyskanie całkowitych remisji po zastosowaniu polichemioterapii. W 1980 roku prospektywne kontrolowane doświadczenie kliniczne w chorobie ograniczonej do klatki piersiowej przyniosło większy odsetek przeżyć w ramieniu, gdzie do chemioterapii dołączono napromienianie klatki piersiowej. Potwierdziły to dwie, meta-analizy wskazujące na wieloletnie przeżycia dochodzące do 25%, przy odpowiedzi na leczenie skojarzone u około 80% chorych.

Błędem w sztuce lekarskiej jest wykonywanie okaleczającej amputacji brzuszno-kroczonej w większości przypadków raków kanału odbytu. Metoda skojarzenia radioterapii z chemioterapią, daje 60-90% przeżyć 5-letnich z zachowaniem u większości chorych tak leczonych czynności zwieraczy odbytu. Zabieg chirurgiczny rezerwowany jest dla wznów choroby.

W przypadkach inwazyjnych raków pęcherza alternatywnym postępowaniem do radykalnej cystektomii może być postępowanie zachowawcze, łączące radioterapię z chemioterapią (50% wieloletnich przeżyć, z zachowaniem pęcherza u 58% chorych).

Podobna sytuacja ma miejsce w przypadkach raka przełyku. Wyniki kontrolowanych doświadczeń klinicznych wskazują na 3-letnie przeżycia bez czynnego procesu chorobowego dochodzące do 25%, jeśli do radioterapii dołączyć chemioterapię.

Z powodzeniem stosowana jest radykalna radioterapia we wczesnych stadiach zaawansowania raka głosi, nagłosi, języka i dna jamy ustnej. Dla chorych ze zmianami zaawansowanymi – kwalifikującymi się niejednokrotnie do zabiegów radykalnych – obiecujące mogą być wyniki badań, w których po chemioterapii poprzedzającej radioterapię obserwowano 60-70% odpowiedzi, w tym 10-20% całkowitych remisji.

Podobny odsetek przeżyć obserwuje się w zaawansowanych rakach krtani, zarówno po radiochemioterapii, jak i po laryngiektomii. Jednoczasowa chemioterapia i radioterapia z modulacją intensywności wiązki promieniowania pozwala osiągnąć wzrost wyleczeń miejscowych do 78% i zachowanie krtani w 88%.

Okaleczające zabiegi chirurgiczne stosowane są ratunkowo w przypadku niepowodzenia metod zachowawczych.

Klasycznym przykładem zachowania narządu i zastosowania radioterapii po oszczędzających zabiegach chirurgicznych są przypadki miejscowo zaawansowanego raka piersi ($T < 5$ cm). Wyniki takiego leczenia (70% przeżyć 10-letnich) są porównywalne z radykalną mastektomią (67%), co potwierdziło się w 6 prospektywnych kontrolowanych doświadczeniach klinicznych.

W leczeniu mięsaków tkanek miękkich kończyn przez dziesięciolecia standardowym postępowaniem były amputacje. Od 1970 roku wiemy, że podobne efekty wyleczenia miejscowego przynosi wykonanie szerokiego wycięcia chirurgicznego w skojarzeniu z radioterapią.

Nie sposób nie wspomnieć o roli radioterapii jako uzupełnienia radykalnych zabiegów chirurgicznych, jeśli istnieją wskazania onkologiczne. W rakach odbytnicy u 20-50% chorych stwierdza się naciekanie ściany jelita i/lub zajęcie węzłów chłonnych. Radioterapia pooperacyjna powoduje zmniejszenie odsetka wznów miejscowych, natomiast dodanie chemioterapii wydłuża także przeżycie chorych.

Dodanie radioterapii ściany klatki piersiowej do chemioterapii pooperacyjnej powinno być uwzględnione u kobiet z rakiem piersi, gdy średnica guza przekracza 5 cm i stwierdza się zajęcie więcej niż 4 węzłów chłonnych. Kontrolowane doświadczenia kliniczne pokazały, że nie tylko unika się w ten sposób wznów miejscowych, lecz także w grupie napromienianych dłuższe są przeżycia chorych w porównaniu z grupą leczonych wyłącznie chemicznie.

Przed nami otwiera się zupełnie nowa era terapii celowanej molekularnie wspomagającej dotychczas stosowane konwencjonalne leczenie skojarzone. Przykładem może być podawanie przeciwciała (cetuximab) skierowanego na receptory naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – *epidermal growth factor receptor*) komórek raka zlokalizowanych w regionie głowy i szyi i po ich zablokowaniu zwiększenie wrażliwości na promieniowanie jonizujące.

Radioterapia paliatywna

W każdym zakładzie radioterapii mniej więcej 50% zgłaszających się chorych wymaga leczenia paliatywnego. Nie należy zapominać, że stosując zaledwie jedną lub parę wysokich frakcji, można uzyskać stosunkowo szybko korzystny efekt u większości pacjentów z zaawansowanym nowotworem (podwyższenie jakości życia!).

Efektywność takiego postępowania polega na możliwości uzyskania:

- zniesienia lub złagodzenia bólów,
- zahamowania krwawień (płuco, pęcherz moczowy, gruczoł piersiowy, odbytnica),
- gojenia owrzodzeń nacieków egzofitycznych (gruczoł piersiowy, krocze),
- zmniejszenia objawów ucisku rdzenia kręgowego,
- odbarczenia w zespole żyły próżnej górnej,
- zmniejszenia wielu dolegliwości w przypadkach przerzutów, np. do mózgu i kości.

Powikłania wczesne i późne radioterapii i chemioterapii oraz leczenia skojarzonego

Chorzy, u których planowane jest wdrożenie radioterapii i/lub chemioterapii, powinni zostać wyczerpująco poinformowani przez lekarza prowadzącego o planowanym sposobie leczenia, potencjalnych możliwościach wystąpienia objawów ubocznych oraz ich łagodzenia lub zapobiegania.

Powikłania wczesne ostre występują w trakcie leczenia i do trzech miesięcy po jego zakończeniu, trwają zwykle stosunkowo krótko i są najczęściej odwracalne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia wspomagającego.

Powikłania późne (przewlekłe) obserwowane są w okresie kilku do kilkunastu miesięcy, a nawet do kilkunastu lat po leczeniu. Część z nich jest nieodwracalna i utrwalona, a co więcej – powodująca zagrożenie życia w związku z poważnym uszkodzeniem narządów krytycznie promienio- i chemiowrażliwych. Im bardziej toksyczne i długotrwałe leczenie (niski indeks terapeutyczny) i im większe odstępstwa od ustalonych standardów jakości leczenia i dobrej praktyki klinicznej, tym większy odsetek poważnych i śmiertelnych powikłań i niższa jakość życia u pacjentów przeżywających wiele lat po leczeniu.

Powyższe powikłania dotyczą najczęściej: skóry, włosów, błon śluzowych jamy ustnej i gardła, krtani, przełyku, zaburzeń hemopoezy (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki, zespół złego wchłaniania), układu oddechowego (zapalenia i zwłóknienia płuc), serca (kardiomiopatia, zaburzenia rytmu), narządów rodnych (zaburzenia i zanik miesiączkowania, niepłodność), zaburzeń neurologicznych (polineuropatia, zmiany zwyrodnieniowe w ośrodkowym układzie nerwowym), zmian w układzie siateczkowo-śródbłonkowym oraz powstawania nowotworów wtórnych. Należy pamiętać o indywidualnych i nieprzewidywalnych, nasilonych reakcjach wczesnych i późnych oraz wyższej toksyczności leczenia skojarzonego: chemio- i radioterapii stosowanych w maksymalnych dawkach radykalnych.

W niektórych przypadkach chemioterapia podawana po radioterapii (nawet po dłuższym okresie czasu) może spowodować nasiloną reakcję w okolicach uprzednio napromienianych (ang. *radiation recall effect*) – odczyny na skórze, śluzówkach przełyku i odbytnicy, a także w wątrobie i nerkach. Zjawisko to zachodzi szczególnie wtedy, gdy w programach chemioterapii stosuje się: aktynomycynę D, bleomycynę, epirubicynę, cyklofosfamid oraz metotreksat. W powyższych przypadkach dobre efekty przynosi zastosowanie sterydów.

Podsumowanie

1. Radioterapia pozostaje podstawową metodą w interdyscyplinarnym leczeniu nowotworów, znajduje się w nieustannym rozwoju i doskonaleniu stosownie do postępu nauk podstawowych, techniki, fizyki medycznej i dopływu informacji z rzetelnie przeprowadzonych kontrolowanych doświadczeń klinicznych.
2. Radioterapia w skojarzeniu z chirurgią i/lub chemioterapią wpływa na uzyskanie wyższego odsetka wyleczeń, nierzadko z zaoszczędzeniem chorego narządu.
3. Nowe zdobycze techniki komputerowej, a w szczególności rozwinięcie trój- i czterowymiarowego systemu planowania leczenia, pozwalają na bardziej precyzyjne napromie-

nianie wyższymi i bardziej skutecznymi niż dotąd dawkami, bez zwiększonego ryzyka powikłań.

4. Dynamiczny rozwój biologii molekularnej i badanie zjawisk zachodzących w komórkach po napromienianiu rokuje uzyskanie potencjalnych możliwości indywidualnego sterowania odpowiedzią komórek na radioterapię i/ lub chemioterapię (technika mikromacierzy) oraz zastosowanie na szeroką skalę nowego rodzaju terapii celowanej molekularnie lub genowej, które uzupełniać będą radio-i chemioterapię konwencjonalną.

Bibliografia

1. Laurence T.S., Ten Haken R.K., Giaccia A: Principles of Radiation Oncology, W: Cancer, Principles and Practice of Oncology DeVita V.T. Jr., Laurence T.S., Rosenberg S.A. (red.) 8-th edition, Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2008, ZI: 307-336.
2. Connell P. P., Martel M.K., Hellman S.: Principles of Radiation Oncology, W: Cancer, Principles and Practice of Oncology DeVita V Jr. Hellmann S, Rosenberg S.A. (red) 7-th edition, Philadelphia; JB. Lippincott Comp. 2005, 13:267.
3. Bucci M.K., Bevan A., Roach M. III: Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3 D, to IMRT, to 4D, and Beyond, CA Cancer J. Clin 2005; 55; 117-134.
4. Halperin E.C, Perez C.A., Brady L.W.K. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5-th edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
5. Fuks Z.: The Role of the sphingomyelin pathway and protein kinase C in radiation- induced cell kill. W: Important Advances in Oncology DeVita V Jr, Hellman S, Rosenberg S.A. (red) 1995, Philadelphia: JB Lippincott Comp. 2:19.
6. Lichter A.S., Lawrence T.S.: Medical Progress: Recent Advances in Radiation Oncology. N Engl J Med 1995, 332:371.
7. Lichter A.S., Ten Haken R.K: Three- Dimensional treatment Planning and Conformal Radiation Dose- Delivery. W: Important Advances in Oncology DeVita V Jr, Hellman S, Rosenberg S.A (red.) 1995 Philadelphia: JB Lippincott Comp. 8: 95.
8. Meder J., Michałowski A.: Radiobiologiczne podstawy radioterapii. W: Onkologia kliniczna (pod red. T. Koszarowski, Warszawa PZWL 1985, 6:137.

XV. Podstawy kliniczne chemioterapii nowotworów

Piotr SIEDLECKI

Znajomość podstaw biologicznych rozwoju nowotworów, ich kinetyki komórkowej oraz mechanizmów oporności umożliwia stosowanie bardziej skutecznej chemioterapii. Obecnie jedynie około 10% chorych na nowotwory złośliwe można wyleczyć wyłącznie w wyniku zastosowaniu chemioterapii. Do grupy takich nowotworów zaliczamy ostre białaczki u dzieci, nowotwory zarodkowe jądra, większość litych nowotworów u dzieci, raka kosmówki, część chłoniaków złośliwych ziarniczych i nieziarniczych. W wypadku skojarzenia chemioterapii z metodami leczenia miejscowego odsetek ten zwiększa się (największe korzyści w raku piersi, raku jelita grubego i raku jajnika). W dużej grupie nowotworów uzyskanie odpowiedzi w stadium zaawansowanym choroby prowadzi do istotnego wydłużenia życia (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuca, ostre białaczki u dorosłych). Nadal jednak w wielu nowotworach nawet uzyskanie obiektywnej odpowiedzi nie wydłuża istotnie życia chorych (np. rak płaskonabłonkowy głowy i szyi, niedrobnokomórkowy rak płuca, mięsaki tkanek miękkich i kości, czerniak, rak pęcherza moczowego) lub nie ma praktycznie możliwości uzyskiwania obiektywnych odpowiedzi (np. rak wątroby, nerki, tarczycy). Dalszy rozwój wiedzy na temat podstaw molekularnych procesów powstawania nowotworów i zastosowanie uzyskanych informacji w praktyce klinicznej mogą poprawić wydolność leczenia systemowego nowotworów.

Niniejszy rozdział przedstawia podstawy teoretyczne tradycyjnej chemioterapii oraz omawia poszczególne zastosowania tej metody leczenia.

Podstawy teoretyczne

Wzrost nowotworów złośliwych i ich przebieg naturalny oraz podatność na leczenie wynikają z kinetyki komórkowej. Podstawową właściwością kinetyki komórkowej (zarówno komórek prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo) jest fazowość cyklu komórkowego. Jest on złożony z 4 faz, które obejmują okres przygotowania do podziału i zasadniczy podział komórek. W fazie G1 zachodzą procesy przygotowania do syntezy DNA. W fazie S dochodzi

do replikacji genomu i zawartość DNA zwiększa się 2-krotnie. Następnie komórka wkracza w krótkotrwały okres spoczynkowy – fazę G2, po którym ma miejsce zasadniczy proces podziału i powstania 2 komórek potomnych – faza M. Komórki potomne mogą należeć do jednej z 3 subpopulacji: komórek dojrzałych (ostatecznie zróżnicowanych) nie podlegających podziałom, aktywnych komórek ulegających stałej proliferacji i komórek spoczynkowych, mogących ponownie wejść do cyklu komórkowego (komórki w fazie G0). W guzach nowotworowych mogą się jednocześnie znajdować wszystkie wymienione subpopulacje.

Komórki nowotworowe, w odróżnieniu od odnawiających się komórek prawidłowych, charakteryzuje niepoahamowany wzrost. Przyrost liczby komórek jest większy niż ich ubytek, podczas gdy w warunkach prawidłowych liczba odnawianych komórek jest równa lub mniejsza niż ich przyrost.

Dynamikę wzrostu komórek określają następujące parametry:

- Frakcja wzrostowa (wyznaczana przez odsetek komórek w danym momencie dzielących się – będących w cyklu komórkowym).
- Długość cyklu komórkowego (wyznaczany przez tzw. czas podwojenia).
- Wskaźnik ubytku komórkowego (wyznaczany przez odsetek komórek ulegających utracie).

Na podstawie danych eksperymentalnych stwierdzono, że w miarę przyrostu masy guza zwalnia się jego dynamika wzrostu (zmniejsza się wskaźnik proliferacji i wydłuża czas podwojenia). Guzy o małej masie są z tego względu najbardziej podatne na działanie leków cytostasy. Ponadto wykazano, że w porównaniu z szybko wzrastającymi komórkami prawidłowymi dynamika wzrostu komórek nowotworowych jest mniejsza. Jest to podstawą koncepcji stosowania przerw między kolejnymi kursami chemioterapii.

Leki cytostasy (z wyjątkiem ostatnio wprowadzanych klas leków biologicznych o specyficznym działaniu immunomodulującym i innych terapii celowanych) wpływają niespecyficznie na wszystkie komórki w organizmie, co jest zależne głównie od dynamiki ich wzrostu. Z przedstawionych danych wynika, że im mniejszy nowotwór, tym bardziej wrażliwy na leczenie cytostasy (szybszy wzrost). Wyjaśnia to skuteczność leczenia uzupełniającego w nowotworach, które w stadiach zaawansowanych są odporne na leczenie chemiczne, oraz uzasadnia celowość leczenia skojarzonego, w którym zabiegami cytoredukcyjnymi (leczenie chirurgiczne i/lub napromienianie) zmniejszamy masę nowotworu i zwiększamy jego dynamikę wzrostu (a więc i wrażliwość na leczenie cytostasy). Nieskuteczność leczenia uzupełniającego w niektórych nowotworach (np. czerniaku) było przyczyną opracowania odmiennego modelu wzrostu nowotworu (hipoteza Nortona). Według tej teorii początkowo występuje powolny wzrost, następnie faza jego przyspieszenia i wreszcie końcowa faza spowolnienia.

Określenie parametrów dynamiki wzrostu dla tkanek prawidłowych tłumaczy pochodzenie głównych objawów niepożądanych, towarzyszących stosowaniu cytostasy (szpik, nabłonki, włosy, skóra).

Jednorazowa dawka leku wywiera wpływ na określony odsetek (a nie bezwzględną liczbę) komórek – jest to tzw. pierwsza zasada kinetyki. Oznacza to, że im większy guz, tym więcej razy należy podać leki lub lek w celu zmniejszenia jego masy.

Ogólnie leki cytostasy można podzielić na fazowo specyficzne, to jest takie, które działają głównie na komórki znajdujące się w określonej fazie cyklu komórkowego i leki cyklo-specyficzne, działające na komórki będące w cyklu, ale w mniejszym stopniu uzależnione

od określonej jego fazy. Typowymi przykładami leków fazowospecyficznych są antymetabolity (arabinozyd cytozyny, fludarabina, 5-fluorouracyl, gemcytabina, hydroksymocznik, kapecytabina, 6-merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina) oraz niektóre inne leki (np. prokarbazyna i doksorubicyna) – działające w fazie S, leki z grupy tzw. trucizn mitotycznych – pochodne alkaloidów Vinca (winblastyna, winkrystyna, winorelbina), pochodne podofilotoksynowe (etopozyd i tenipozyd) oraz taksoidy (docetaksel i paklitaksel) – działające w fazie M, asparginaza i kortykosteroidy – działające w fazie G1, oraz bleomycyna, mitoksantron, irinotekan i mitoksantron – działające w fazie G2. Do grupy leków cyklospecyficznych (niezależnych od fazy cyklu) zaliczamy leki alkilujące, antracykliny i pochodne nitrozomocznika.

Wraz ze wzrostem dawki leku cyklo-specyficznego zwiększa się jego efekt cytotoksyczny. Istnienie zależności liniowej między dawką i efektem w wypadku tej grupy leków leży u podstaw koncepcji chemioterapii wysokodawkowanej. W wypadku leku fazowo-specyficznego zależność między wysokością dawki i efektem występuje tylko do określonej granicy, poza którą – mimo dalszego wzrostu dawki – nie obserwuje się zwiększenia efektu cytotoksycznego.

Zasady kinetyki komórkowej wskazują, że w przypadkach nowotworów wrażliwych na działanie chemioterapii zasadniczym czynnikiem wyznaczającym wydolność tej metody leczenia jest stosowanie leków w dawkach należnych. Redukcje dawek leków prowadzą do zmniejszenia szans na uzyskanie wyleczenia (zmniejszenie dawek o 20% ogranicza wskaźnik wyleczeń o około 50%).

Z badań na zwierzętach wynika, że najbardziej skuteczne dawki, dające najwyższy odsetek wyleczeń, powodują jednocześnie wśród leczonych zwierząt istotną śmiertelność na skutek objawów niepożądanych. W wypadku stosowania leków cytotoksycznych u ludzi, aby wywołać znamienny efekt terapeutyczny, narażamy chorych na objawy niepożądane, które czasem mogą spowodować nawet zagrożenie życia i zgon.

Z wyjątkiem bardzo wrażliwych nowotworów, poddających się leczeniu pojedynczym lekiem (np. nabłoniak kosmówkowy o dobrym rokowaniu – metotreksat), w większości przypadków stosujemy programy wielolekowe. Chemioterapia wielolekowa teoretycznie w większym stopniu działa na nowotwory heterogenne pod względem chemiowrażliwości i zapobiega selekcji klonów komórek opornych. W programach wielolekowych kojarzymy aktywne leki o różnym mechanizmie działania (chętnie leki wykazujące synergizm lub addytywność działania) i odmiennej (tzn. najlepiej nie sumującej się) toksyczności. Powinny to być leki o aktywności potwierdzonej w monoterapii (optymalnie prowadzące w monoterapii do uzyskania wysokiego odsetka całkowitych odpowiedzi) i jednocześnie pozbawione wzajemnej oporności krzyżowej. Należy je stosować w określonym rytmie (przerwy między podaniami powinny być możliwie krótkie i pozwalać na pełną odnowę uszkodzeń najbardziej wrażliwych tkanek prawidłowych). Po okresie tworzenia programów opartych na wielu lekach powrócono do starej zasady, że wszelkie kombinacje zawierające więcej niż 3 leki stwarzają trudne do opanowania ryzyko wystąpienia nieobliczalnych wzajemnych interakcji, które najczęściej niwelują korzyści z takich połączeń. Obecnie w chemioterapii nowotworów raczej do wyjątków należą bardziej złożone programy.

Podobnie jak koncepcja zwiększania liczby leków w programach chemioterapii, nie potwierdziła się w codziennej praktyce klinicznej teoria Goldie-Coldmana. Według tej teorii stosowanie naprzemiennie różnych leków lub programów mogłoby wyeliminować lub ograniczyć pierwotną chemiooporność lub wczesną oporność wtórną.

Efekt cytostatyczny zależy od dawki – niskie stężenia leku fazowo-specyficznego prowadzi jedynie do zahamowania cyklu komórkowego w fazie, w której działa ten lek i do nagromadzenia się komórek. Podanie następnie wyższej dawki leku wywiera swoje działanie na większy odsetek wrażliwych komórek. Po takiej ekspozycji duża liczba komórek wkracza w cykl komórkowy i podanie leku działającego w następnej fazie wpływa na większą liczbę komórek. Obie sytuacje określamy mianem synchronizacji komórek. Niestety, z uwagi na wysoką frakcję wzrostową niektórych prawidłowych tkanek (szpik, nabłonki) można spodziewać się znacznego nasilenia objawów niepożądanych, ponieważ synchronizacja dotyczyć będzie w większym stopniu komórek prawidłowych niż nowotworowych.

Jedną z cech przypisywanych komórkom nowotworowym jest to, że – w odróżnieniu od komórek prawidłowych – dynamika ich wzrostu nie podlega rytmom dobowym. Ekspozycja na leki w chwili, gdy w prawidłowych układach spowalnia się dynamika wzrostu (chronoterapia) może potencjalnie zmniejszyć nasilenie objawów niepożądanych, nie zmieniając efektu terapeutycznego. Niestety, wiedza praktyczna na temat zastosowania koncepcji chronoterapii jest bardzo ograniczona.

Chemooporność

Podstawowym ograniczeniem skuteczności chemioterapii jest występowanie oporności na leki. Istnieje wiele mechanizmów oporności i często jest ona zależna od interakcji kilku mechanizmów. Wśród mechanizmów chemooporności wyróżnić można mechanizmy komórkowe i biochemiczne (upośledzone gromadzenie leków w komórkach, ograniczenie ich aktywacji wewnątrzkomórkowej lub zwiększenie dezaktywacji, nasilenie procesów naprawy uszkodzeń wywołanych przez leki). Większość mechanizmów komórkowych i biochemicznych jest następstwem zmian ekspresji genów. Istnieje również grupa mechanizmów anatomicznych (np. istnienie naturalnych barier w ustroju).

Zmniejszenie wrażliwości na leki może być wynikiem umiejscowienia komórek w cyklu – komórki w fazie G0 są niewrażliwe na działanie leków aktywnych w fazie S. Jest to tzw. oporność kinetyczna, która może być czasowa (komórki mogą wejść w cykl i odpowiednią jego fazę w wypadku długotrwałego utrzymywania się odpowiedniego stężenia leku). Istnieje również tzw. oporność farmakologiczna, która wynika z niemożności utrzymania właściwego stężenia leku (np. w przypadkach nowotworów ośrodkowego układu nerwowego nie ma możliwości uzyskania efektywnego terapeutycznie stężenia leków przez dłuższy czas, ponieważ prowadziłoby to do zagrażającej życiu toksyczności systemowej).

Powtarzane ekspozycje komórek nowotworu na działanie jednego leku prowadzą do powstania oporności krzyżowej na inne leki tej samej grupy. Jest to proces zależny od nadmiernej ekspresji genu oporności MDR-1, który koduje P-glikoproteinę (Pgp). Pgp stanowi „pompę” usuwającą z komórek egzogenne toksyny lub endogenne metabolity o działaniu toksycznym. Jest ona obecna w wielu tkankach prawidłowych (np. komórki nabłonka przewodu pokarmowego, komórki śródbłonka naczyń włosowatych). Nadekspresja MDR-1 łączy się z opornością na chemioterapię i niemożnością uzyskania długotrwałych remisji oraz krótszym przeżyciem. Odpowiada jednocześnie za oporność nabytą, o czym świadczy wzrost ekspresji MDR-1 w przypadkach nawrotów nowotworów, w porównaniu ze stopniem ekspresji w chwili rozpoznania nowotworu. Spośród leków stosowanych obecnie w chemioterapii w największym stopniu po-

datne na rozwinięcie oporności w wyniku nadekspresji MDR-1 są antracykliny, taksoidy i alkaloidy Vinca. Oporność na lek jednej z tych grup oznacza często oporność na pozostałe. Próby przeciwdziałania oporności związanej z Pgp polegają na stosowaniu substancji hamujących jej aktywność (np. kolchicina, cyklosporyna). Substancje tego rodzaju, stosowane w stężeniach pozwalających na zahamowanie aktywności Pgp, są na ogół obciążone poważną toksycznością. Innym sposobem „przełamania” oporności jest uzyskanie wysokiego stężenia leków w komórkach nowotworu poprzez stosowanie leczenia wysokodawkowanego, wlewów ciągłych lub leków nie podlegających działaniu Pgp (np. pochodne platyny).

Leczenie uzupełniające

Leczenie uzupełniające dzieli się na adiuwantowe i neoadiuwantowe. Leczenie adiuwantowe oznacza stosowanie cytostatyków skojarzone z radykalną radioterapią lub radykalnym, operacyjnym usunięciem guza pierwotnego, a skierowane przeciwko domniemanym przerzutom, dla których istnienia brakuje wykładników w wynikach odpowiednich badań diagnostycznych, ale których późniejsze ujawnienie się jest wysoce prawdopodobne (zmiany subkliniczne – mikroprzerzuty). Leczenie neoadiuwantowe oznacza leczenie uzupełniające, które poprzedza leczenie radykalne i ma na celu wczesne oddziaływanie na mikroprzerzuty. Odmianą tego rodzaju postępowania jest leczenie indukcyjne – również poprzedzają leczenie miejscowe o założeniu radykalnym, ale jego celem jest przede wszystkim uzyskanie zmniejszenia masy guza i ułatwienie przeprowadzenia leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

Pierwsze próby leczenia uzupełniającego (thiotepa – Ravid, 1955 i 5-fluorouracyl – Veterans Administration, 1962) w raku piersi miały na celu usunięcie uwolnionych w czasie zabiegu komórek nowotworowych kilkudniową chemioterapią okołoperacyjną. Ten sposób leczenia pozostał bez wpływu na wyniki bezpośrednie i odległe. Podstawy współczesnej chemioterapii uzupełniającej stworzyły prace Skippera i Schabela. Dość szybko uzyskano potwierdzenie celowości takiego postępowania, zwłaszcza w niektórych nowotworach wieku dziecięcego (nerczak płodowy, mięsak prążkowanokomórkowy, mięsak Ewinga, kostniakomięsak). Obserwacje kliniczne potwierdziły słuszność hipotezy, że w przebiegu wielu nowotworów dochodzi do wystąpienia przerzutów już w bardzo wczesnym etapie rozwoju.

W latach 70. zakładano możliwość wyodrębnienia grupy chorych źle rokujących, u których w chwili zabiegu operacyjnego istniały mikroprzerzuty nie objęte leczeniem. Spodziewano się, że mikroogniska nowotworu będą się prawdopodobnie charakteryzowały dużą dynamiką wzrostu, przez co okażą się bardziej podatne na chemioterapię. Ustalono rolę leczenia uzupełniającego w raku piersi i raku jelita grubego. Leczenie uzupełniające w czerniaku złośliwym i niedrobnokomórkowym raku płuca nie przyniosło spodziewanej poprawy wyników.

Leczenie uzupełniające, z wyjątkiem wspomnianych nowotworów wieku dziecięcego oraz raka piersi u kobiet i raka jelita grubego, jest nadal na etapie badań. Powinno ono dotyczyć grup chorych z dużym ryzykiem rozsiewu nowotworowego. Należy podawać maksymalne dopuszczalne dawki leków, a leczenie powinno być rozpoczynane jak najwcześniej po leczeniu chirurgicznym. Oceniając wartość takiego leczenia, należy brać pod uwagę nie tylko toksyczność bezpośrednią i związaną z nią gorszą jakość przeżycia, lecz także toksyczność odległą (np. zmiany genetyczne, wtórne nowotwory, bezpłodność lub wady wrodzone u potomstwa).

Przy obecnym stanie wiedzy, ze względu na krótki okres obserwacji dysponuje się bardzo niepełnymi danymi na temat toksyczności odległej i dlatego trudno jest ocenić ryzyko, na jakie naraża się chorych. Można się spodziewać, że w niektórych nowotworach bardziej skuteczna okaże się uzupełniająca chemioterapia przedoperacyjna, tzw. neoadiuwantowa, ponieważ:

- Zabieg chirurgiczny opóźnia rozpoczęcie leczenia systemowego (mniejsza zmiana jest bardziej podatna na chemioterapię),
- Dłuższy okres rozwoju nowotworu stanowi większe niebezpieczeństwo powstania opornych na cytostatyki klonów komórek,
- Może zniszczyć lub pozbawić uwolnione w czasie operacji komórki nowotworowe zdolności tworzenia przerzutów,
- Jest jedyną w swoim rodzaju szansą oceny *in vivo* skuteczności stosowanego leczenia (w materiale operacyjnym ocenianym przez patologa) i umożliwia ewentualną zmianę postępowania po operacji,
- Usuwa lub zmniejsza zjawisko ewentualnego przyspieszenia wzrostu nowotworu spowodowanego zmniejszeniem jego masy.

Może uczynić zabieg łatwiejszym technicznie i ewentualnie ograniczyć jego rozmiary.

Obecnie trwają liczne badania roli leczenia przedoperacyjnego, m.in. w raku piersi, mięsakach, nowotworach głowy i szyi, niedrobnokomórkowym raku płuca oraz raku przełyku. W niektórych z wymienionych wskazań miejsce przedoperacyjnej chemioterapii zostało dość dobrze określone.

Chemioterapia dokanałowa

Wraz ze zwiększeniem skuteczności leczenia obserwuje się wzrost częstości zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu raka piersi, guzów zarodkowych jądra, raka drobnokomórkowego płuca oraz chłoniaków złośliwych, co staje się często przyczyną niepowodzeń leczenia. Skuteczna chemioterapia przedłużająca życie daje czas na wzrost i ujawnienie się przerzutów w OUN, swoistym „sanktuarium”, niedostępnym dla większości leków (ograniczona przepuszczalność bariery krew–mózg dla większości cytostatyków).

Zajęcie OUN może wystąpić w postaci guzów mózgu lub rdzenia kręgowego oraz nacieków opon mózgowo-rdzeniowych. W obu sytuacjach często stwierdza się obecność wolnych komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym (badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego odgrywa istotną rolę w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia). Leczenie przerzutów do OUN to trudny i nierozwiązany problem terapeutyczny. Standardowym postępowaniem jest stosowanie napromieniania. Można przypuszczać, że jego ograniczona skuteczność jest spowodowana tym, że stosowane techniki (etapami na poszczególne odcinki) umożliwiają przetrwanie komórkom nowotworowym krążącym w płynie mózgowo-rdzeniowym poza miejscem napromieniania.

Chirurgiczne usuwanie przerzutów może być stosowane tylko w wybranych przypadkach (pojedyncze przerzuty dostępne interwencji chirurgicznej).

Nieliczne doniesienia o skuteczności chemioterapii systemowej w leczeniu przerzutów do OUN można tłumaczyć tym, że w niektórych przypadkach dochodzi do zniszczenia bariery krew–mózg przez guz. Na przenikanie leku przez barierę krew–mózg, poza rozpuszczalnością w lipidach, wpływa rozpuszczalność w wodzie, wielkość cząsteczki oraz czas utrzymywania się

stężenia terapeutycznego leku w surowicy (np. pochodne nitrozomocznika osiągają w płynie mózgowo-rdzeniowym 15-30% stężenia w surowicy, cisplatyna 2,5%, metotreksat zaledwie 0,06%).

Już w pierwszych latach stosowania cytostatyków zwrócono uwagę na problem, jaki stanowi bariera krew-mózg (ściśle przylegające do siebie komórki śródlonka naczyń mózgu), i rozpoczęto pierwsze próby podawania metotreksatu do kanału mózgowo-rdzeniowego w leczeniu ostrych białaczek z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych. W miarę uzyskiwania większej skuteczności chemioterapii podjęto próby leczenia dokanałowego w innych nowotworach i z użyciem nowych leków (arabinozyd cytozyny, thiotepa, L-asparaginaza). Początkowo stosowano cytostatyki dokanałowo w wypadku zmian w OUN, a później w wybranych nowotworach, w celu przeciwdziałania wystąpieniu przerzutów w tym układzie.

Lek podany do płynu mózgowo-rdzeniowego w bardzo ograniczonym stopniu przenika do tkanki mózgowej i rdzenia (na głębokości 3,2 mm stwierdzono zaledwie 1% stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym). Logiczne jest więc kojarzenie dwóch metod: napromieniania i chemioterapii dokanałowej w celu leczenia zmian w OUN – pierwsza z metod jest w stanie zniszczyć guz, a druga – komórki krążące w płynie lub wszczepione w oponach poza miejscem napromieniania.

Cytostatyki do płynu mózgowo-rdzeniowego podaje się przez nakłucie lędźwiowe lub bezpośrednio do komór mózgu przez uprzednio założony cewnik (np. z pojemnikiem Omay). Lek podaje się co 3-4 dni. Przy nakłuciu lędźwiowym dystrybucja leku w kanale mózgowo-rdzeniowym zależy od objętości, w której podano preparat – przy objętości równej 10% objętości płynu mózgowo-rdzeniowego (około 12 ml) lek dociera do poziomu wodociągu mózgu, przy 25% (około 30 ml) – do komór. Również pozycja pacjenta po nakłuciu może mieć wpływ na dystrybucję leku, np. ułożenie w pozycji Trendelenburga zwiększa stężenie podanego środka w górę od miejsca podania.

Najczęściej dokanałowo stosuje się metotreksat. Pozostaje on w przestrzeni podpajęczynowej w dużym stężeniu przez 6-7 dni (okres ten może ulec wydłużeniu przy nacieku opon mózgowo-rdzeniowych procesem nowotworowym). Przed podaniem leku przez nakłucie lędźwiowe należy zbadać dno oka i wykluczyć podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, stanowiące przeciwwskazania do zabiegu. Zaleca się używanie igieł o najmniejszej średnicy (np. 0,8 mm), co zmniejsza ryzyko wystąpienia bólu popunkcyjnego. Istotnym elementem w typowej technice nakłucia lędźwiowego jest wkłuwanie igły ściętą częścią, równoległe do przebiegu opon. Po pobraniu płynu do badania (zazwyczaj wystarczy 2 ml) podaje się lek rozpuszczony w niewielkiej ilości rozpuszczalnika (2 ml), wciągając płyn mózgowo-rdzeniowy do strzykawki i dalej rozpuszczając lek. U dorosłych zaleca się stosowanie stałej dawki leków (np. 15 mg metotreksatu), ponieważ objętość płynu mózgowo-rdzeniowego jest niezależna od powierzchni lub masy ciała pacjenta. Zabieg powtarza się 2 razy w tygodniu. Po nakłuciu zaleca się ułożenie chorego na brzuchu, w pozycji Trendelenburga, przez 2-3 godziny. Leczenie dokanałowe jest na ogół dobrze znoszone. Z innych leków, które można podawać dokanałowo, należy wymienić thiotepę (10 mg), ACNU (10 mg) i arabinozyd cytozyny (20-70 mg) oraz kortykosteroidy. Kombinacja leków, zarówno w leczeniu „profilaktycznym” (chłoniaki i białaczki), jak i terapii zajęcia opon, nie wykazuje przewagi nad monoterapią.

Powikłania mogą wynikać z:

Techniki nakłucia – niedostateczna jałowość i możliwość wywołania zakażenia, ból popunkcyjny głowy, zależy od ilości pobranego płynu i grubości użytej igły,

Podrażnienia opon – najczęściej przez środki konserwujące lek lub rozpuszczalnik – jest wskazane stosowanie, w miarę dostępności, metotreksatu bez środków konserwujących.

Bibliografia

1. Bailar III J.C. i Smith E.M.: Progress against cancer? N Engl J Med 1986, 314, s. 1226-1232.
2. Gralow J. i wsp.: Clinical cancer advances 2007. J Clin Oncol 2008, 26, s. 313-325.
3. Greenlee R.T. i wsp.: Cancer Statistics 2001. CA Cancer J Clin 2001, 51, s. 15-36.
4. Essential drugs for cancer chemotherapy: memorandum from a WHO Meeting. Bulletin WHO 1985, 63, s. 999-1002.
5. Ozols R.F. i wsp.: Clinical cancer advances 2006. J Clin Oncol 2007, 25, s. 1-17.
6. Perry S.: Cell kinetics and cancer therapy: History, present status, and challenges. Cancer Treat Rep 1976, 60, s. 1699-1704.
7. Schipper H., Goh C.R., Wang T.L.: Shifting the cancer paradigm: must we kill to cure? J Clin Oncol 1995, 13, s. 801-807.
8. Skipper H.E.: Historical milestones in cancer biology: a few that are important to cancer treatment (revised). Semin Oncol 1979, 6, s. 506-514.
9. Tannock I.: Cell kinetics and chemotherapy: a critical review. Cancer Treat Rep 1978, 62, s. 1117-1133.
10. WHO Consultation. Essential drugs of cancer chemotherapy. WHO Bulletin OMS, 1994, 72, s. 693.
11. Yabro J.W.: Future potential of adjuvant and neoadjuvant therapy. Semin.Oncol. 1991, 18, s. 613.

XVI. Biologiczne i kliniczne podstawy kojarzenia radioterapii i chemioterapii

Andrzej KAWECKI

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii w Warszawie

Wstęp

Skojarzona chemio- i radioterapia stanowi współcześnie podstawową metodę radykalnego leczenia zachowawczego chorych na wiele zaawansowanych miejscowo nowotworów złośliwych, przy czym liczba ta w ostatnich latach systematycznie wzrasta. Celem tego typu postępowania jest z jednej strony zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania wyleczenia miejscowego i regionalnego, z drugiej zaś ograniczenie ryzyka wystąpienia przerzutów odległych, na zasadzie przestrzennego współdziałania obydwu metod [1]. Oczekiwanym efektem końcowym jest poprawa zmiennych czasu przeżycia chorych, w tym najważniejszej z nich, czyli przeżycia całkowitego. W przypadku niektórych nowotworów cel kojarzenia chemio- i radioterapii jest nieco inny. Chodzi mianowicie o ograniczenie wskazań do okaleczających zabiegów operacyjnych poprzez alternatywne zastosowanie bardziej agresywnej formy leczenia zachowawczego, o której wiadomo, że skutkuje zbliżonym prawdopodobieństwem uzyskania wyleczenia do chirurgii. W takiej sytuacji celem końcowym nie jest poprawa zmiennych czasu przeżycia, ale korzystny wpływ na jakość życia chorych.

Warunki, które można uznać za niezbędne do rozważenia zastosowania skojarzonej chemioterapii i radioterapii w ramach leczenia radykalnego uwzględniają miejscowe zaawansowanie oraz udowodnioną wrażliwość nowotworu zarówno na promieniowanie jonizujące, jak i leki cytostatyczne, a także techniczne możliwości planowania i realizacji napromieniania. Konieczna jest również odpowiednia charakterystyka chorego, w tym wysoki stopień sprawności, dobra alimentacja oraz brak medycznych przeciwwskazań do chemioterapii [2]. Te ostatnie czynniki stanowią warunek możliwej do akceptacji tolerancji, agresywnego z założenia, leczenia.

Przesłanki teoretyczne uzasadniające celowość kojarzenia chemioterapii i radioterapii uwzględniają wykorzystanie addytywnego miejscowego efektu cytotoksycznego obu metod,

jak również interakcji pomiędzy promieniowaniem jonizującym a lekami cytostatycznymi (oczekiwany efekt supraaddytywny) oraz współdziałanie przestrzenne, czyli likwidację subklinicznych przerzutów zlokalizowanych poza objętością napromienianą. Znaczenie wymienionych mechanizmów jest uzależnione od wdrożonej sekwencji chemioterapii i radioterapii oraz biologii i naturalnego przebiegu klinicznego nowotworu.

Kojarzenie obu metod może być realizowane według różnych sekwencji. Pierwsza z nich, chemioradioterapia sekwencyjna uwzględnia stosowanie chemioterapii przed napromienianiem (chemioterapia neoadiuwantowa) lub chemioterapii uzupełniającej radioterapię (chemioterapia adiuwantowa). Kolejną strategię stanowi jednoczesna chemioradioterapia, w ramach której okres podawania leków cytostatycznych jest ściśle ograniczony do czasu trwania napromieniania. Najbardziej agresywną formę leczenia skojarzonego stanowi połączenie jednoczesnej i sekwencyjnej chemioradioterapii.

Chemioradioterapia sekwencyjna

Chemioterapia neoadiuwantowa

Założone cele takiej sekwencji leczenia skojarzonego obejmują zwiększenie prawdopodobieństwa wyleczenia loco regionalnego, jak również z założenia efektywne ograniczenie ryzyka wystąpienia przerzutów odległych. Z tych względów, jest to metoda, którą można rozważać w przypadku nowotworów charakteryzujących się znacznym zaawansowaniem miejscowym i/lub regionalnym oraz jednocześnie wysokim prawdopodobieństwem przerzutów odległych.

Chemioterapia neoadiuwantowa powinna być realizowana przy użyciu programu uważanego za optymalny dla danego rozpoznania. Dawkowanie i intensywność leczenia muszą być identyczne, jak w przypadku chemioterapii samodzielnie. Jeśli napromienianie i chemioterapia są postępowaniem wyłącznym, zwykle rekomendowane jest podanie 2 – 4 cykli chemioterapii, co ma na celu uniknięcie nadmiernego wydłużania całkowitego czasu leczenia. Jeśli chemioradioterapia jest stosowana jako leczenie oszczędzające (alternatywa okaleczającej chirurgii), a po podaniu pierwszego cyklu nie uzyskuje się odpowiedzi terapeutycznej, celowe jest rozważenie odstąpienia od kontynuowania postępowania zachowawczego i wykonanie zabiegu operacyjnego. Badania kliniczne wykazały jednoznacznie, że brak reakcji na chemioterapię jest wyjątkowo niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym dla całości leczenia [3,4].

Wśród przesłanek teoretycznych uzasadniających stosowanie chemioterapii neoadiuwantowej uwzględnia się przede wszystkim korzyści wynikające z uzyskania regresji nowotworu przed planowanym napromienianiem. Oprócz zwiększenia prawdopodobieństwa wyleczenia loco regionalnego na zasadzie prostego efektu addytywnego, regresja guza może skutkować poprawą utlenowania komórek nowotworowych, a to z kolei przekłada się na zwiększenie skuteczności promieniowania jonizującego. Inną potencjalną zaletą chemioterapii neoadiuwantowej jest wykorzystanie jej znaczenia predykcyjnego. Korzystna odpowiedź na chemioterapię często prognozuje możliwość uzyskania wyleczenia po napromienianiu (brak regresji często oznacza niepowodzenie leczenia). Zjawisko to stwarza możliwość wyżej wspomnianej zmiany postępowania na chirurgię, jeśli efekt wstępnej chemioterapii jest niezadowolający [4]. Kolejną zaletą chemioterapii neoadiuwantowej jest oczekiwana dobra tolerancja leczenia, co wynika z braku nakładania się działań niepożądanych cytostatyków i napromieniania, które

są podawane w różnym czasie. Ponadto, zastosowanie leczenia neoadiuwantowego zapewnia skuteczne likwidowanie subklinicznych przerzutów odległych, ponieważ intensywność i dawki leków zwykle odpowiadają podawanym przy chemioterapii wyłącznej [4]. Część autorów podkreśla także możliwość poprawy stopnia sprawności chorych przed radioterapią. Teoretycznie, regresja guza często przekłada się na zmniejszenie dolegliwości zależnych od nowotworu, czasem również na poprawę odżywienia. Należy jednak pamiętać, że chemioterapia skutkuje określonymi działaniami niepożądanymi, których wpływ na stopień sprawności i ogólne dolegliwości chorego jest dokładnie odwrotny.

Stosowanie chemioterapii neoadiuwantowej przed napromienianiem budzi również poważne zastrzeżenia. Główny problem stanowi wydłużenie całkowitego czasu leczenia, co może skutkować zwiększeniem ryzyka wystąpienia nasilonej repopulacji klonów komórkowych w trakcie radioterapii. Dodatkowo, wzrasta ryzyko wytworzenia oporności komórek nowotworowych na chemioterapię, a w następstwie również na promieniowanie jonizujące. Zjawiska te są efektem skutecznej naprawy uszkodzeń subletalnych lub potencjalnie letalnych, prowadzącej między innymi do stymulacji aktywności szlaków sygnałowych czynników wzrostu i ich receptorów, co skutkuje wzmoczoną proliferacją komórek nowotworowych i jednocześnie wytwarzaniem mechanizmów oporności na leczenie w następstwie hamowania procesów apoptozy i ułatwiania napraw uszkodzeń wewnątrzkomórkowych. Ryzyko omawianych zdarzeń jest proporcjonalne do liczby kursów chemioterapii i odstępów czasowego pomiędzy leczeniem neoadiuwantowym a napromienianiem [5]. Kolejne zastrzeżenie stanowi możliwość wystąpienia nasilonych działań niepożądanych chemioterapii, które mogą przełożyć się na odroczenie radioterapii i w efekcie przyczynić się do dalszego wydłużenia całkowitego czasu leczenia.

Chemioterapia adiuwantowa (uzupełniająca)

Praktycznie jedynym celem zastosowania chemioterapii uzupełniającej napromienianie jest ograniczenie ryzyka niepowodzenia powodowanego przerzutami odległymi. Z tego względu strategię tę można rozważać wyłącznie w przypadku nowotworów charakteryzujących się bardzo wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia przerzutów odległych, przy założeniu, że poprzedzające leczenie skutkowało uzyskaniem wyleczenia w zakresie ogniska pierwotnego i regionalnych węzłów chłonnych.

Założenia chemioterapii uzupełniającej są zbliżone do obowiązujących w przypadku leczenia neoadiuwantowego. Powinien być wdrożony program, uważany za optymalny dla danego rozpoznania, zaś dawkowanie i intensywność leczenia muszą być zbliżone do stosowanych w ramach chemioterapii wyłącznej. Całkowita liczba cykli chemioterapii nie powinna być niższa niż 3 – 4.

Teoretyczną przesłanką uzasadniającą celowość chemioterapii uzupełniającej jest wysokie prawdopodobieństwo eliminowania subklinicznych przerzutów odległych, a to z racji stosowania optymalnych programów chemioterapii w pełnych dawkach z należąą intensywnością. Nie należy natomiast oczekiwać wpływu tego typu postępowania na zwiększenie prawdopodobieństwa wyleczenia loko regionalnego. Po pierwsze, komórki nowotworowe, które przetrwały napromienianie, mają zazwyczaj wykształcone mechanizmy oporności na leczenie, w tym również chemioterapię, a także wysoki potencjał proliferacyjny. Po drugie,

perfuzja leków do obszaru zmian resztkowych nowotworu może być utrudniona przedłużającym się odczynem popromiennym i towarzyszącymi zmianami naczyniowymi. Istotnym zastrzeżeniem co do stosowania chemioterapii uzupełniającej jest oczekiwana zła tolerancja leczenia. Powodowane to jest ryzykiem wtórnego zaostrenia się już wygojonego odczynu popromiennego (efekt *recall*), a także, co ważniejsze, systemowymi skutkami przebytej radioterapii, czyli często obserwowanym upośledzeniem stopnia sprawności i alimentacji.

Jednoczesna chemioradioterapia

Jednoczesna chemioradioterapia stanowi obecnie najszerzej stosowaną i nadal perspektywną sekwencję kojarzenia obu metod. Podstawowym celem takiej strategii jest eskalacja skuteczności loko regionalnej, a więc powinna być ona stosowana w przypadku nowotworów cechujących się wysokim ryzykiem nie wyleczenia lub nawrotu w zakresie ogniska pierwotnego i / lub okolicznych węzłów chłonnych.

Założenia doboru odpowiedniej chemioterapii uwzględniają stosowanie leku / leków wykazujących aktywność w odniesieniu do danego nowotworu, ale także charakteryzujących się zdolnością do interakcji z działaniem równolegle stosowanego promieniowania jonizującego. Ważne jest także rozważenie podawania leków o innym od napromieniania profilu działań niepożądanych. Klasyczny przykład stanowi unikanie stosowania 5-fluorouracylu łącznie z radioterapią obejmującą duże obszary błon śluzowych. Skumulowana dawka łączna leku powinna odpowiadać sumie należnych dawek chemioterapii podawanej w standardowym rytmie (zazwyczaj co 21 dni), możliwych do podania w okresie odpowiadającym czasowi trwania napromieniania. Dopuszcza się opcję modyfikacji frakcjonowania leków w porównaniu do standardowych zasad, z intencją ograniczenia toksyczności lub próby pełnego wykorzystania interakcji z promieniowaniem jonizującym. Przykład może stanowić kojarzenie cisplatyny z konwencjonalnie frakcjonowaną radioterapią. Należna, skumulowana dawka leku w trakcie 7-tygodniowego napromieniania wynosi 300 mg/m^2 (wg standardowego dawkowania $3 \times 100 \text{ mg/m}^2$ w rytmie co 21 dni). W praktyce, cisplatynę można podać w sposób klasyczny, czyli 100 mg/m^2 w dniach 1, 22 i 43 napromieniania, ale również w rytmie cotygodniowym ($30 - 35 \text{ mg/m}^2$ sześciokrotnie w trakcie radioterapii) lub też codziennie 6 mg/m^2 przed każdą frakcją napromieniania [6,7]. Niestety, w przypadku wielu nowotworów brakuje randomizowanych badań klinicznych dotyczących optymalnego doboru frakcjonowania leków, a poszczególne ośrodki opierają swoją strategię zwykle na własnych doświadczeniach. Większość programów jednoczesnej chemioradioterapii jest oparta na stosowaniu leków w formie monoterapii chyba, że jednoznacznie wykazano wyższość schematów zawierających większą liczbę leków. Unikanie podawania, optymalnych dla danego rozpoznania, programów wielolekowych uzasadnione jest koniecznością ograniczania toksyczności leczenia, której spodziewane nasilenie jest i tak wysokie. Stosowany równolegle z radioterapią lek powinien charakteryzować się wysoką skutecznością w zakresie interakcji z promieniowaniem jonizującym [1]. Optymalne schematy frakcjonowania napromieniania w ramach leczenia jednoczesnego z chemioterapią nie są określone. Nieliczne badania kliniczne oceniające skuteczność różnych schematów frakcjonowania dawki w ramach leczenia skojarzonego dotyczyły tylko wybranych nowotworów [8]. Obserwowany w innych badaniach zysk terapeutyczny, w porównaniu do wyłącznej radioterapii, był niezależny od metody frakcjonowania. Dopuszczalne

jest więc stosowanie zarówno frakcjonowania konwencjonalnego, jak i hiperfrakcjonowania czy frakcjonowania przyspieszonego. Należy brać jednak pod uwagę ryzyko eskalacji działań niepożądanych, głównie związanych z napromienianiem przyspieszonym.

Przesłanki teoretyczne uzasadniające celowość kojarzenia chemio- i radioterapii w sekwencji jednoczesnej uwzględniają prosty, addytywny efekt cytotoksyczny obu metod, co potencjalnie powinno skutkować przyspieszeniem tempa regresji guza i poprawą utlenowania komórek nowotworowych, korzystnie modyfikując skuteczność napromieniania, jeszcze w trakcie radioterapii. Ważniejsze jednak wydaje się wykorzystanie interakcji pomiędzy promieniowaniem jonizującym i lekami cytostatycznymi. Jedną z podstawowych, jest aktywność niektórych leków w aspekcie hamowania napraw uszkodzeń subletalnych i potencjalnie letalnych powstałych skutkiem napromieniania, co wpływa na poprawę skuteczności radioterapii [1]. Klasycznymi lekami o takim działaniu są pochodne platyny. Istotną rolę odgrywa również komplementarność działania promieniowania jonizującego i cytostatyków zależnie od faz cyklu komórkowego. Przykład może stanowić podawanie 5-fluorouracylu, aktywnego w fazie S, w której to komórki nowotworowe cechuje oporność na napromienianie [1]. Komplementarne działanie chemioterapii może dotyczyć również komórek hipoksycznych, w odniesieniu do których skuteczność radioterapii jest wyraźnie ograniczona [9]. Lekami wykazującymi specyficzną aktywność w stosunku do komórek źle utlenowanych są cytotoksyny hipoksyczne, takie jak mitomycyna C lub lek nowszej generacji, tirapazamina [10]. Pewną aktywność w warunkach hipoksji wykazuje także cisplatyna [1]. Kolejną interakcję promieniowania jonizującego i chemioterapii stanowi redystrybucja i hamowanie komórek nowotworowych w promieniowrażliwych fazach cyklu komórkowego G2 – M. Klasycznie, taki potencjał wykazują leki z grupy taksoidów [1]. Chemioterapia może także skutkować efektem bezpośredniego promieniowrażliwienia poprzez sieciowanie cząsteczek leku z DNA. Tego typu zdolności charakteryzują przykładowo pochodne platyny. Wątpliwości dotyczą natomiast efektywności współdziałania przestrzennego jednoczesnej chemioradioterapii. Prawdopodobieństwo eradykacji subklinicznych przerzutów odległych zlokalizowanych poza objętością napromienianą nie jest wysokie, z racji możliwości podania stosunkowo niskich skumulowanych dawek leków w ograniczonym czasie trwania napromieniania. Ponadto, w ramach jednoczesnej chemioradioterapii, rzadko stosowane są programy uważane za optymalne dla danego rozpoznania. Dane z badań randomizowanych odnośnie wpływu jednoczesnej chemioradioterapii na redukcję niepowodzeń powodowanych przerzutami odległymi są rozbieżne, tym niemniej wskazują, że skuteczność metody w tym zakresie jest gorsza w porównaniu do chemioterapii podawanej sekwencyjnie.

Zdolność do interakcji z promieniowaniem jonizującym determinuje w decydującym stopniu dobór leków kojarzonych w sekwencji jednoczesnej z radioterapią. Najszerze zastosowanie znajduje obecnie cisplatyna, charakteryzująca się bardzo szerokim spektrum interakcji z napromienianiem. Lek ten skutkuje zarówno hamowaniem napraw uszkodzeń subletalnych i potencjalnie letalnych, jak też bezpośrednim promieniowrażliwieniem. Cisplatyna wykazuje również pewną aktywność w warunkach hipoksji [1]. Podobne działanie charakteryzuje inną pochodną platyny, karboplatynę. Fluorouracyl ma działanie komplementarne w stosunku do promieniowania jonizującego, a także może powodować promieniowrażliwienie komórek nowotworowych. Istotną wadą leku jest natomiast wspólny z radioterapią profil

działań niepożądanych w odniesieniu do błon śluzowych, co limituje możliwość jego stosowania łącznie z napromienianiem obejmującym duże obszary śluzówek [1]. Mitomycyna C wykazuje aktywność w warunkach hipoksji, a także może skutkować promieniowrażliwością. Problem stanowią jednak działania niepożądane, głównie neurotoksyczność, powodujące konieczność limitowania dawki leku. Z kolei taksany, głównie paklitaksel, charakteryzuje zdolność do redystrybucji i hamowania komórek nowotworach w promieniowrażliwych fazach cyklu komórkowego G2 – M [1].

Podstawową zaletą jednoczesnej chemioradioterapii w porównaniu do sekwencyjnego kojarzenia metod, z wykorzystaniem chemioterapii neoadiuwantowej, jest brak wydłużenia całkowitego czasu leczenia i uniknięcie związanego z tym zjawiskiem ryzyka nasilenia repopulacji oraz stymulowania mechanizmów oporności. Ponadto, jednoczesne stosowanie radioterapii i chemioterapii zapewnia optymalne wykorzystanie interakcji obu metod, a leczenie definitywne, czyli napromienianie, włączane jest bez opóźnienia.

Jednoczesna chemioradioterapia budzi jednakże kilka istotnych zastrzeżeń. Najważniejszym z nich, potwierdzonym w licznych badaniach klinicznych, jest wysoka wczesna toksyczność leczenia, w tym głównie nasilenie odczynów popromiennych eskalowane dodaniem cytostatyków [11]. Zjawisko to może przekładać się na konieczność wdrażania nieplanowanych przerw w napromienianiu, co skutkuje wydłużeniem czasu leczenia z jego niekorzystnymi efektami. Istnieje również wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań leczenia, będących efektem kompilacji nasilonego odczynu popromiennego i systemowych działań niepożądanych. Klasyczny przykład krytycznego dla chorego „nakładania się” toksyczności jednoczesnej chemioradioterapii stanowi równoległe wystąpienie nasilonego odczynu popromiennego błon śluzowych narządów głowy i szyi, i neutropenii, co powoduje zagrożenie pojawienia się ciężkich infekcji bakteryjnych lub grzybiczych, w tym również o uogólnionym charakterze. Jednoczesna chemioradioterapia wiąże się także z podwyższonym ryzykiem nasilonych późnych następstw leczenia, które mogą wymagać interwencji chirurgicznych i przekładają się na pogorszenie jakości życia [12].

Kojarzenie sekwencyjnej i jednoczesnej chemioradioterapii

Jest to najbardziej agresywna forma zachowawczego leczenia skojarzonego. Podstawowe cele uwzględniają zarówno eskalację miejscowego i regionalnego efektu cytotoksycznego, jak też skuteczne eliminowanie subklinicznych przerzutów zlokalizowanych poza objętością napromienianą. Z tego powodu, jest to metoda rozważana w przypadku nowotworów charakteryzujących się wysokim ryzykiem nie wyleczenia czy nawrotu miejscowego, ale również częstym występowaniem przerzutów odległych.

Strategia leczenia polega na stosowaniu neoadiuwantowej chemioterapii przed planowaną jednoczesną chemioradioterapią lub odwrotnie, jednoczesnej chemioradioterapii z uzupełniającą (adiuwantową) chemioterapią. Zasady sekwencyjnego podawania chemioterapii oraz jednoczesnej chemioradioterapii nie odbiegają od omówionych w poprzednich częściach rozdziału.

Teoretyczne przesłanki uzasadniające celowość łącznego stosowania sekwencyjnej i jednoczesnej chemioradioterapii stanowią proste zsumowanie zalet obydwu metod. Chodzi o skuteczne współdziałanie przestrzenne, które zapewnia sekwencyjna chemioterapia, oraz

o eskalację loko regionalnego efektu cytotoksycznego dzięki zastosowaniu jednoczesnej chemioradioterapii.

Podstawowym problemem jest natomiast oczekiwana wysoka wczesna toksyczność leczenia, potencjalnie jeszcze bardziej nasilona niż ma to miejsce w przypadku jednoczesnej chemioradioterapii. Z tego powodu, według danych z badań klinicznych, odsetek chorych, u których niedotrzymano intensywności leczenia zgodnej z przyjętym protokołem w przypadku niektórych nowotworów sięga 30 – 40% [13].

Kliniczne zastosowania skojarzonej chemio- i radioterapii

Skuteczność chemioterapii neoadiuwantowej poprzedzającej napromienianie była analizowana w przypadku wielu guzów litych. W badaniach randomizowanych dotyczących płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi nie wykazano poprawy zmiennych czasu przeżycia w porównaniu do wyłącznej radioterapii [5]. Jednak ostatnio przeprowadzone meta analizy sugerują jednak niewielki (5%), ale znamienny zysk w zakresie wieloletniego przeżycia całkowitego [14,15]. Z kolei u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, neoadiuwantowa chemioterapia okazała się skuteczniejsza od wyłącznego napromieniania, ale mniej skuteczna od jednoczesnej chemioradioterapii [16]. Także w przypadku innych nowotworów nabłonkowych brakuje dowodów klinicznych uzasadniających rutynowe stosowanie napromieniania skojarzonego z poprzedzającą chemioterapią. Wyjątek stanowi leczenie uzupełniające chorych na raka piersi, kiedy to chemioterapia podawana jest przed radioterapią, o ile istnieją wskazania do wdrożenia obu tych metod [17]. Główną przyczynę niepowodzeń w tych przypadkach stanowią przerzuty odległe, a więc logiczne jest wykorzystanie strategii skutecznej w aspekcie współdziałania przestrzennego. Chemioterapia neoadiuwantowa skojarzona z napromienianiem stanowi natomiast metodę z wyboru u chorych na drobnokomórkowe mięsaki tkanek miękkich oraz na mięsaka z mięśni poprzecznie prążkowanych typu embrionalnego. Analogicznie, bardzo znacząco rolę w tych przypadkach odgrywa skuteczne eliminowanie subklinicznych przerzutów odległych, stanowiących najczęstszą przyczynę niepowodzeń. Sekwencyjna chemioradioterapia jest także rutynowo wykorzystywana u chorych na chłoniaka Hodgkina i niektóre chłoniaki nieziarnicze, przy czym założenia tego typu postępowania są inne niż w przypadku guzów litych. Podstawowym leczeniem jest nie radioterapia, a chemioterapia, zaś napromienianie ma znaczenie uzupełniające lub konsolidujące [18].

Najszerze wskazania do rutynowego stosowania w praktyce klinicznej dotyczą jednoczesnej chemioradioterapii. Metoda ta jest obecnie uznawana za leczenie z wyboru u chorych na loko regionalnie zaawansowane raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi, niedrobnokomórkowe raki płuca, raki szyjki macicy oraz raki kanału odbytu. We wszystkich wymienionych nowotworach rekomendacje oparte są na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności, czyli wynikach badań randomizowanych i meta analiz [15,16,19–22]. Jednoczesna chemioradioterapia jest także akceptowanym postępowaniem uzupełniającym chirurgię u chorych na raka żołądka oraz leczeniem przedoperacyjnym u chorych na raka odbytnicy [23–25]. Metoda ta stosowana jest również u chorych na raka przełyku w skojarzeniu z chirurgią, aczkolwiek wyniki meta analiz w aspekcie poprawy przeżycia całkowitego są rozbieżne [26,27]. Jednoczesna chemioradioterapia jest natomiast rekomendowana w przypadkach nieresekcyjnych, szczególnie w lokalizacji szyjnej raka przełyku. Pomimo wielu badań, nie

wykazano jednoznacznie poprawy przeżycia całkowitego po stosowaniu jednoczesnej chemioradioterapii w ramach leczenia skojarzonego z chirurgią u chorych na raka trzustki [28]. Jednoczesna chemioradioterapia nie stanowi także alternatywy leczenia operacyjnego u chorych na zaawansowanego raka pęcherza moczowego.

Wskazania do kojarzenia sekwencyjnej i jednoczesnej chemioradioterapii dotyczą kilku nowotworów złośliwych. Już w latach 80. metoda ta stała się leczeniem z wyboru u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci ograniczonej [8,29]. Najczęściej stosowaną sekwencję postępowania w tych przypadkach stanowi rozpoczęcie leczenia od jednoczesnej chemioradioterapii, a następnie kontynuowanie chemioterapii. Możliwe jest też wdrożenie jednoczesnej chemioradioterapii nie równoległe z pierwszym, ale także z drugim lub trzecim cyklem chemioterapii, a optymalny czas wdrożenia napromieniania nie jest definitywnie określony [29]. Wykazano przy tym przewagę hiperfrakcjonowania dawki nad konwencjonalnym frakcjonowaniem radioterapii [8]. Podobny schemat, polegający na uzupełnieniu jednoczesnej chemioradioterapii trzema cyklami chemioterapii jest rekomendowany u chorych na raka nosowej części gardła [13]. W przypadku obydwu nowotworów, z racji dynamiki progresji i wielkiego ryzyka przerzutów odległych, konieczne jest kojarzenie agresywnego leczenia miejscowego ze skutecznym leczeniem systemowym, ukierunkowanym na eliminowanie subklinicznych zmian poza objętością napromienianą. W ostatnich latach, kojarzenie jednoczesnej chemioradioterapii i uzupełniającej chemioterapii opartej na temozolomidzie stało się także standardem leczenia chorych na glejaki wielopostaciowe [30]. W tych przypadkach, w przeciwieństwie do innych nowotworów litych, oczywiście nie chodzi o wykorzystanie współdziałania przestrzennego, ponieważ przerzuty odległe nie występują w przypadku guzów mózgu, ale o eskalację miejscowego efektu cytotoksycznego. Trwają intensywne badania kliniczne oceniające skuteczność neoadiuwantowej chemioterapii poprzedzającej jednoczesną chemioradioterapią przede wszystkim u chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi [31,32]. Według współczesnej wiedzy, jest to metoda akceptowana w wybranych przypadkach, ale na razie nie rekomendowana jako uniwersalny „złoty standard”, którym pozostaje wyłączna jednoczesna chemioradioterapia.

Jednoczesna chemioradioterapia; perspektywy poprawy indeksu terapeutycznego

Podstawowym czynnikiem limitującym możliwości jednoczesnej chemioradioterapii pozostaje nasilona wczesna toksyczność leczenia. Konieczne jest równoległe prowadzenie intensywnego leczenia wspomagającego, ukierunkowanego głównie na zapewnienie chorym właściwej alimentacji oraz na profilaktykę powikłań odczynu popromiennego i systemowych działań niepożądanych chemioterapii [2]. Bardzo istotną rolę odgrywa także stosowanie nowych technologii radioterapii, typu napromieniania z modulowaną intensywnością wiązki (IMRT), które pozwalają na lepszą protekcję tkanek zdrowych, a tym samym zmniejszają nasilenie i zakres odczynu popromiennego. Technika IMRT powinna obecnie stanowić metodę postępowania z wyboru u większości chorych poddawanych jednoczesnej chemioradioterapii. Ryzyko nasilonych późnych odczynów popromiennych można potencjalnie ograniczyć, stosując hiperfrakcjonowanie radioterapii. Nie ma jednak dowodów klinicznych, które by potwierdzały skuteczność takiego postępowania w tym aspekcie. Kolejnym działaniem mogącym zredukować niektóre działania niepożądane chemioradioterapii jest modyfikowanie frakcjonowania cytostatyków.

Przykład może stanowić frakcjonowanie dawki cisplatyny, przekładające się na ograniczenie nasilenia nudności i wymiotów, co szczególnie u chorych na nowotwory narządów głowy i szyi czy też raka odbytnicy ma duże znaczenie. Natomiast wieloletnie próby klinicznej aplikacji leków cytoprotekcyjnych, co w najszerszym stopniu dotyczyło amifostyny, nie przyniosły oczekiwanych wyników. Obecnie największe nadzieje na ograniczenie ryzyka działań niepożądanych wiązane są ze zmniejszeniem intensywności chemioterapii poprzez wdrażanie do schematów leczenia skojarzonego leków ukierunkowanych molekularnie. Przykładowo, u chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi, u których istnieją przeciwwskazania do opartej na cisplatynie jednoczesnej chemioradioterapii, już w tej chwili akceptowaną alternatywę stanowi napromienianie kojarzone z cetuksymabem, przeciwciałem monoklonalnym hamującym aktywność naskórkowego czynnika wzrostu [33].

Do poprawy indeksu terapeutycznego może przyczyniać się także zwiększenie skuteczności napromieniania i leczenia systemowego. Podejmowane są próby eskalacji całkowitej dawki napromieniania poprzez stosowanie techniki IMRT, a także kojarzenia chemioterapii z radioterapią przyspieszoną. Obecnie nie ma jednak dowodów klinicznych, które sugerowałyby większą skuteczność takiego postępowania. Jeśli chodzi o leczenie systemowe, to jedną z możliwości poprawy jego efektywności stanowi aplikacja leków nowych generacji. Przykładowo, już w tej chwili wiadomo, że zastosowanie chemioterapii z udziałem docetakselu u chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi jest skuteczniejszym schematem leczenia neoadiuwantowego od tradycyjnego programu złożonego z cisplatyny i 5-fluorouracylu [31,32]. Być może, poprawę zmiennych czasu przeżycia przyniesie kojarzenie standardowej chemioradioterapii z lekami ukierunkowanymi molekularnie. Intensywne badania kliniczne, dotyczące przede wszystkim chorych na raki narządów głowy i szyi są w toku. Wiadomo także, że efektywność współdziałania przestrzennego można zwiększyć poprzez kojarzenie sekwencyjnej i jednoczesnej chemioradioterapii.

Bardzo ważnym problemem jest określenie grup chorych, którzy odnoszą rzeczywistą korzyść z zastosowania agresywnej, obciążonej wysokim ryzykiem działań niepożądanych, jednoczesnej chemioradioterapii. Poprawa odsetka wyleczeń o ok. 15%, co zwykle przesądza o wyższości jednej metody nad drugą, oznacza, że jedynie co 7 chory odniósł wymierną korzyść z bardziej toksycznej strategii postępowania, u pozostałych zaś agresywne leczenie okazało się niepotrzebne. Obecnie, definiowanie grup chorych kwalifikujących się do jednoczesnej chemioradioterapii opiera się na analizach histoklinicznych czynników predykcyjnych i prognostycznych, co jest metodą o ograniczonej wiarygodności. Być może już w niedalekiej przyszłości dobór metody leczenia będzie zależał od określenia molekularnej charakterystyki nowotworu. Na razie jednak najprostszą, choć tak trudną do realizacji, drogą do poprawy wyników jest rozpoznawanie nowotworu we wcześniejszych stopniach zaawansowania, kiedy to wyleczenie można uzyskać stosując mniej agresywne metody od kojarzenia chemio- i radioterapii.

Bibliografia

1. Mornex F, Mazon JJ, Droz JP, Marty M. Concomitant chemoradiation: current status and future. Monografia, Elsevier, 1999.

2. Kawecki A, Jarząbski A, Rolski W i wsp. Concomitant radiochemotherapy for oropharyngeal cancer: long term results and analysis of prognostic factors. *Nowotwory J Oncol* 2008, 58, 125 – 132.
3. Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM i wsp.: Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994, 14, 385-395.
4. Adelstein DJ, LeBlanc M: Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and cancer? *J Clin Oncol* 2006, 24, 2624-2628.
5. Browman GP: Evidence-based recommendations against neoadjuvant chemotherapy for routine management of patients with squamous cell head and neck cancer. *Cancer Invest* 1994, 12, 662-671.
6. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M i wsp.: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 2003, 349, 2091-2098.
7. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B i wsp.: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 2000, 18, 1458-1464.
8. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R i wsp.: Twice-daily compared with one-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Eng J Med* 1999, 340, 265 – 271.
9. Brizel DM, Dodge RK, Clough RW i wsp.: Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol* 1999, 53, 113-117.
10. Rischin D, Peters L, Fisher R i wsp.: Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus fluorouracil, cisplatin, and radiation in patients with locally advanced head and neck cancer: A randomized phase II trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 98.02). *J Clin Oncol* 2005, 23, 79-87.
11. Maguire PD, Meyerson MB, Neal CR i wsp.: Toxic cure: Hyperfractionated radiotherapy with concurrent cisplatin and fluorouracil for stage III and IVA head and neck cancer in the community. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58, 698-704.
12. Denis F, Garaud P, Bardet E i wsp.: Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: Comparison of the LENT/SOMA, RTOG/EORTC and NCI-CTC scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 55, 93-98.
13. Al Sarraf M, LeBlanc M, Giri P i wsp. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol* 1998, 16, 1310 – 1317.
14. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C i wsp.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 2000, 355, 949-956.
15. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH – NC); an update on 93 randomized trials and 17 346 patients. *Radiother Oncol* 2009, 92, 4 – 14.
16. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E i wsp. Meta analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28, 2181 – 2190.
17. Jassem J, Bobek-Billewicz B, Krzakowski M. i wsp. Rak piersi. W: Zalecenia postępowania diagnostycznego – terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Red. Krzakowski M, Herman K, Jassem J i wsp. Via Medica, Gdańsk 2009, 165 – 231.
18. Meder J. Chłoniak ziarniczny. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Red. Krzakowski M, Herman K, Jassem J. i wsp. Via Medica, Gdańsk 2009, 608 – 620.
19. Denis F, Garaud P, Bardet E i wsp.: Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004, 22, 69-76.

20. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM i wsp.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998, 16, 1318-1324.
21. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Medical progress: carcinoma of the anal canal. *N Eng J Med* 2000, 342, 792 – 800.
22. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, mitomycin. *Lancet* 1996, 348, 1049 – 1054.
23. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J i wsp.: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001, 345, 725 – 730.
24. MacDonald JS. Role of postoperative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005, 90, 166 – 170.
25. Bosset JF, Collete L, Calais G i wsp.: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Eng J Med* 2006, 355, 1114 – 1123.
26. Urschel JD, Vasan HA. Meta-analysis of randomized trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery versus surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003, 185, 538 – 543.
27. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N i wsp.: Chemoradiation with or without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005, 23, 2310 – 2317.
28. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Eng J Med* 2010, 362, 1605 – 1617.
29. Huncharek M, McGarry R. A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited stage small-cell lung cancer. *Oncologist* 2004, 9, 665 – 672.
30. Stupp P, Mason WP, van den Bent i wsp.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Eng J Med* 2005, 352, 987 – 996.
31. Posner MR, Hershock D, Le-Lann L i wsp.: A phase III trial of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus cisplatin and 5-fluorouracil (PF) induction chemotherapy (IC) followed by chemoradiotherapy (CRT) in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006, 25, 4606.
32. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J i wsp.: Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23, 8636-8645.
33. Bonner JA, Harari PM, Giralt J i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5 – years survival data form a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab – induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2009, 11, 21 – 28.

XVII. Objawy niepożądane chemioterapii

Maryna RUBACH

Wstęp

Chemioterapia nowotworów wiąże się bardzo często z występowaniem różnych objawów niepożądanych. Związane to jest z niespecyficznym mechanizmem działania cytostatyków. Leki te niszczą komórki nowotworowe charakteryzujące się szybkimi podziałami oraz uszkadzają szybko dzielące się zdrowe komórki różnych narządów wewnętrznych, zwłaszcza takich jak szpik kostny, nabłonek przewodu pokarmowego, mieszki włosowe i komórki gonad. Również w trakcie leczenia chemicznego obserwuje się różnego rodzaju uszkodzenia narządowe. Objawy niepożądane chemioterapii mogą wystąpić w trakcie leczenia (toksyczność wczesna) a także w jakiś czas po zakończonej terapii (toksyczność późna).

Do najważniejszych objawów niepożądanych związanych z leczeniem przeciwnowotworowym należą:

- a. Powikłania hematologiczne
- b. Nudności i wymioty
- c. Stany zapalne śluzówek przewodu pokarmowego
- d. Biegunki
- e. Uszkodzenia serca
- f. Powikłania zakrzepowe
- g. Odczyny po wynaczynieniu leków
- h. Uszkodzenia nerek i pęcherza moczowego
- i. Uszkodzenia płuc
- j. Zaburzenia neurologiczne
- k. Uszkodzenie gonad
- l. Objawy skórne
- m. Wypadanie włosów.

Powikłania hematologiczne

Neutropenia

Najczęstszym objawem niepożądanym związanym z chemioterapią jest uszkodzenie szpiku kostnego, które wiąże się z występowaniem przede wszystkim neutropenii oraz anemii i małopłytkowości. Nadir, czyli okres największego wpływu uszkadzającego białe krwinki krwi w tym neurocyty, występuje między 5. a 14. dniem po zastosowaniu chemioterapii. Najczęściej po tym okresie dochodzi do samoistnej odnowy szpiku i powrotu wskaźników krwi do normy. Dlatego kursy chemioterapii na ogół stosuje się w odstępach 3-4 tygodniowych, ażeby szpik kostny miał czas na odnowę. Istnieją pewne cytostatyki, głównie pochodne nitrozomocznika, melfalan i busulfan, które powodują neutropenię nieco później niż pozostałe tzn. nadir obserwuje się w 4-6 tygodni od zastosowania tych leków. Uszkodzenie układu białokrwinkowego jest najczęstszą cytopenią i jest obserwowane w zależności od rodzaju chemioterapii, u około 40 – 80% chorych leczonych chemicznie. Prawie wszystkie cytostatyki powodują neutropenię z wyjątkiem bleomycyny i L-asparaginazy oraz w małym stopniu winkrystyna. Nasilenie objawów klinicznych związanych z neutropenią zależy od rodzaju leków zastosowanych w danej chemioterapii. Najbardziej niebezpiecznymi cytostatykami, które uszkadzają szpik są leki alkilujące, które powodują zarówno uszkodzenia wczesne jak i późne (włącznie z aplazją szpiku), a te są trudno odwracalne. Neutropenia wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia zakażeń, a one mogą być przyczyną wielu zgonów obserwowanych u chorych w trakcie neutropenii związanej z chemioterapią. Dlatego bardzo ważna jest ścisła obserwacja chorych, unikanie zakażeń, przechłodzenia, kontaktów z zakażonymi osobami i częste kontrole morfologii krwi z rozmazem w trakcie chemioterapii. Jeśli wystąpi gorączka neutropeniczna (gorączka powyżej 38° C i liczba neutrocytów <0,5 G/l) chory powinien być hospitalizowany i dokładnie diagnozowany. Należy chorego zbadać przedmiotowo, przeprowadzić szybką diagnostykę radiologiczną, przede wszystkim badanie radiologiczne płuc oraz wykonać posiewy z gardła, moczu, stolca i krwi oraz z ewentualnie każdej zmiany na skórze lub śluzówkach. Posiew krwi zaleca się wykonać 3-krotnie w odstępach godzinnych. Również wykonuje się badania wirusologiczne. Nie czekając na wyniki powyższych badań włączamy empiryczne leczenie przeciwbakteryjne antybiotykami o szerokim spektrum (często cefalosporyna III-ej generacji i aminoglikozyd), a w razie potrzeby leki przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe i rekombinowane czynniki wzrostu granulocytów. Następnie po 48-72 godzinach ewentualnie korygujemy leczenie w zależności od wyników posiewów i stanu chorego. Wprawdzie spadek neurocytów i gorączka neutropeniczna może wystąpić u 10-57% chorych poddawanych chemioterapii to zgony z tym związane obserwuje się tylko u 0-7% leczonych osób. Nie wszystkie rodzaje chemioterapii są jednakowo leukopenizujące. Do tych programów, które wywołują neutropenię u ponad 20% chorych zalicza się między innymi program MVAC (metotrksat, winblastyna, doksorubicyna i cysplatyna) stosowany u chorych na raka pęcherza, TAC (paklitaksel, doksorubicyna i cyklofosamid), stosowany u chorych na raka piersi, VIP (winblastyna, ifosfamid i cisplatyna), stosowany u chorych na raka jądra i CHOP-14 (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednison) stosowany u chorych na chłoniaki nieziarnicze w rytmie co 14 dni. Również bardzo leukopenizujące jest leczenie chorych na ostre białaczki i przygotowywanie chorych do przeszczepu szpiku. W przypadku stosowania tak agresywnych chemioterapii większość chorych jest poddawana profilaktyczne-

mu stosowaniu rekombinowanych czynników wzrostu granulocytów (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim) ażeby zminimalizować efekty neutropenii i zakażeń. Leki powyższe stosujemy w profilaktyce pierwotnej i wtórnej. Profilaktyczne, pierwotne stosowanie czynników wzrostu dla układu białokrwinkowego polega na podaniu tych czynników bezpośrednio po pierwszym kursie chemioterapii i leczenie to kontynuuje się do zakończenia chemioterapii, która wiąże się z wystąpieniem gorączki neutropenicznej u ok 20% chorych. Natomiast wtórne, profilaktyczne stosowanie czynników wzrostu dla granulocytów oznacza zastosowanie ich w następnych kursach po wystąpieniu epizodu neutropenii i gorączki neutropenicznej. Bezwzględnie należy rozważyć stosowanie czynników wzrostu dla granulocytów jeśli wystąpi wstrząs septyczny, neutropenia 4 stopnia (liczba neutrocytów $<100/\text{ml}$), współistnienie zapalenia śluzówek oraz współistnienie zapalenia płuc potwierdzone badaniem radiologicznym.

Małopłytkowość

Małopłytkowość rozpoznajemy jeśli liczba płytek krwi obniży się poniżej 150 G/L. Objaw ten jest obserwowany u ok 30-40% chorych leczonych chemicznie. Objawy krwawienia nie występują zwykle przy wartościach płytek >50 G/L, natomiast mogą stać się groźne dla życia jeśli liczba płytek obniży się do ok. 10-20 G/L. Do małopłytkowości dochodzi wskutek zmniejszenia produkcji płytek krwi, przyspieszonego ich usuwania z krążenia lub nieprawidłowej dystrybucji w ustroju (np. hipersplenizm). W chorobach nowotworowych przyczyna małopłytkowości może być złożona. Chemioterapia, która może prowadzić do znacznej i odpornej na leczenie trombocytopenii, zwykle powoduje zmniejszenie wytwarzania płytek lub zwiększenie ich usuwania. Do leków cytotoksycznych, które często powodują małopłytkowość należą przede wszystkim busulfan, pochodne platyny, pochodne nitrozomocznika, taksany, doksorubicyna, gemcytabina, etopozyd i 5-fluorouracil. Mitomycyna C może spowodować małopłytkową plamicę zakrzepową (TTP) (w 90% przypadków dawka kumulacyjna leku przekroczy 60 mg) oraz zespół hemolityczno-mocznicowy. Powstaje wówczas mikroangiopatia z małopłytkowością oraz niedokrwistość hemolityczna, które prowadzą do niedokrwienia narządów wewnętrznych. U chorych, u których stosowana jest niefrakcjonowana heparyna może dojść do powstania małopłytkowości poheparynowej z zakrzepicą (HIT heparin-induced thrombocytopenia). Wyróżniamy dwa typy HIT. Typ 1 HIT, który ujawnia się w ciągu pierwszych 4 dni stosowania heparyny, prawdopodobnie związany jest z aktywującym wpływem heparyny na płytki krwi (zmniejszenie ilości płytek o 10-30%) i przebiega na ogół łagodnie oraz ustępuje samoistnie mimo kontynuacji podawania leku. Typ 2 małopłytkowości poheparynowej HIT ujawnia się nieco później (po ok. 5 dniach stosowania heparyny), liczba płytek obniża się o co najmniej 50%, a jego przebieg charakteryzuje się zakrzepicą w układzie żylnym i/lub tętniczym. Typ 2 HIT spowodowany jest poprzez heparyno-zależne przeciwciała przeciw płytkowe, które są skierowane przeciw cząsteczce czynnika płytkowego 4 (PF4). Leczenie małopłytkowości w chorobach nowotworowych jest przede wszystkim objawowe. W przypadku skazy krwotocznej małopłytkowej głównie przetacza się koncentrat krwinek płytkowych (KKP). Jednak transfuzje KKP nie mają wysokiej skuteczności, dlatego powinno się je stosować jedynie w sytuacji krwawień zagrażających życiu u chorych np. z zespołem samoistnej plamicy małopłytkowej (ITP), w zespole wewnątrznaczyniowego wykrzepiania (DIC) czy u wielokrotnych biorców KKP, mających alloprzeciwciała. W zespole DIC z przewagą krwawienia dodatkowo stosuje się koncentraty czynników krzepnięcia, (np. preparat fibrynogenu, krioprecypitat, kompleks czyn-

ników zespołu protrombiny, rekombinowany preparat aktywnego czynnika VII) oraz preparaty krwinek czerwonych. W małopłytkowej plamicy zakrzepowej (TTP) natomiast przetacza się świeżo mrożone osocze i wykonuje się plazmaferezę, a w zespole samoistnej plamicy małopłytkowej (ITP) dodatkowo stosuje się sterydy. W zespole HIT 2 natychmiast odstawia się heparynę, a do przeciwdziałania zakrzepom stosuje się bezpośrednie inhibitory trombiny czyli rekombinowaną hirudynę lub ewentualnie syntetyczne bezpośrednie inhibitory trombiny (np. biwalirudyna) oraz heparynoid. Natomiast przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych w tym zespole stosuje się jedynie ze wskazań życiowych. Spośród cytokin, które pobudzają układ płytkotwórczy jedyną zarejestrowaną w Stanach Zjednoczonych, ale niedostępną w Polsce jest Interleukina 11 (IL-11). Ponadto trwają badania kliniczne nad zastosowaniem czynników związanych z trombopoetyną.

Niedokrwistość

Niedokrwistość to obniżenie liczby erytrocytów krążących we krwi lub obniżenie stężenia hemoglobiny (Hb). Niedokrwistość u chorych nowotworowych może być spowodowana samą chorobą nowotworową lub jest objawem niepożądanym związanym z jej leczeniem. Do nowotworów związanych ze zwiększonym ryzykiem niedokrwistości należą: chłoniaki, szpiczak mnogi, nowotwory układu rodnego, układu moczowo-płciowego, rak płuca i nowotwory przewodu pokarmowego. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wyróżnia się 4 stopnie nasilenia niedokrwistości: łagodna – Hb 10-12 g/dl, umiarkowana – Hb 8-9,9 g/dl, ciężka – Hb 6,5-7,9 g/dl oraz zagrażająca życiu – Hb poniżej 6,5 g/dl. Według WHO niedokrwistość 3-go i 4-go stopnia jest obserwowana u około 10-40% chorych na nowotwory. Najważniejsze przyczyny niedokrwistości w chorobach nowotworowych to utrata krwi, przyspieszony rozpad krwinek czerwonych (anemia hemolityczna) oraz upośledzenie wytwarzania krwinek czerwonych (niedokrwistość ze zmniejszenia proliferacji). Mechanizmy, które prowadzą do rozwoju niedokrwistości zależą od 3 następujących czynników: bezpośredniego i pośredniego (działanie produktów nowotworu) wpływu nowotworu oraz bezpośredniego wpływu leczenia przeciwnowotworowego. Chemioterapia i radioterapia przede wszystkim uszkadzają erytropoezę, ale zjawisko to na ogół jest odwracalne. Jednak niektóre cytostatyki, głównie pochodne nitrozomocznika i leki alkilujące mogą uszkodzić komórki macierzyste i doprowadzić do aplazji szpiku. Radioterapia również może uszkodzić komórki macierzyste (głównie jednak miejscowo) i komórki podścieliska. Wyróżnia się też inne przyczyny niedokrwistości zależnej od leczenia przeciwnowotworowego. Stosowanie cisplatyny może uszkodzić wytwarzanie erytropoetyny przez aparat przykłębkowy nerek. Zjawisko to obserwuje się u 47-100% chorych leczonych cisplatyną a stopień uszkodzenia zależy od dawki kumulacyjnej leku oraz od czynników związanych z pacjentem i chorobą nowotworową. Ponadto cisplatyna, oksaliplatyna i tenipozyd mogą uszkodzić komórki hematopojezy poprzez układ odpornościowy, a kładrybina i fludarabina spowodować anemię z autoimmunizacji. Dodatkowo w trakcie leczenia chemicznego obserwuje się niedokrwistość mikroangiopatyczną związaną przede wszystkim ze stosowaniem mitomycyny (zespół hemolityczno-mocznicowy) oraz uszkodzenie podścieliska szpiku wywołane chemioterapią wysokodawkową. Objawową niedokrwistość w chorobach nowotworowych należy leczyć, ponieważ może doprowadzić do niewydolności tkanek i narządów, miejscowej ekspansji i powstania przerzutów, pogorszyć odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe oraz pogorszyć jakość życia chorego. Przed leczeniem niedokrwistości należy ustalić jej przyczynę oraz wy-

konać szereg badań dodatkowych (morfologia krwi, oznaczenie żelaza, transferyny, ferrytyny, wysycenie transferyny żelazem, stężenie witaminy B12 i kwasu foliowego, a w uzasadnionych przypadkach również wykonać biopsję szpiku). Leczenie anemii w chorobach nowotworowych jest uzależnione od jej przyczyny i rodzaju. Jednak w anemii dużego stopnia (3 i 4) wskazane jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. Najczęściej wskazaniem do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych jest szybka utrata krwi ($>40\%$), a w niedokrwistości przewlekłej wartość Hb ≤ 8 g/dl. Po przetoczeniu 1 jednostki koncentratu uzyskuje się w ciągu 24 godzin wzrost Hb o 1g/dl. Dlatego zaleca się najczęściej przetoczenie jednorazowo 2 j. koncentratu krwinek czerwonych. Transfuzje koncentratu krwinek czerwonych prowadzą do podwyższenia hemoglobiny właściwie u wszystkich chorych, jednak efekt ten jest przejściowy i trwa ok. 2 tygodni. Od blisko ćwierć wieku mamy do dyspozycji erytropoetynę (rekombinowana epoetyna α , rekombinowana epoetyna β oraz darbopoetyna alfa) – białka stymulujące erutropoezę, których zadaniem jest ograniczenie przetoczeń krwi. Jednak z uwagi na ich działania niepożądane (wzrost ciśnienia krwi, powikłania zatorowo-zakrzepowe oraz skrócenie czasu przeżycia i zwiększenie ryzyka nawrotu lub progresji choroby podstawowej), w ostatnich latach wskazania do ich zastosowania wyraźnie uległy ograniczeniu. Białek stymulujących erytropoezę nie stosuje się u chorych, u których prowadzi się chemioterapię radykalną. Można natomiast ewentualnie rozważać podanie erytropoetyny u chorych poddanych mielosupresyjnej chemioterapii o założeniu paliatywnym, gdy poziom hemoglobiny jest ≤ 10 g/dl. Nie należy jednak kontynuować podawania tego leku jeśli poziom Hb osiągnie 12 g/dl.

Uszkodzenia przewodu pokarmowego

Zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego

Zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego to bardzo poważny objaw niepożądany związany zarówno z chemioterapią jak również z radioterapią. Występuje u około 40% chorych leczonych standardową chemioterapią, a objawy uzależnione są przede wszystkim od rodzaju leczenia, najczęściej w trakcie chemioterapii zawierającej metotreksat, 5-fluorouacyl, kapecytabinę, irynotekan, doksorubicynę, daktynomycynę, cyklofosfamid, winblastynę i etopozyd, ale również od wysokości podanej dawki leków oraz od właściwości osobniczych chorego. U chorych leczonych chemioterapią wysokodawkową, objawy zapalenia śluzówek występują u ok. 80-90% osób, a prawie u wszystkich chorych leczonych chemicznie i jednocześnie napromienianych na obszar głowy i szyi. Chorzy określają ten objaw za najbardziej przykry i uciążliwy spośród objawów niepożądanych związanych z chemioterapią. Główną przyczyną powstania odczynów zapalnych śluzówek przewodu pokarmowego jest fakt, że zarówno chemioterapia jak i radioterapia uszkadzają podziały komórek nabłonka przewodu pokarmowego i obniżają jego zdolność do regeneracji. Błona śluzowa zbudowana jest z trzech rodzajów komórek; komórek macierzystych o wysokim potencjale proliferacyjnym, komórek przejściowych – nie w pełni zróżnicowanych, które również mają pewien potencjał proliferacyjny oraz z komórek zróżnicowanych, które nie mają aktywności proliferacyjnej. W stanie prawidłowym komórki zróżnicowane ulegają złuszczeniu, a ich miejsce wypełniają proliferujące komórki przejściowe. W trakcie chemioterapii i radioterapii komórki macierzyste i komórki przejściowe ulegają uszkodzeniu i nie są w stanie w pełni zrekompensować ubytków złuszczonych komórek zróżnicowanych.

Zapalenie śluzówek może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego. Najważniejsze objawy kliniczne to suchość, metaliczny smak, zaczerwienienie, bolesność, obrzęk, naloty włóknikowe, nadżerki, owrzodzenia błon śluzowych, a w bardzo rzadkich przypadkach perforacje przewodu pokarmowego. Chorzy bardzo często z trudem przyjmują pokarmy, mają kłopoty z piciem, połykaniem, a nawet mówieniem. Dochodzi do zaburzeń wchłaniania. Według WHO wyróżniamy 4 stopnie zapalenia śluzówek. W stopniu 3 i 4 może dojść do odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych. Trzeba pamiętać, że stany zapalne śluzówek to siedlisko kolonizacji grzybiczych i bakteryjnych, zwłaszcza przy towarzyszącej neutropenii. Stwierdzono, że około 25-50% przypadków posocznicy, u chorych z neutropenią, powodują bakterie kolonizujące jamę ustną. Dlatego profilaktyka i leczenie zapaleń śluzówek przewodu pokarmowego w onkologii stanowi bardzo ważny element w taktyce postępowania terapeutycznego. Niestety to postępowanie jest trudne, żmudne i nie zawsze skuteczne, a jednolitych standardów postępowania nadal brak. Zapobieganie wymaga sanacji i utrzymywania higieny jamy ustnej, płukania i mycia zębów co godzinę i/lub po każdym posiłku, najlepiej roztworem wodorowęglanu sodowego, roztworem wody utlenionej, 0,9% chlorku sodowego, płynem witaminowo-glicerynowym, rumiankiem, ewentualnie Octenidolem, Tantum Verde itd. Zalecenia ESMO proponują stosowanie 30-minutowej krioterapii przed podaniem 5-fluorouracylu w bolusie w celu zapobieżenia objawom zapalenia śluzówek. W przypadku bólów przy żuciu i połykaniu należy podać miejscowo, na kilka minut przed jedzeniem lidokainę w sprayu, 2% lignokainę w płynie, 2% roztwór dioniny (ok. 10 kropli 3-4 razy dziennie) lub tramal w kroplach (zwykle ok. 15 kropli jednorazowo). W przypadku bólów w nadbrzuszu i/lub w ich profilaktyce zaleca się stosować ranitydynę, omeprazol lub pantoprazol. Chorzy powinni stosować dietę wysokobiałkową, bogatą w witaminy z grupy B oraz A i E. Potrawy nie powinny być ani za gorące ani za zimne, jak również nie ostre ani kwaśne. Nie wolno w trakcie chemioterapii i radioterapii stosować używek i palić papierosów. Zaleca się stosowanie miękkich szczoteczek do zębów, a w przypadku wystąpienia owrzodzeń w jamie ustnej jedynie płukanie, a nie szczotkowanie zębów. Wspomagająco można rozważać stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (jednak bardzo ostrożnie z uwagi na ich negatywny wpływ na śluzówki), a miejscowo żel solcoseryl, sachol lub trascodent. W rozległych zmianach śluzówkowych (stopień 3-4) należy stosować silne środki przeciwbólowe z lekami z grupy opioidów włącznie. Z uwagi na bardzo częste powikłania bakteryjne i grzybicze również stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum działania oraz leki przeciwgrzybicze, zarówno miejscowo jak i ogólnie (nystatyna, flukonazol, a w ciężkich infekcjach amfoterycyna B). Jeśli dojdzie do odwodnienia trzeba chorych nawodnić i uzupełnić elektrolity oraz rozważyć odżywianie parenteralne lub odżywianie dietami przemysłowymi poprzez sondę dożołądkową.

Nudności w wymioty

Nudności i wymioty to jedne z najbardziej przykrych i uciążliwych objawów niepożądanych występujących u chorych na nowotwory, których konsekwencje mogą być w skrajnych przypadkach nawet groźne dla życia, ale przede wszystkim obniżają jakość życia. Objawy te mogą być spowodowane przez samą chorobę nowotworową, ale również występują jako objaw niepożądany związany ze wszystkimi metodami leczenia stosowanymi w onkologii jak leczenie chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia. Najczęściej, bo u około 70-80% chorych są one obserwowane w trakcie leczenia chemicznego. Również dość często występują nudności i wymioty

u chorych leczonych promieniami. Oczywiście związane to jest z okolicą i dawką napromieniania. U chorych napromienianych jedną dawką frakcyjną na całe ciało lub dolną połowę ciała objawy te występują w 80-90% przypadków. Natomiast przy konwencjonalnie frakcjonowanym napromienianiu jamy brzusznej tylko u 50%. Leczenie chirurgiczne również może być emetogenne, zwłaszcza jeśli operacje dotyczą jamy brzusznej, w tym operacje ginekologiczne, ale nawet u około 40% chorych, u których wykonywana jest mastektomia też obserwuje się nudności i wymioty. W onkologii nudności i wymioty mogą mieć również inną etiologię. Często nudności i wymioty wiążą się z leczeniem przeciwbólowym opioidami. Mogą być także efektem zaburzeń metabolicznych, między innymi takich jak hiperkalcemia czy niewydolność nerek, mogą też wynikać ze zmian w przewodzie pokarmowym takich jak niedrożność, zapalenie i nacieczenie otrzewnej, przerzuty do wątroby, rak żołądka, zaburzenia wydolności i rak trzustki czy niedrożność dróg żółciowych. Nudności i wymioty mogą również występować u chorych, u których stwierdza się pierwotne lub wtórne zmiany w mózgu oraz zajęcie lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Patofizjologia nudności i wymiotów nie jest do końca poznana, ale jest to mechanizm złożony. Prawdopodobnie podczas chemioterapii leki cytostatyczne lub ich metabolity pobudzają bezpośrednio lub pośrednio receptory, które znajdują się w ośrodku wyzwalającym (ang. chemoreceptor trigger zone – CTZ) zlokalizowanym w dnie komory czwartej oraz w pniu mózgu (area postrema). Do bezpośredniej stymulacji receptorów dochodzi poprzez krew lub płyn mózgowo-rdzeniowy, natomiast pośrednio poprzez transmisję bodźców nerwem błędnym z receptorów znajdujących się w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i gardła. Wskutek stymulacji receptorów CTZ dochodzi do wymiotów w następstwie pobudzenia wydzielania śliny, skurczu mięśni brzusznych i pobudzenia nerwów czaszkowych oraz ośrodka oddechowego. W przekazywaniu informacji w wyżej przedstawionych reakcjach biorą udział czynniki zwane neurotransmiterami. Najstarszym poznany neurotransmiterem jest dopamina. Jednak obecnie uważa się, że najważniejszą rolę w przekazywaniu informacji wymiotnych spełnia serotonina, a wprowadzenie do praktyki klinicznej na początku lat 90. antagonisty podtypu 3-go receptora serotoninowego (5-HT₃) zrewolucjonizowało leczenie przeciwymiotne. Poza dopaminą i serotoniną wyróżniamy też inne neurotransmitery jak na przykład nerokinina 1 (NK1), norepinefryna, angiotensyna, histamina, acetylocholina, wazopresyna, gastryna, enkefalina, opioidy itd. Nudności i wymioty mogą być pobudzane również wskutek aktywacji ośrodków znajdujących się w korze mózgowej, poprzez mechanizm przedsionkowy oraz poprzez zmiany węchu i smaku. Ponieważ w mechanizmie powstawania nudności i wymiotów bierze udział tak wiele czynników, bardzo trudno jest je w pełni kontrolować. Nudności i wymioty związane z chemioterapią dzielimy na ostre, późne i wyprzedzające. Do ostrych nudności i wymiotów zaliczamy te, które występują w ciągu 24 godzin od podania chemioterapii, do późnych te, które występują po 24 godzinach od podania leków i mogą utrzymywać się przez 6-7 dni (często obserwowane po podaniu cisplatyny, karboplatyny, doksorubicyny i cyklofosfamidu w dużych dawkach), a wyprzedzające pojawiają się, jak sama nazwa wskazuje przed zaplanowanym leczeniem często jeśli kontrola nudności i wymiotów przy poprzedniej chemioterapii była nieskuteczna. Intensywność nudności i wymiotów, poza związkiem z cechami osobniczymi chorego, zależy przede wszystkim od potencjału emetogennego cytostatyków, które stosujemy w danej terapii. W zależności od stopnia ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów wyróżniamy 4 poziomy emetogenności cytostatyków:

Wysoki – u 90% chorych występują wymioty ostre

Średni – u 30-90% chorych występują wymioty ostre

Niski – u 10-30% chorych występują wymioty ostre

Minimalny – u poniżej 10% chorych występują wymioty ostre.

Do grupy cytostatyków o wysokim potencjale emetogennym zaliczamy: cisplatynę, cyklofosfamid w dawce $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$, dakarbazyne, daktynomycynę, karmustynę, lomustynę, mechloreタミンę i streptozotocynę, o średnim potencjale emetogennym: arabinozyd cytozynowy, cyklofosfamid w dawce $\leq 1500 \text{ mg/m}^2$, doksorubicynę, daunorubicynę, epirubicynę, idarubicynę, ifosfamid, interleukinę 2, irynotekan, karboplatinę, melfalan, metotreksat w dawce $> 250 \text{ mg/m}^2$, mitoksantron w dawce $> 12 \text{ mg/m}^2$, oksaliplatynę, prokarbazynę oraz temozolamid, o niskim potencjale emetogennym: asparaginazę, bortezomid, cetuksymab, docetaksel, etopozyd, 5-fluorouracyl, gemcytabinę, metotreksat w dawce $> 100 \text{ mg/m}^2$, paklitaksel, pemetreksed, tenipozyd, tiotepę, topotekan i trstuzumab, a do grupy leków o minimalnym potencjale emetogennym należą: bleomycyna, bewacyzumab, busulfan, chlorambucil, fludarabina, hydroksymocznik, interferon, kladrybina, merkaptopuryna, metotreksat w dawce $< 100 \text{ mg/m}^2$, tioguanina, winblastyna, winkrystyna, i winorelbina.

Poznanie mechanizmów powstawania nudności i wymiotów oraz wprowadzenie do praktyki klinicznej leków z grupy antagonistów receptorów serotoninowych 5-HT₃ bardzo poprawiły postępowanie profilaktyczne i leczenie nudności i wymiotów. Jeszcze 20 lat temu około 20% chorych rezygnowało z radykalnej chemioterapii właśnie z powodu uciążliwości nudności i wymiotów. Dziś dzięki prawidłowemu leczeniu tych objawów i stosowaniu profilaktyki przeciwwymiotnej możemy w pełni kontrolować je u około 70 do 80% chorych poddawanych chemioterapii. Współczesna onkologia dysponuje różnymi lekami przeciwwymiotnymi. Dość szeroko, zwłaszcza w kontrolowaniu nudności i wymiotów o średnim i niskim potencjale emetogennym, stosowany jest metoklopramid, który jest antagonistą receptorów dopaminowych. Jego mechanizm działania polega nie tylko na blokowaniu przekazywania w neuronach dopaminergicznych ale również na pobudzaniu receptorów 5HT₄, co przyspiesza perystaltykę oraz wspomaga opróżnianie żołądka. Metoklopramid na ogół stosuje się dożylnie w dawce 1-2 mg/kg/dobę lub 20-30 mg/dawkę – 3-4 x na dobę. Obecnie jednak najczęściej stosuje się, zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu nudności i wymiotów związanych z chemioterapią, leki z grupy antagonistów receptorów serotoninowych, które są skuteczniejsze niż historycznie starszy antagonist receptoru dopaminowego. Dotychczas w Polsce zarejestrowano kilka leków z tej grupy: ondansetron, granisetron, tropisetron i najnowszy polonosetron. Aktualnie najbardziej klasycznym postępowaniem, zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu nudności i wymiotów związanych z chemioterapią nowotworów jest stosowanie ondansetronu dożylnie lub doustnie, a niekiedy również doodbytniczo w skojarzeniu ze steroidami (najczęściej deksametazonem), oczywiście jeśli nie ma przeciwwskazań do steroidoterapii. Rutynowa dawka ondansetronu to 8-16 mg (maksymalna dawka dobową 32 mg) i 8-20 mg deksametazonu. Granisetron stosuje się w dawce 3 mg/dobę, tropisetron 5 mg/dobę, a polonosetron 0,25 mg/dobę dożylnie. Lekiem przeciwwymiotnym nowszej generacji, który jest również zarejestrowany w Polsce, jest antagonist receptoru neurokininowego (NK1) – aprepitant. Lek ten jest zalecany przede wszystkim w leczeniu i profilaktyce przeciwwymiotnej chemioterapii o bardzo wysokim potencjale emetogennym np. cisplatyna w dawce $\geq 50 \text{ mg/m}^2$. Podaje się go doustnie w dawce 125 mg 1-go dnia i

80 mg dnia 2-go i 3-go najczęściej łącząc z ondansetronem i deksametazonem. Poza wymienionymi lekami, jeśli ich działanie jest niewystarczające, dodatkowo można stosować leki uspakajające, przede wszystkim pochodne benzodwiazepiny (np. lorazepam w dawce 1-2 mg 1-4 x dziennie).

W chemioterapii o minimalnym ryzyku występowania nudności i wymiotów w zasadzie premedytacja przeciwwymiotna jest nie stosowana, chyba, że wystąpią objawy, wtedy zaleca się stosowanie deksametazonu i/lub metoklopramidu w dawkach jak wyżej oraz niekiedy lorazepam. Tylko wyjątkowo, jeśli zawiedzie inne postępowanie, stosujemy wtedy leki z grupy antagonistów receptora 5HT₃. Podobnie postępujemy, gdy zalecamy chemioterapię o niskim ryzyku wystąpienia nudności i wymiotów z tą różnicą, że wskazana jest wtedy premedytacja deksametazonem i lub metoklopramidem i lorazepamem. Dawki leków pozostają te same. W chemioterapii o średnim potencjale emetogennym stosuje się premedytację przeciwwymiotną prawie zawsze. Najczęściej podaje się deksametazon w dawce 8-20 mg i metoklopramid w dawce 20 mg lub ondansetron w dawce 8 mg na 30 minut przed zaplanowaną chemioterapią. W kontroli nudności i wymiotów powodowanych przez leki o wysokim potencjale emetogennym zawsze stosujemy premedytację lekami z grupy antagonistów receptorów 5HT₃ (np. ondansetron w dawce 8-16 mg dożylnie lub 16-24 mg doustnie) oraz deksametazon w dawce 8-20 mg (najczęściej dożylnie). Można tu również rozważyć zastosowanie polonosetronu w jednorazowej dawce 0,25 mg lub aprepitantu w dawkach jak wyżej w skojarzeniu z ondansetronem i deksametazonem. W przypadku przedłużających się nudności i wymiotów wskazane jest stosowanie kortykosteroidów i metoklopramidu, a tylko w wyjątkowych sytuacjach antagonisty receptora 5HT₃.

Biegunki

Biegunka to stan chorobowy polegający na zmianie prawidłowego rytmu wypróżnień. Najczęściej dochodzi do zwiększenia liczby wypróżnień na dobę (więcej niż 3), ale może dojść również do zmiany konsystencji stolca (np. płynny lub półpłynny) lub zwiększonej jego objętości.

Głównymi mechanizmami biorącymi udział w powstawaniu biegunek są upośledzenie wchłaniania wody w jelitach lub nadmierne wydzielanie wody spowodowane czynnikami toksycznymi. Zaburzenie wchłaniania wody w jelitach, głównie w jelicie cienkim, ponieważ to w nim w warunkach prawidłowych wchłania się około 75% wody, może być spowodowane uszkodzeniem nabłonka w trakcie chemioterapii i radioterapii, zmniejszeniem powierzchni absorpcyjnej na przykład po resekcji jelita lub wskutek przyspieszonej motoryki jelit. Natomiast zwiększone wydzielanie wody najczęściej jest spowodowane przez toksyny bakteryjne, rzadziej przez inne substancje zapalne oraz czynniki hormonalne. Sama choroba nowotworowa może również być przyczyną biegunek. Powodują ją przede wszystkim rak jelita grubego, rak trzustki (zwłaszcza aktywny hormonalnie), chłoniaki przewodu pokarmowego, rakowiak, VIP-oma, gastrinoma oraz rak rdzeniasty tarczycy. Cytostatykami, które najczęściej uszkadzają nabłonek przewodu pokarmowego doprowadzając do biegunek są przede wszystkim 5-fluorouracyl, kapecytabina, antracykliny, arabinozyd cytozyny i metotreksat. Natomiast irynotekan i topotekan powodują biegunki w mechanizmie ostrego zespołu cholinergicznego. W przypadku irynotekanu dotyczy to blisko 80% chorych. Również częstym powikłaniem w postaci biegunki charakteryzuje się radioterapia, szczególnie w obrębie jamy brzusznej i miednicy. Inne leki stosowane często w onkologii jak leki niesterydowe przeciwzapalne, antybiotyki, preparaty potasu, magnezu, żelaza czy zubożniające kwasy żołądkowe też mogą

być przyczyną biegunek. Ponadto chorobom nowotworowym mogą towarzyszyć inne choroby powodujące biegunki jak zapalenia jelit, uchyłki, przetoki, nadczynność tarczycy itd. oraz różnego rodzaju zakażenia przewodu pokarmowego, zwłaszcza bakteryjne (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Clostridium difficile* itd.), ale także wirusowe, grzybicze i pasożytnicze.

Nasilenie biegunki jest oceniane według pięciostopniowej skali CTAEE. Biegunki o małym nasileniu w stopniu 1-ym na ogół nie powodują poważnych następstw i wystarczy jedynie ścisła obserwacja chorego oraz ewentualna kontrola i uzupełnianie płynów oraz elektrolitów ambulatoryjnie. Natomiast biegunki o większym nasileniu (od stopnia 2-go w górę) mogą stanowić zagrożenie życia z uwagi na odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe (przede wszystkim hipokaliemię i hiponatremię) oraz zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej. Dlatego chorzy z nasilonymi biegunkami wymagają intensywnego leczenia najczęściej szpitalnego (zawsze chorzy w stopniu 3 i 4). Postępowanie lecznicze u takich chorych nie odbiega specjalnie od leczenia podobnych objawów u chorych nienowotworowych. Najważniejsze jest nawadnianie chorych i uzupełnianie elektrolitów. Należy wykonać posiew oraz badanie kału na krew utajoną w celu wykluczenia podłoża bakteryjnego biegunki oraz oceny stanu owrzodzenia jelit, a u chorych w trakcie chemioterapii również morfologię krwi z rozmazem w celu wykluczenia neutropenii. Z diety chorych należy wyeliminować pokarmy nasilające biegunkę takie jak: potrawy mleczne, ostro przyprawione, soki owocowe, kawę, alkohol oraz potrawy bogate w tłuszcz i błonnik. Chorych z niepokwikłąną biegunką w stopniu 1 i 2, to jest bez neutropenii, bólów brzucha, gorączki, nasilonych nudności i wymiotów i krwawienia, leczymy ambulatoryjnie doustnymi preparatami zawierającymi elektrolity, uzupełniamy płyny również drogą doustną oraz stosujemy leki przeciwbiegunkowe. Do najczęściej podawanych leków przeciwbiegunkowych należy loperamid, którego początkowa dawka wynosi 4 mg, następna 2 mg (podawana po każdym luźnym stolcu) do całkowitej dawki dobowej 16-20 mg. Loperamid odstawiamy 12 godzin po ustąpieniu biegunki. Innym skutecznym lekiem przeciwbiegunkowym jest reasec stosowany w dawce 5 mg co 6 godzin. Czasami stosujemy również nifuroksazyd w dawce 2-4 x 200 mg, zwłaszcza jeśli podejrzewamy bakteryjne tło biegunki. Jeśli loperamid, reasec lub nifuroksazyd są nieskuteczne należy rozważyć zastosowanie nalewki opium lub oktreotydu w dawce 100-150 mg podskórnie 3 razy dziennie (maksymalna dawka tego leku wynosi 1500 mg). Oktreotyd stosujemy również gdy biegunka występuje u chorych z zespołem rakowiaka lub u chorych na raka rdzeniastego tarczycy. Biegunki o charakterze bakteryjnym leczymy antybiotykami w miarę możliwości zgodnie z wynikiem posiewu stolca.

Bardzo ważnym elementem w leczeniu biegunek jest uzupełnianie płynów. Jeśli odwodnienie jest niewielkie (ubytek <5% masy ciała), nawadniamy chorych doustnie w ilości 50 ml/kg masy ciała w ciągu 3-4 godzin. Jeśli odwodnienie jest większe (ubytek 5-10% masy ciała), podajemy więcej płynów doustnie – 50-100 ml/kg masy ciała w ciągu 3-4 godzin. Do nawadniania doustnego wykorzystujemy często preparaty takie jak Gastrolit lub Saltoral. Gdy ubytek masy ciała jest większy niż 10% wtedy należy chorych nawadniać dożylnie łącznie z podażą krystaloidów z szybkością 20-40 ml/kg masy ciała/godzinę.

Uszkodzenie serca

Przyczyn chorób serca u chorych na nowotwory może być wiele. Mogą one być niezależne od choroby nowotworowej, mogą być związane z jej obecnością lub związane z jej leczeniem. Do

najczęstszych chorób mięśnia sercowego u chorych onkologicznych należą zmiany miażdżycowe, zajęcie przez nacieki nowotworowe mięśnia sercowego lub osierdzia (płyn nowotworowy w jamie osierdzia występuje u ok. 21% chorych na nowotwory złośliwe, ale bardzo często przebiega bezobjawowo), zakrzepowe zapalenia wsierdzia, bakteryjne powikłania związane z neutropenią oraz powikłania związane z leczeniem choroby nowotworowej tj. związane z radioterapią i chemioterapią.

Uszkodzenia serca po radioterapii mogą być wczesne (do 3 miesięcy po leczeniu), opóźnione (3-6 miesięcy po leczeniu) oraz późne (po 6 i więcej miesiącach po leczeniu). Najczęstszym wczesnym powikłaniem kardiologicznym po napromienianiu jest zapalenie osierdzia. Natomiast odczyny późne i opóźnione są bardziej różnorodne i należą do nich miopatie bez zmian w osierdziu, zmiany w naczyniach wieńcowych z objawami choroby wieńcowej, zapalenie całego serca (pancarditis) oraz zaburzenia przewodzenia i zaburzenia rytmu serca.

Uszkodzenia serca związane z chemioterapią są bardzo różnorodne i zależą przede wszystkim od rodzaju stosowanych leków. Najczęstsze i najbardziej niebezpieczne powikłania sercowo-naczyniowego obserwowane w chemioterapii wiążą się ze stosowaniem antracyklin. Jednak ryzyko wystąpienia ostrych lub przewlekłych objawów kardiotoksycznych towarzyszy również innym lekom cytostatycznym takim jak taksany, mitoksantron, cyklofosfamid w wysokich dawkach, 5-fluorouracyl, zwłaszcza we wlewach ciągłych, kapecytabina, ifosfamid, cisplatyna, alkaloidy roślinne, etopozyd, fludarabina i kladrybina. Również powikłania krążeniowe obserwuje się po zastosowaniu niektórych leków z grupy tzw. modyfikatorów odpowiedzi takich jak interferon czy interleukiny oraz po zastosowaniu niektórych leków celowanych takich jak trastuzumab, bewacyzumab, rituksymab, lapatynib, imatynib, sorafenib i sunitynib.

Najlepiej poznany jest mechanizm uszkodzenia serca związany ze stosowaniem antracyklin. W zależności od czasu wystąpienia objawów kardiologicznych od zastosowania leków, kardiotoksyczność poantracyklinową dzielimy na trzy rodzaje: ostra i podostra, przewlekła oraz późna. Postać ostra i podostra pojawia się dość wcześnie, jest stosunkowo rzadką formą patologii i polega przede wszystkim na wystąpieniu zaburzeń rytmu, zapaleniu mięśnia sercowego i osierdzia oraz na wystąpieniu ostrej niewydolności lewokomorowej. Kardiotoksyczność przewlekła jest częstsza, dotyczy około 4% wszystkich chorych leczonych antracyklinami i ok. 7% chorych, którzy otrzymali pełną, należną dawkę dokсорubicyny tj. 550 mg/m² i jest bardziej niebezpieczna, ponieważ ma charakter kardiomiopatii. Występuje ona najczęściej w ciągu pierwszego roku po leczeniu antracyklinami. Kardiotoksyczność późna polega na wystąpieniu w kilka – kilkanaście lat po leczeniu antracyklinami objawów niewydolności lewokomorowej oraz zaburzeń rytmu serca. Występowanie kardiotoksyczności poantracyklinowej zależy od sposobu podawania leków, ich dawki sumarycznej, napromieniania na śródpiersie, stosowania innych leków (zwłaszcza również kardiotoksycznych) oraz od właściwości osobniczych chorego (stan kardiologiczny, nadciśnienie tętnicze, odżywienie, wiek itd.). Najważniejszym zaburzeniem hemodynamicznym związanym z kardiomiopatią jest upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego, które można ocenić badając frakcję wyrzutową lewej komory. Najczęstsze objawy kardiomiopatii poantracyklinowej to uczucie zmęczenia, duszność wysiłkowa i spoczynkowa, ból typu dławicowego oraz tachykardia. W późniejszym okresie dołączają się niewydolność prawokomorowa.

Mechanizm uszkodzeń poantracyklinowych związany jest przede wszystkim z obecnością wolnych rodników, które powstają w procesie enzymatycznej transformacji antracyklin. Drugi nieenzymatyczny proces powstawania wolnych rodników polega na tworzeniu kompleksu dok-

sorubicyna- żelazo Fe^{+3} . Kompleks ten jest silnym utleniaczem i w wyniku dalszych reakcji chemicznych powstają nadtlenki i wolne rodniki. W obu procesach bardzo ważną rolę odgrywają jony żelaza – w pierwszym katalizują powstawanie wolnych rodników, a w drugim tworzą kompleks z lekiem. Mięsień sercowy jest bardzo podatny na działania wolnych rodników. Wynika to z niskiej zawartości katalazy i dysmutazy nadtlenowej w kardiomiocytach i zmniejszeniu stężenia peroksydazy nadtlenowej w trakcie leczenia antracyklinami (peroksydaza nadtlenkowa w warunkach prawidłowych odpowiada za eliminację wolnych rodników). Wolne rodniki niszczą struktury komórkowe w tym mitochondria i retikulum cytoplazmatyczne, doprowadzają do uszkodzenia i upośledzenia funkcji mięśnia sercowego. Nowsze badania wykazują również zwiększony napływ jonów Ca^{2+} przez wolne kanały do serca, zaburzenia aktywności cykazy adenylowej, zahamowanie wymiany jonów $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ oraz spadek aktywności $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATP-azy. W wyniku tych procesów dochodzi do przeładowania kardiomiocytów jonami wapnia oraz obniżenie poziomu ATP, co w konsekwencji upośledza funkcję skurczową i rozkurczową mięśnia sercowego.

Patomechanizm kardiotoksyczności innych leków stosowanych w onkologii jest mniej poznany. Kardiotoksyczność związana z 5-fluorouracyłem (głównie wlewy ciągłe) i jego pochodnymi prawdopodobnie jest wywołana przede wszystkim przez skurcz naczyń wieńcowych, co powoduje objawy dusznicy bolesnej o różnym nasileniu, która może prowadzić do zawału mięśnia sercowego i nagłego zatrzymania krążenia. Obserwuje się również komorowe i nadkomorowe zaburzenia rytmu oraz objawy niewydolności serca w tym kardiomiopatii. Taksany mają wpływ na komórki układu bódźcprzewodzącego. Dlatego najczęściej obserwuje się bradykardię (w grupie 1000 chorych obserwowano nawet u 76% bradykardię bezobjawową). Ponadto obserwuje się nadkomorowe skurcze dodatkowe oraz nasilenie objawów wieńcowych. Natomiast w skojarzeniu z antracyklinami taksany mogą potęgować ryzyko rozwoju skurczowej niewydolności serca. Cyklofosamid, zwłaszcza stosowany w wysokich dawkach (>120 mg/kg) może spowodować krwotoczną martwicę serca (często jeśli jest stosowany łącznie z karmustyną, arabinozydem cytozyny czy tioguaniną) oraz niewydolność serca. Opisywano pojedyncze przypadki zwłóknienia płuca i serca po podaniu busulfanu oraz rzadkie przypadki uszkodzenia mięśnia sercowego, podobne jak po napromienianiu, po podaniu mitomycyny C. Kardiotoksyczność związana ze stosowaniem leków blokujących receptor HER 2 (trastuzumab i lapatymid) polega prawdopodobnie na blokowaniu szlaku sygnałów wewnątrzkomórkowych, które są konieczne dla prawidłowego funkcjonowania kardiomiocyta. Obserwowano ciężką niewydolność serca u około 4% chorych, u których stosowano trastuzumab w monoterapii i u około 27% chorych jeśli trastuzumab kojarzono z antracyklinami. Leki hamujące angiogenezę takie jak bewacyzumab, sunitynib czy sorafenib, hamują mechanizmy związane z tworzeniem mikrokrążenia i zaburzają prawidłowe funkcjonowanie miokardium. Najczęstszym objawem kardiologicznym w trakcie terapii tymi lekami jest nadciśnienie tętnicze, które przy dłuższym trwaniu może doprowadzić do pełnoobjawowej niewydolności krążenia.

Do metod skutecznego ograniczenia ryzyka wystąpienia objawów uszkodzenia serca w trakcie lub po chemioterapii należy wymienić przede wszystkim właściwą kwalifikację chorych do leczenia chemicznego, ścisłą obserwację, zwłaszcza tych chorych, u których wyjściowo stwierdza się podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, cukrzyca itd.), okresowe wykonywanie ECHO serca z pomiarem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), przerwanie leczenia potencjalnie kardiotoksycznego gdy LVEF spadnie do

40%, oraz wykonywanie pomiaru BNP i troponiny. Profilaktyka farmakologiczna przy pomocy deksrazoksanu, leku chelatującego żelazo i hamującemu powstawanie wolnych rodników nie jest zalecana z uwagi na addytywne działanie mielosupresyjne oraz podejrzenie obniżenia skuteczności przeciwnowotworowej w skojarzeniu z antracyklinami. Natomiast coraz częściej zalecane jest profilaktyczne stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) np. enalaprilu lub sartanów, a u chorych z niewydolnością lewej komory inhibitorów ACEI i beta-blokerów.

Powikłania zakrzepowe

Powikłania zatorowo-zakrzepowe są bardzo częstym (u 15% chorych stwierdza się objawy kliniczne, a u kilkudziesięciu procent rozpoznaje się w materiale sekcyjnym) powikłaniem w onkologii i drugą przyczyną zgonów chorych na nowotwory. Zaburzenia zakrzepowe mogą wynikać z naturalnego przebiegu choroby nowotworowej lub są nasilane poprzez leczenie onkologiczne (chirurgię, radioterapię, chemioterapię i hormonoterapię). Najczęściej są to powikłania żyłne (80%), a rzadziej tętnicze (20%). Powikłania te występują najczęściej u chorych na gruczolakoraki przewodu pokarmowego produkujące śluz, raki lite, ostre białaczki (promielocytowa, mieloblastyczna i mielomonocytna), szpiczaka mnogiego i zespoły mielodysplastyczne. Z pośród raków litych najczęściej, bo u około 30% występują u chorych na raka trzustki i raka płuca, następnie u chorych na raka żołądka (ok. 15%) i raka jelita grubego (3-16%). Również dość często powikłania te obserwowane są u chorych na raka jajnika, macicy i prostaty (ok. 7%). Do najważniejszych czynników ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych w onkologii należą: rodzaj nowotworu, stopień zaawansowania, stosowane leczenie, obecność centralnych cewników, występowanie w przeszłości podobnych incydentów, liczba płytek przed leczeniem $\geq 350\ 000/l$, liczba leukocytów $\geq 11\ 000/l$, stosowanie czynników stymulujących erytropoezę oraz indeks masy ciała $\geq 35\ kg/m^2$.

Powikłania zatorowo-zakrzepowe w onkologii są konsekwencją upośledzenia przepływu krwi, nieprawidłowości dotyczących ściany naczyniowej oraz zaburzeń w składzie krwi (tzw. triada Virchowa). Mechanizm aktywacji krzepnięcia krwi w chorobach nowotworowych może być specyficzny i niespecyficzny. Do specyficznego, bezpośredniego mechanizmu zaliczamy indukcję tworzenia trombiny inicjowaną przez prokoagulanty związane z komórką nowotworową takie jak: czynnik tkankowy TK, prokoagulant nowotworowy CP, PCA/PAA, HLA-DR, czynnik V oraz receptor czynnika V-go. Specyficznym, pośrednim mechanizmem jest aktywacja monocytów/makrofagów i komórek śródbłonka naczyniowego przez cytokiny pochodzące z komórek nowotworowych. Natomiast głównymi niespecyficznymi mechanizmami aktywacji krzepnięcia w onkologii są: uszkodzenie komórek naczyniowych gospodarza przez naciekający nowotwór, indukcja odpowiedzi zapalnej gospodarza, martwica komórek nowotworowych, produkcja śluzu i powikłania infekcyjne.

Patomechanizm powikłań zatorowo-zakrzepowych związany z leczeniem chemicznym jest jeszcze bardziej złożony. Należy do niego między innymi aktywacja krzepnięcia krwi przez prokoagulanty pochodzące z uszkodzonych komórek nowotworowych, upośledzenie fibrynolizy, zaburzenia metabolizmu witaminy K, które prowadzi do zmniejszenia syntezy białek przez wątrobę, a przez to do obniżenia stężenia białka C i białka S, bezpośrednia aktywacja płytek krwi, uszkodzenie śródbłonka naczyń krwionośnych, retrakcja śródbłonka naczyń, która prowadzi do ekspozycji macierzy podśródbłonkowej, zwiększonej adhezji płytek krwi i w konsekwencji do aktywacji krzepnięcia (stwierdzone po zastosowaniu doksorubicyny, winkrystyny i bleomycyny), zwiększo-

na reaktywność komórek śródbłónka w stosunku do płytek krwi (stwierdzanego po zastosowaniu cyklofosfamid, epirubicyny i fluorouracylu) oraz aktywacja komórek śródbłónka i/lub uszkodzenie i apoptoza komórek śródbłónka, a przez to odsłonięcie podśródbłonnej puli tkankowego czynnika (TF) – stwierdzana po zastosowaniu czynników antyangiogennych. W chemioterapii nowotworów obserwuje się różne powikłania zatorowo-zakrzepowe. Najczęściej obserwowano mikroangiopatię zakrzepową po zastosowaniu mitomycyny C (zwłaszcza po przekroczeniu dawki kumulacyjnej 40 mg/m²), doksorubicyny, alkaloidów roślinnych, arabinozydu cytozyny, bleomycyny, cisplatyny, lomustyny i gemcytabiny. Po podaniu arabinozydu cytozyny obserwowano zespół niedrożności żył wątrobowych, a zespół Budda Chiari po podaniu dakarbazyny. Stosowanie tamoksyfenu może powodować wystąpienie zespołów zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS).

W walce z powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi najważniejsze miejsce ma postępowanie profilaktyczne. Chorzy hospitalizowani lub leczeni chirurgicznie powinni otrzymywać heparynę niefrakcjonowaną 5000 j co 8 godz. lub heparynę drobnocząsteczkową np. dalteparina 5000 j dz., enoxaparina 40 mg/dz i fondaparinux 2,5 mg /dz. Po zabiegach typu laparotomia, laparoscopia, torakotomia, torakoscopia trwających dłużej niż 30 min, leczenie profilaktyczne powinno trwać co najmniej 10 dni, natomiast po dużych zabiegach w obrębie jamy brzusznej i miednicy co najmniej 1 miesiąc (zwłaszcza chorzy z wywiadem choroby zakrzepowej, otyłością i po operacjach nieradykalnych). Profilaktyka leczenia chorych ambulatoryjnych, którzy otrzymują chemioterapię lub mają założony centralny cewnik dożylny nie jest rutynowo wskazana z wyjątkiem chorych na szpiczaka mnogiego otrzymujących talidomid z deksametazonem, talidomid z inną chemioterapią lub lenalidomid. Chorzy, u których rozpoznano czynną chorobę zatorowo-zakrzepową leczymy początkowo dolteparyną 100 j/kg co 12 godz. lub enoxaparyną 1 mg/kg co 12 godz. lub heparyną niefrakcjonowaną 80 j/kg lub 5000 j. dożylnie w bolusie, potem 18 j/kg do 30 000 j. dożylnie w 24 godzinny wlew dożylny pod kontrolą A-PTT lub fondaparinux u chorych do 100 kg masy ciała 7,7 mg/dz, a powyżej 100 kg 10 mg/dz. Kontynuujemy podawanie dolteparyny w dawce 200 j/kg /dz. przez miesiąc, potem 150 j/kg/dz. Można też prowadzić dalsze leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną w dawce 5-10 mg/dz. przy INR 2-3 lub acekumareolem 2-4 mg/dz. przy INR 2-3.

Odczyn po wynaczynieniu

Należą do nich odczyny miejscowe jako skutek wynaczynienia cytostatyków. Do wynaczynień dochodzi – według różnych autorów – w przebiegu 0,1-6,5% wszystkich dożylnych iniekcji. Nasilenie tych powikłań jest uzależnione od rodzaju wynaczynionego leku, jego koncentracji (stężenia) i objętości, a także może mieć różny stopień – od niewielkiego zaczerwienienia i obrzęku do ciężkiego, nieodwracalnego owrzodzenia, które wymaga chirurgicznego leczenia.

Wynaczynienie jest to niezamierzony wyciek leku poza naczynie żyłne do tkanek otaczających lub bezpośrednie nacieczenie tkanek poprzez błędne podanie leku, które może prowadzić do miejscowych stanów zapalnych, owrzodzeń i martwicy.

Potencjał miejscowych uszkodzeń, jakie powodują chemioterapeutyki, może być zróżnicowany w zależności od wynaczynionego leku. Z tego względu leki te dzielimy na silnie uszkadzające, drażniące i nieuszkadzające. Do leków uszkadzających zaliczamy cisplatynę w stężeniu > 0,5 mg/ml, docetaksel, daktynomycynę, daunomycynę, doksorubicynę, dakarbazynę, epirubicynę, fluorouracyl w wysokich stężeniach, idarubicynę, mitomycynę, mitoksantron, nitrogranulogen,

paklitaksel, winblastynę, winkrystynę, winorelbinę, i windezynę. Do leków drażniących natomiast należą bleomycyna, karboplatyna, karmustyna, cisplatyna w stężeniach mniejszych niż 0,5 mg/ml, cyklofosfamid, etopozyd, doksorubicyna liposomalna, fluorouracyl w małych stężeniach, ifosfamid, irynotekan, melfalan i topotekan. Pozostałe leki, które stosujemy zaliczamy do leków nieuszkodzających. Leki silnie uszkodzające mogą być powodem pęcherzy i głębokich uszkodzeń tkanek otaczających naczynie, z martwicą włącznie. Objawy te mogą się pojawić natychmiast po wynacznieniu lub nawet po kilku dniach i tygodniach. Leki drażniące natomiast, wprawdzie powodują ból lub nawet zaczerwienienie i objawy zapalenia oraz nacieczenia, jednak nie prowadzi to do trwałych uszkodzeń tkanek i na ogół objawy te ustępują samoistnie. Leki nieuszkodzające rzadko powodują reakcje miejscowe w przypadku przedostania się do tkanek otaczających naczynie.

Mechanizm uszkodzeń tkanek przez cytostatyki jest zróżnicowany w zależności od wyznaczającego leku. Najlepiej poznano mechanizmy uszkodzenia tkanek spowodowanego przez leki z grupy antracyklin oraz alkaloidów *Vinca*. Antracykliny, po przedostaniu się do otoczenia, są absorbowane przez komórki, w których wiążą się z DNA i powodują ich zniszczenie. Następnie leki te są z nich uwalniane (*endocytolysis*) i przedostają się do sąsiednich komórek, które też giną. Proces ten przypomina reakcję łańcuchową i może trwać długo oraz powodować bardzo rozległe owrzodzenia. Częsteczki leku z grupy antracyklin mogą być obecne w tkankach otaczających wynacznienie przez kilka tygodni, a nawet kilka miesięcy po wynacznieniu. Należy odróżnić wynacznienie od miejscowej nadwrażliwości na doksorubicynę, którą obserwujemy u 3% dorosłych i u 21% dzieci. Nadwrażliwość miejscowa objawia się najczęściej rumieniową pręgą wzdłuż żyły, z pokrzywką lub bez niej. Objawy powyższe ustępują po około 30 minutach niezależnie od leczenia. Leki, które nie wiążą się z DNA, jak np. alkaloidy *Vinca* lub pochodne podofilotoksyny, charakteryzują się innym mechanizmem miejscowego uszkodzenia tkanek. W takim przypadku za uszkodzenie tkanek odpowiadają lipofilne substancje, w których są rozpuszczone leki. Tego rodzaju wynacznienia łatwiej jest zneutralizować.

Postępowanie terapeutyczne w wynacznieniach cytostatyków nadal budzi wiele emocji i kontrowersji. Najważniejsze to przede wszystkim zapobieganie tym zdarzeniom. W przypadku wynacznień spowodowanych lekami z grupy alkaloidów *vinca* należy stosować hialuronidazę i ciepłe okłady. W przypadku paklitakselu też hialuronidazę, ale okład zimny. Natomiast w przypadku innych cytostatyków z wyjątkiem oksaliplatyny, należy stosować przede wszystkim zimne lub okłady z lodu. Gdy dojdzie do wynacznienia antracyklin zaleca się stosować okłady i maści z DMSO oraz deksrazoksan dożylnie. Maści lub inne formy DMSO zaleca się stosować również gdy wynaczyni się mitomycyna C, mitoksantron, docetaksel oraz cisplatyna. Oczywiście we wszystkich sytuacjach należy unieruchamiać i układać wyżej kończyny przez co najmniej 2 doby. Również zawsze należy leczyć chirurgicznie, gdy objawy nie ustępują i towarzyszy im silny ból!

Uszkodzenia nerek i pęcherza moczowego

Uszkodzenia nerek w onkologii mogą być spowodowane przez różne czynniki. Mogą wynikać z zaawansowania choroby i z naciekania nerek przez nowotwór, gromadzenia w nerkach różnego rodzaju depozytów jak wapń, kwas moczowy, paraproteiny, amyloid itd., ale mogą też być spowodowane leczeniem choroby podstawowej. Właściwie każdy cytostatyk może prowadzić do nefrotoksyczności, zwłaszcza jeśli nerki wykazują pierwotne upośledzenie. W nowotworach bardzo wrażliwych na działanie cytostatyków (białaczki, chłoniaki itd.) może dojść do

ostrego zespołu rozpadu guza i w wyniku tego do ostrej niewydolności nerek spowodowanej krystalizacją w cewkach nerkowych kwasu moczowego, który powstał ze zniszczonych przez cytostatyki komórek nowotworowych. Wśród leków cytostatycznych, które mogą spowodować zarówno ostrą jak i przewlekłą niewydolność nerek najważniejsza jest cisplatyna. Uszkodzenie nerek spowodowane cisplatyną dotyczy przede wszystkim nabłonków kanalików nerkowych, a nie kłębków nerkowych.. Mechanizm tego uszkodzenia nie został do końca poznany. Prawdopodobnie ten rodzaj nefropatii wynika z uszkodzenia DNA w komórkach kanalików nerkowych. Najczęstszymi objawami tego rodzaju niewydolności są wzrost kreatyniny, azotemia i skapoczczenie. Może dojść do zaburzeń elektrolitowych takich jak hipokalcemia, hipomagnezemia i hiperkaliemia i hiperfosfatemia. W celu ograniczenia objawów nefrotoksyczności związanej z cisplatyną należy chorych odpowiednio nawadniać, stosować wymuszoną diurezę i nie przekraczać dopuszczalnej dawki jednorazowej leku. Wlew cisplatyny powinien trwać co najmniej 2 godziny, należy podać około 3000 ml płynów/dobę, uzupełniać magnez i stosować 20% mannitol (50 ml) przed wlewem z cisplatyny. Trzeba pamiętać, że inne pochodne platyny jak karboplatyna i oksaliplatyna również charakteryzuje pewne, niewielkie ryzyko spowodowania nefropatii.

Innym lekiem silnie nefrotoksycznym jest metotreksat, zwłaszcza stosowany w wysokich dawkach. Lek ten wytrąca się w kanalikach nerkowych, bezpośrednio je uszkadzając. Skutecznym zapobieganiem temu zjawisku jest adekwatne nawodnienie chorego, wymuszona diureza oraz alkalizacja moczu za pomocą dwuwęglanu sodu, ponieważ metotreksat gorzej się rozpuszcza w kwaśnym środowisku. Ponadto stosując wysokie dawki metotreksatu ochronnie podajemy folinian wapnia.

Pewne ryzyko uszkodzenia nerek występuje również podczas stosowaniu ifosfamid, interleukiny 2, gemcytabiny i dakarbazyny. Natomiast długotrwałe podawanie mitomycyny C, lomustyny i fludarabiny może też prowadzić do nefropatii, ale uszkodzenia te są na ogół odwracalne.

Cyklofosfamid i ifosfamid powodują jałowe, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Przyczyną tego zapalenia jest miejscowe drażniące działanie akroleiny – produktu rozpadu tych leków. Aby zapobiec temu zapaleniu stosujemy nawodnienie (3000ml/dobę), wymuszoną diurezę oraz uroprotekcję mesną (np. 3x 20% dawki ifosfamid – godzina 0, 4 i 8 po podaniu leku).

Uszkodzenie płuc

Uszkodzenia płuc w onkologii to poważny problem i stwarzający wiele trudności diagnostycznych, ponieważ poza leczeniem onkologicznym (radioterapia, chemioterapia oraz chirurgia), mogą być spowodowane przez samą chorobę nowotworową (przerzuty do płuc i opłucnej), stany zapalne, krwawienia i procesy zatorowo-zakrzepowe. Popromienne uszkodzenie płuc zwykle rozwija się w kilka tygodni do kilku miesięcy po leczeniu, może rozpocząć się w sposób nagły objawami zapalenia płuc, a konsekwencją jego może być trwale zwłóknienie płuc. Leczenie jest trudne i długotrwałe, poza typowym leczeniem wspomagającym jak w zapaleniu płuc na tle bakteryjnym, dodatkowo wymagana jest przedłużona kortykoterapia.

Cytostatykiem, który najczęściej powoduje objawy pneumotoksyczności jest bleomycyna. Lek ten wybiórczo gromadzi się w skórze i w płucach przy braku inaktywujących ją enzymów. Głównie powoduje zwłóknienie płuc, które klinicznie przypomina śródmiąższowe zapalenie płuc. W naczyniach płucnych dochodzi do obrzęku śródbłonna, śródmiąższowego włóknienia i tworzenia błon szklanych. Liczba pneumocytów I-go rzędu zmniejsza się, II-go rzędu proliferuje i migruje do pęcherzyków płucnych. Przegrody międzypęcherzykowe stają się cieńsze, tkanka łączna ulega proliferacji,

a liczba przegród międzypęcherzykowych zmniejsza się. W obrazie radiologicznym widoczne są rozsiane, drobne zacienienia przypominające obraz „tłuczonego szkła”, a w fazie bardziej zaawansowanej stają się one większe i obraz radiologiczny przypomina „plaster miodu”. Objawy kliniczne rozwijają się najczęściej w 1-3 miesiące po leczeniu i są to przede wszystkim duszność wysiłkowa i suchy kaszel. Następnie rozwija się duszność spoczynkowa, gorączka i sinica. Powyższe objawy dotyczą około 2-10% chorych leczonych bleomycyną, a w 1-2% przypadków są one śmiertelne. Zapobieganie polega na ograniczeniu stosowania leków pneumotoksycznych u osób starszych (powyżej 70. roku życia), obciążonych chorobami układu oddechowego, jednocześnie napromienianych, jednocześnie leczonych cyklofosfamidem oraz przestrzeganiu nie przekraczania sumarycznej dawki bleomycyny 250 mg/m^2 . Właściwie nie istnieje leczenie przyczynowe, a w leczeniu paliatywnym pomocne są kortykosterydy, leki wspomagające krążenie, antybiotyki i tlenoterapia. Podobne objawy pneumotoksyczne wykazuje również mitomycyna C z tym, że w objawach klinicznych nie obserwuje się gorączki. Również brak jest leczenia przyczynowego, a powikłanie to może spowodować zgon u około 50% chorych. Inne antybiotyki przeciwnowotworowe, które czasami mogą spowodować uszkodzenie płuc to doksorubicyna, daktynomycyna i peplomycyna. Obserwowano również dość często (u ok. 20-30% chorych) objawy pneumotoksyczne po leczeniu pochodnymi nitrozomocznika, zwłaszcza po zastosowaniu karmustyny w dawce przekraczającej 1500 mg/m^2 . Niektóre leki z grupy alkilujących też powodują objawy uszkodzenia płuc podobne do tych obserwowanych po zastosowaniu bleomycyny. Z tym, że mikroskopowo dodatkowo występują ogniska zwapnienia i kostnienia, a radiologicznie stwierdza się rozlane i liniowe nacieki oraz czasami płyn w jamie opłucnowej. Tego rodzaju powikłania obserwuje się u około 3% chorych leczonych busulfanem, zwłaszcza po przekroczeniu dawki 3000 mg oraz po leczeniu chlorambucilem po przekroczeniu dawki 2000 mg . W obydwu przypadkach rokowanie u takich chorych jest złe. Wśród antymetabolitów najbardziej niebezpiecznym dla tkanki płucnej i najlepiej poznanym jest metotreksat. Obraz histologiczny i kliniczny jest podobny do obserwowanego po leczeniu bleomycyną. W obrazie radiologicznym obserwowane są charakterystyczne nacieki śródmiąższowe w dolnych i środkowych partiach płuc. Podobnie jak w innych uszkodzeniach płuc spowodowanych przez cytostatyki leczenia przyczynowego nie ma, a w ogólnym postępowaniu pomocne są zawsze kortykosterydy. Śródmiąższowe zapalenie płuc obserwowano również po zastosowaniu fludarabiny.

Neurotoksyczność

Powikłania neurologiczne to dość często występujący objaw niepożądany związany z chemioterapią nowotworów. Niektóre źródła podają występowanie ich u blisko połowy chorych poddawanych chemioterapii, a utrzymują się lub pojawiają jako powikłania późne u około 1-4% chorych. Częstość występowania i nasilenie objawów zależą od zastosowanych leków cytostatycznych, długości trwania terapii, wieku chorego, zaawansowania choroby podstawowej, od statusu neurologicznego przed leczeniem, współistnienia innych schorzeń np. cukrzycy oraz napromieniania centralnego układu nerwowego, a także uszkodzenia z różnych przyczyn bariery krew-mózg. Oczywiście należy podkreślić, że objawy neurologiczne w onkologii mogą też być objawem samej choroby nowotworowej (przerzuty do mózgu, naciekanie struktur nerwowych np. rdzenia itp.) jak również mogą stanowić powikłanie radioterapii.

Do cytostatyków, które najczęściej powodują powikłania ze strony układu nerwowego należą przede wszystkim alkaloidy barwinka, taksany, cisplatyna i jej pochodne (głównie

oksalipłatyna), metotreksat (zwłaszcza w dużych dawkach), ifosfamid, arabinozyd cytozyny (zwłaszcza duże dawki), prokarbazyna i 5-fluorouracyl oraz interferony.

Alkaloidy roślinne (winkrystyna, winblastyna i winorelbina) oraz taksany (paklitaksel i docetaksel) powodują neuropatię związaną z ich mechanizmem działania przeciwnowotworowego. Leki te uszkadzają mikrotubule (wiążą się z tubuliną) i powodują zaburzenia przewodnictwa we włóknach czuciowych, ruchowych i autonomicznych. Najczęstszym objawem neurologicznym związanym ze stosowaniem tych leków jest neuropatia obwodowa typu czuciowego występująca głównie pod postacią parestezji, osłabienia odruchów nerwowych, bólów mięśni, trudności w precyzyjnych ruchach oraz zaburzeń w chodzeniu. Najniebezpieczniejszym rodzajem neuropatii w zakresie układu autonomicznego jest niedrożność porażenna jelit, która występuje najczęściej u chorych leczonych winkrystyną oraz winblastyną. Przyczyną tego powikłania jest wpływ leków na splot kręzkowy, który powoduje spowolnienie perystaltyki jelit. Antymetabolity, przede wszystkim podawane w wysokich dawkach (głównie metotreksat, ale również cytarabina, fluorouracyl, fludarabina oraz kladrybina) powodują występowanie ostrych i okresowych zaburzeń typu centralnego takich jak drgawki, zaburzenia świadomości, porażenie połowicze i zaburzenia mowy. Opisywano również sporadyczne zaburzenia równowagi po leczeniu fluorouracylem w połączeniu z folinianem wapnia. U większości chorych leczonych cisplatyną oraz oksalipłatyną obserwuje się różnego stopnia obwodową neuropatię czuciową. U chorych leczonych oksalipłatyną objawy te występują u blisko 90%. Na ogół są to objawy przejściowe jednak u około 1% chorych mogą utrzymywać się przez wiele lat. Szczególną postacią neuropatii obwodowej jest uszkodzenie słuchu, które występuje u około 10-20% chorych leczonych cisplatyną. Niektóre leki alkilujące, głównie ifosfamid (u blisko 30% chorych), ale również cyklofosfamid w dużych dawkach wywołują zaburzenia mózdkowe i encefalopatie. Również stosowanie prokarbazyny wiąże się z wysokim ryzykiem występowania neurotoksyczności ośrodkowej i obwodowej oraz stosowanie interferonów może powodować objawy encefalopatii.

Powikłania neurologiczne po chemioterapii pojawiają się dość nagle, ale często utrzymują się długotrwale i dość często nie ustępują całkowicie. Najczęściej ulegają złagodzeniu po pewnym czasie. Leczenie tych objawów jest trudne i na ogół mało skuteczne. Podejmowane są próby stosowania leków poprawiających krążenie mózgowe oraz leków antydepresyjnych i psychotropowych. Pewną poprawę przynosi rehabilitacja psychofizyczna i ruchowa.

Zmiany skórne

Zmiany skórne związane z chemioterapią występują u ok. 5% – 10% chorych i przede wszystkim zależą od rodzaju stosowanych leków, natomiast zmiany skórne związane z leczeniem ukierunkowanym molekularnie, zwłaszcza związane z lekami powodującymi hamowanie receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) występują u ok. 45 – 100% chorych i również zależą od rodzaju stosowanego leczenia. Przyczyna tych objawów nie do końca jest poznana. Prawdopodobnie skutek zahamowania EGFR dochodzi do zaburzeń proliferacji, migracji i różnicowania keratocytów, uruchomienia cytokin prozapalnych oraz czynników chemotaktycznych i rozwinięcia stanów zapalnych o różnym nasileniu.

Główne objawy tych zmian to wysypki grudkowo-krostkowe (papulopustular reaction PPR) najczęściej w okolicach łojotokowych twarzy, szyi, ramion, głowy oraz tułowia. Mogą one być

bardzo uogólnione. Początkowo obserwuje się rumień, obrzęk i ucieplenie, następnie pojawiają się liczne grudki, pęcherzyki i krosty, które mogą ulec zakażeniu. Objawy te występują już 2-3 dni od rozpoczęcia leczenia, a szczyt nasilenia występuje w 2-3 tygodniu leczenia. Wyróżnia się 4 stopnie nasilenia zmian, od niewielkiej wysypki grudkowej i rumienia do rozlanych wrzodziejących zmian lub pęcherzowego zapalenia skóry. W zależności od nasilenia tych zmian stosuje się odpowiednie leczenie. W I-ym stopniu na ogół nie stosuje się specyficznego leczenia. Można ewentualnie zalecić stosowanie miejscowe nawilżających kremów i maści z metronidazolem, mocznikiem lub cholesterolem. W II-im stopniu nasilenia zmian zaleca się stosowanie maści np. z metronidazolem 2 razy na dobę oraz doksykynę w dawce 100 mg na dobę, w przypadku towarzyszącego świądu skóry leki antyhistaminowe, a w przypadku wystąpienia bólu, leki przeciwbólowe. W III-im stopniu nasilenia zmian leczenie terapią molekularnie ukierunkowaną przerywamy, zalecamy stosowanie maści, przemywanie zmian kilka razy dziennie solą fizjologiczną oraz antybiotykoterapię doksykyną 2 razy 100 mg lub flukloksacyliną w dawce 3 razy 500 mg. Dodatkowo również zalecamy leczenie antyhistaminowe i przeciwbólowe w razie potrzeby. W IV-ym stopniu nasilenia zmian, oczywiście przerywamy terapię celowaną, chorych hospitalizujemy, leczymy intensywnie objawowo, często pod nadzorem dermatologa.

Leki cytostatyczne powodują różnorodne zmiany skórne. Doksorubicyna może spowodować pokrzywkę oraz zmiany barwnikowe skóry i/lub paznokci. Zmiany te zwykle występują po około 2-3 tygodniach od początku leczenia i trwają do 12 tygodni po zakończeniu leczenia. Brak specyficznego postępowania leczniczego. Bleomycyna może powodować wystąpienie rumienia oraz zmian skórnych w postaci ciemnych przebarwień – zwykle w okolicach łokci, kolan, łopatek i palców dłoni. Mogą również powstawać owrzodzenia i przebarwienia paznokci. W trakcie stosowania Nitrogranulogenu obserwowano rumień i uogólnioną pokrzywkę. Stosowanie L-asparaginazy może łączyć się z wystąpieniem pokrzywki, świądu skóry, obrzęku naczyniowego z towarzyszącą gorączką i ewentualnym spadkiem ciśnienia jako objawem reakcji anafilaktycznej. Podczas stosowania fluorouracylu, przede wszystkim we wlewie ciągłym, oraz podczas stosowania kapecytabiny często (u około 17% chorych) obserwuje się zespół ręka – stopa. Mogą również wystąpić przebarwienia paznokci oraz żył (po podaniu leku) i rzadko uogólnione przebarwienia.

Zespół ręka-stopa mogą powodować również inne leki stosowane w onkologii. Do leków tych należą: doksykylina liposomalna, rzadziej interleukiny, gemcytabina, docetaksel, doksorubicyna i winorelbina oraz bardzo często powodują ten objaw leki celowane takie jak inhibitory EGFR i inhibitory kinazy tyrozynowej: cetuksymab, panitumomab, erlotynib, gefitynib, sunitynib, sorafenib itd.

Objawy zespołu ręka – stopa mogą wystąpić 2-12 dni po podaniu leku. Są to mrowienie i przeczulica dłoni oraz stóp, następnie obrzęk, wewnętrzna część staje się sinoczerwona, pojawiają się pęcherze, które następnie mogą ulec owrzodzeniu. Ostatnim etapem jest masywne złuszczenie się naskórka wewnętrznych części dłoni i stóp. Leczenie stanowi przede wszystkim prawidłowa pielęgnacja skóry, chłodny prysznic a nie gorąca kąpiel, unikanie dopasowanych ubrań, rękawiczek i butów oraz nadmiernej ekspozycji na ciepło. Zaleca się stosowanie tłustych kremów z wazeliną, lanoliną i cholesterolem oraz mocznikiem np.: Linomag, Radiosun, witaminę B6 w dawce 50-150 mg/dobę, a w ciężkich przypadkach ewentualnie deksametazon w dawce 4-16 mg/dobę. Niektórzy zalecają profilaktycznie przed leczeniem schładzanie dłoni i stóp (zalecenia ESMO).

Zaburzenia układu rozrodczego

Leczenie chemiczne i leczenia hormonalne może być u około 40% kobiet i 35% mężczyzn przyczyną zaburzeń hormonalnych. Najczęściej obserwuje się obniżenie lub całkowity spadek hormonów płciowych wskutek uszkodzenia gonad. Uszkodzenie gonad może również być spowodowane leczeniem promieniami jonizującymi. Często obserwuje się w trakcie i po leczeniu onkologicznym wczesną menopauzę i bezpłodność.

Wystąpienie tych powikłań zależy od rodzaju zastosowanej terapii, wieku chorych w jakim zastosowano leczenie, od postępowania po zakończonym leczeniu oraz od leczenia ukierunkowanego na zmniejszenie skutków.

Zaburzenia rozrodczości, uzależnione od stosowanych leków są obserwowane u 12-40% mężczyzn i do 60% kobiet. U kobiet najniebezpieczniejsza dla gonad jest chemioterapia wysokodawkowa, zwłaszcza w skojarzeniu z napromienianiem jamy brzusznej, a dla mężczyzn również usunięcie jądra z następową chemioterapią.

Uszkodzenie gonad, a w następstwie zaburzenia funkcji rozrodczych obserwuje się często po zastosowaniu cyklofosfamid, ifosfamid, metotreksatu, arabinozydu cytozyny, alkaloidów roślinnych, antracyklin oraz po zastosowaniu programu MOPP (nitrogranulogen, winkrystyna, prokarbazyna i enkorton) w ziarnicy złośliwej.

Leczenie powyższych zaburzeń jest bardzo trudne i nie zawsze skuteczne. W nowotworach niehormonozależnych mogą być podjęte próby leczenia hormonalnego. Korzystne również może być uprawianie sportów, ograniczenie stresów, psychoterapia i zabiegi relaksacyjne.

Wypadanie włosów

Wypadanie włosów powodują niemal wszystkie cytostatyki, ale głównie: doksorubicyna, farmorubicyna, paklitaksel, bleomycyna, daktynomycyna, endoksan (przede wszystkim podawany dożylnie.), ifosfamid, windezyna – mniej: fluorouracyl, mitoksantron, vepesid, metotreksat, winkrystyna, winblastyna i karmustyna (BCNU), a stosunkowo rzadko: cisplatyna, dakarbazyna, mitomysyna C, melfalan oraz arabinozyd cytozyny.

Objawy powyższe pojawiają się po ok. 2-3 tygodniach od pierwszej dawki stosowanego leku, a maksymalne nasilenie obserwuje się po około 2-3 miesiącach od początku leczenia.

Najczęściej włosy nie wypadają z cebulkami, ale jedynie łamią się nad powierzchnią skóry. Wypadają one stopniowo lub nagle, na ogół na całym ciele. Jest to objaw przejściowy, który po zaprzestaniu leczenia powoduje całkowity odrost włosów. Lekami, które najczęściej powodują wypadanie włosów są leki alkilujące.

Niestety brak jest możliwości zapobiegania wypadaniu włosów, a oziębianie skóry głowy lub zakładanie opasek uciskowych to działanie wbrew zasadom leczenia chemicznego.

Bibliografia

1. Krzakowski M. Onkologia Kliniczna Warszawa 2006.
2. Krzakowski M i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009. Część I, Via Media, Gdańsk 2009.
3. Kosmidis P.A. i wsp. ESMO Podręcznik stanów nagłych w onkologii; Medipage 2006.
4. ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2010;21 (Supl.5).
5. Krzemiński K. Leczenie wspomagające w onkologii, Termedia, Poznań 2008.

XVIII. Zakażenia w onkologii

Hanna POŁOWNIAK-PRACKA

Człowiek chory na nowotwór skupia w sobie szereg czynników sprzyjających rozwojowi infekcji. Immunosupresja, zabieg operacyjny, chemioterapia, radioterapia, kaniulacja naczyń, żywienie pozajelitowe, protezowanie, to poważne czynniki sprzyjające zakażeniu. Większość infekcji w onkologii zwłaszcza u chorych z neutropenią stanowią zakażenia oportunistyczne spowodowane florą endogenną, często w odniesieniu do człowieka zdrowego zmienioną. U pacjentów hospitalizowanych następuje kolonizacja drobnoustrojami nietypowymi dla danego układu np. zasiedlanie górnych dróg oddechowych pałeczkami Gram-ujemnymi jak i wymiana własnej flory na szczepy szpitalne najczęściej wielolekooporne [1,2]. Fakt występowania w większości przypadków zakażeń endogennych nie wyklucza możliwości zakażenia egzogenego drobnoustrojami patogennymi lub florą środowiskową, coraz częściej spotykaną u chorych onkologicznych. W onkologii w większości przypadków występują zakażenia bakteryjne, pozostałe to infekcje grzybicze, wirusowe, i zarażenia pasożytnicze [3,4,5]. W odróżnieniu od większości infekcji bakteryjnych zakażenia grzybicze najczęściej mają charakter egzogeny.

Epidemiologia zakażeń u chorych onkologicznych ulega ciągłym zmianom. W ostatnich dekadach ubiegłego wieku dominowały w zakażeniach drobnoustroje Gram-dodatnie w tym gronkowce koagulazo-ujemne, *Staphylococcus aureus* oraz *Streptococcus sp.*. Taki obraz był wynikiem powszechnego stosowania stałych linii naczyniowych, uszkodzeniem w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego błon śluzowych górnych dróg oddechowych, skolonizowanych w większości florą Gram-dodatnią. Nie bez znaczenia jest selektywna rola antybiotyków o wyższej aktywności wobec bakterii Gram-ujemnych, takich jak fluorochinolony, cefalosporyny III gen., stosowanych często w profilaktyce i leczeniu u chorych z neutropenią [4,6]. Poza tym w onkologii najpełniej udokumentowana jest etiologia zakażeń w łóżysku naczyniowym i dane te wpływają na ogólną ocenę sytuacji epidemiologicznej, stąd być może wysoka pozycja flory Gram-dodatniej, odpowiedzialnej przede wszystkim za zakażenia odcewnikowe [4]. Obecnie obserwujemy wyraźny wzrost liczby zakażeń pałeczkami Gram-ujemnymi, zarówno z rodziny *Enterobacteriaceae* jak i niefermentującymi [7]. Epidemiologia zakażeń może być

zróznicowana, zależnie od stosowanych procedur terapeutycznych, a przede wszystkim stosowanych w profilaktyce i leczeniu antybiotyków [7,8,9]. Istotne znaczenie ma obecność na danym terenie, drobnoustrojów wielolekoopornych takich jak metycylineooporne *Staphylococcus aureus* (MRSA), wankomycinooporne enterokoki (VRE), pałeczki Gram-ujemne produkujące β -laktamazy typu ESBL (ESBLs – extended spectrum β -lactamases), β -laktamazy chromosomalne (AmpC), karbapenemazy metalo-zależne (MBL) lub karbapenemazy typu KPC (KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases) i inne.

Problem zakażeń u chorych na nowotwory to przede wszystkim przewidywanie następstw leczenia przeciwnowotworowego, łączenie objawów klinicznych z danymi mikrobiologicznymi, z sytuacją epidemiologiczną w danym szpitalu.

Etiologię najczęściej spotykanych w onkologii zakażeń układowych przedstawiono w dalszej części rozdziału. Odrębne opracowanie poświęcono tak istotnym w onkologii zakażeniom grzybiczym i specyfice zakażeń u chorych z neutropenią.

Zakażenia w łóżysku naczyniowym

Zakażenia w łóżysku naczyniowym są jednym z najczęściej występujących poważnych powikłań u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, w tym u chorych nowotworowych z neutropenią [7,10,11]. U pacjentów z nowotworem układu krwiotwórczego z gorączką neutropeniczną zakażenia krwi dotyczą ok. 35% chorych, natomiast u pacjentów z guzami litymi ok. 20% [3]. Dzięki stosowaniu w profilaktyce i leczeniu antybiotyków o szerokim spektrum oraz szeroko rozumianej kontroli zakażeń szpitalnych, w ostatnich latach współczynnik zachorowalności i śmiertelności z powodu zakażeń w łóżysku naczyniowym uległ znacznemu obniżeniu [4,12,13].

Zakażenia przebiegające pod postacią bakteriemii, sepsy, ciężkiej sepsy, wstrząsu septycznego rozpoznawane są najczęściej na podstawie objawów klinicznych, nie zawsze potwierdzonych dodatnim wynikiem posiewu krwi. Odsetek dodatnich posiewów krwi jest relatywnie niski, np. w zakażeniach odcewnikowych kształtuje się na poziomie 15-25% [14].

Etiologię zakażeń w łóżysku naczyniowym, które najczęściej mają charakter wtórny, determinuje rodzaj pierwotnego źródła zakażenia jak rana chirurgiczna, układ oddechowy, moczowy i inne, a także stosowane procedury np. kaniulacja naczyń. U chorych poddanych maszynowej chemioterapii często dochodzi do uszkodzenia błon śluzowych, co może prowadzić do translokacji do krwioobiegu drobnoustrojów kolonizujących dany układ, w tym szczepów wielolekoopornych. Szczególnie niebezpieczne jest uszkodzenie ściany jelita [15].

Poważnym czynnikiem sprzyjającym zakażeniu krwi jest stosowanie stałych linii naczyniowych. Według danych z literatury odsetek zakażeń odcewnikowych może kształtować się na poziomie 25-70% u pacjentów z wkłuciem centralnym [14,16,17,18,19,20,21]. Źródłem zakażenia jest w tym przypadku skolonizowana końcówka cewnika dożylnego. W etiologii zakażeń odcewnikowych obserwuje się wysoki udział gronkowców koagulazo-ujemnych, najczęściej *Staphylococcus epidermidis*, ale także *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* i innych [8,11,22]. Istotnym z punktu widzenia ewentualnej antybiotykoterapii jest fakt, że 70-90% szczepów izolowanych od pacjentów hospitalizowanych wykazuje oporność na metycylinę [11]. Dużym zagrożeniem ze względu na wysoką patogenność są zakażenia *S.aureus*, zarówno szczepami metycylinowrażliwymi (MSSA) jak i MRSA [23]. Należy wspo-

mniej o udziale w odcewnikowych zakażeniach krwi paciorkowców zieleniejących i coraz częściej spotykanych szczepów z rodzaju *Enterococcus*.

Zakażenia krwi o etiologii Gram-dodatniej to również powikłania pooperacyjne, zakażenia występujące w przebiegu np. gronkowcowego zapalenia płuc czy skutek uszkodzenia błon śluzowych górnych dróg oddechowych. Flora Gram-dodatnia nadal jest przyczyną większości zakażeń w łóżysku naczyniowym.

W ostatnich latach, jak wspomniano wyżej, obserwuje się wzrastający udział w zakażeniach u chorych onkologicznych, w tym w zakażeniach krwi pałeczek Gram-ujemnych [7,24,25]. Są to głównie pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* z dominującą rolą *Escherichia coli*, rzadziej *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia sp.* i inne. Ten typ zakażeń może być związany z zabiegiem w jamie brzusznej, uszkodzeniem ścian jelita, infekcją układu moczowego, również z zapaleniem płuc. Rokowanie w zakażeniach o etiologii Gram-ujemnej jest niekorzystne ze względu na aktywację uogólnionej odpowiedzi zapalnej przez endotoksyny uwalniane po lizie komórki bakteryjnej.

Wzrasta także udział w zakażeniach flory beztlenowej z grupy *Bacteroides*, laseczek z rodzaju *Clostridium* oraz ziarenkowców beztlenowo rosnących [26,27]. U chorych z neutropenią poważnym problemem są w zakażenia w łóżysku naczyniowym pałeczkami Gram-ujemnymi spoza *Enterobacteriaceae* (patrz „Specyfika zakażeń u chorych z neutropenią”).

Zakażenia w chirurgii onkologicznej

Jak wynika z obserwacji własnych jak i doświadczeń innych ośrodków na świecie [28,29,30,31], w onkologii jednym z częstszych zakażeń szpitalnych jest zakażenie miejsca operowanego. W chirurgii ogólnej odsetek powikłań pooperacyjnych różnego typu może dotyczyć ok. 6% pacjentów, natomiast po zabiegach wysokiego ryzyka ponad 30%, z czego zdecydowana większość związana jest z zakażeniem [32,33]. Być może w onkologii, ze względu na szczególne uwarunkowania odsetek zakażeń jest jeszcze wyższy, zwłaszcza, że zmianie nowotworowej często towarzyszy miejscowy stan zapalny, co zdecydowanie przekłada się na późniejsze powikłania. Przykładem mogą być nowotwory w obrębie głowy i szyi. W wymazach przedoperacyjnych najczęściej stwierdzano obecność *S.aureus*, rzadziej *Streptococcus* z grupy „*viridans*”, *Enterococcus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E.cloacae* i innych pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* [34]. Sporadycznie izolowano *Clostridium perfringens*, co ze względu na zagrożenie zgorzelą gazową było podstawą do wdrożenia leczenia przedoperacyjnego.

Zakażenie rany może ograniczać się do powłok skórnych i tkanki podskórnej, ale może penetrować do narządów prowadząc do zapalenia otrzewnej, ropni narządowych, również może być przyczyną sepsy [28,29,30,33].

Stopień narażenia na zakażenie i etiologia najczęściej są uwarunkowane lokalizacją pola operacyjnego. Przykładem może być rana po usunięciu guza jelita grubego gdzie dominującą rolę odgrywają pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*, głównie *E.coli*, ziarenkowce z rodzaju *Enterococcus* i beztlenowce z grupy *Bacteroides*. Inaczej przedstawia się etiologia zakażeń ran po usunięciu nowotworu w obrębie głowy i szyi. W tym przypadku najczęściej dochodzi do zakażeń *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes* i innymi paciorkowcami ropotwórczymi, pałeczkami Gram-ujemnymi z rodziny *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa* oraz florą beztlenową skórną lub kolonizującą górne drogi oddechowe. W ranach po mastektomii

najczęstsze powikłania to infekcje *S.aureus* i *P.aeruginosa* [31]. W większości przypadków zakażenie miejsca operowanego ma charakter mieszany. Jak widać dobra znajomość mikroflory kolonizującej obszar pola operacyjnego pozwala w dużej mierze przewidzieć etiologię powikłań. Należy pamiętać o zakażeniach szczepami wielolekoopornymi takimi jak MRSA, VRE, pałeczkami Gram-ujemnymi produkującymi β -laktamazy, o zakażeniach beztlenowcami w tym *Clostridium perfringens* i innymi laseczkami z rodzaju *Clostridium* wywołującymi objawy zgorzeli gazowej [35] oraz o zakażeniach grzybiczych.

Zapalenie płuc

U chorych onkologicznych są to najczęściej szpitalne zapalenia płuc (HAP – hospital-acquired pneumonia) rozwijające się jako powikłanie po zabiegu chirurgicznym, przede wszystkim w obrębie klatki piersiowej, głowy i szyi, po masywnym leczeniu przeciwnowotworowym, a także u pacjentów ze wspomaganym oddechem (VAP – ventilator-associated pneumonia). Są to późne zapalenia płuc rozwijające się najwcześniej w piątej dobie pobytu w szpitalu [36]. Do zakażenia najczęściej dochodzi drogą aspiracji flory kolonizującej górne drogi oddechowe, rurki dotchawicze, intubacyjne, drogą krwiopochodną lub przedostawania się treści żołądkowej do płuc – zachłyśnięcie, przetoki [36,37,38]. Czynniki etiologiczne to głównie pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*: *K.pneumoniae*, *E.coli*, *E.colacae*. Wysoki jest udział pałeczek niefermentujących: *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* [39,40]. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt szybkiego narastania oporności w tej grupie bakterii w odpowiedzi na stosowane leczenie. Coraz większą wagę w ostatnim czasie przypisuje się roli *Stenotrophomonas maltophilia*, drobnoustrojowi o naturalnej oporności na karbapenemy w etiologii ciężkich infekcji, w tym zapaleniu płuc u chorych z nowotworem wymagających mechanicznej wentylacji i u chorych z neutropenią [9]. U pacjentów operowanych z powodu raka płuc stosunkowo częstym czynnikiem zakażenia dolnych dróg oddechowych jest *Haemophilus influenzae* [31], jeden z głównych czynników pozaszpitalnego zapalenia płuc. Natomiast rzadko u pacjentów hospitalizowanych z powodu nowotworu rozpoznaje się jako czynnik zakażenia *Streptococcus pneumoniae*, niemniej chorzy narażeni są na zakażenie w środowisku pozaszpitalnym.

Na całym świecie obserwuje się wzrost zachorowań, przyczyną których jest *S.aureus* najczęściej łączony z zakażeniem skóry i tkanek miękkich, ale także rozpoznawanym jako czynnik pozaszpitalnego i szpitalnego zapalenia płuc [41]. Zdaniem Rubinstein i innych [41] dramatycznie rośnie liczba przypadków pneumonii szpitalnych spowodowanych szczepami MRSA. Należy się liczyć z coraz częstszą obecnością w środowisku szpitalnym szczepów CA-MRSA (Community-acquired MRSA), pochodzących wprawdzie ze środowiska pozaszpitalnego, ale o wysokiej chorobotwórczości ze względu na częste wytwarzanie leukocydyny Panton-Valentine (PVL). Innym gatunkiem z rodzaju *Staphylococcus* często rozpoznawanym jako możliwy czynnik zapalenia płuc u chorych onkologicznych jest *S.haemolyticus*. Obecność pozostałych gronkowców koagulazo-ujemnych, podobnie jak enterokoków w materiale z dolnych dróg oddechowych przemawia raczej za kolonizacją. W zachłystowym zapaleniu płuc należy uwzględnić florę beztlenową.

Zapalenie płuc to również zakażenia atypowe *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, zakażenia *Mycobacterium sp.* lub *Nocardia sp.* oraz zakażenia wirusowe.

Zakażenia układu moczowego

Podobnie jak u innych chorych hospitalizowanych, u pacjentów oddziałów onkologicznych najczęstszą przyczyną zakażeń są pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*. Przyczyną ponad połowy zakażeń jest *E.coli*, pozostałe pałeczki to *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*. Zakażenia *Proteus sp.* szczególnie często występują u chorych cewnikowanych i u pacjentów z nefrostomią. Natomiast u chorych operowanych z powodu raka układu moczowego następuje wyraźne przesunięcie w kierunku zakażeń *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *Enterococcus sp.* [31]. Dużym problemem jest diagnostyka mikrobiologiczna zakażeń układu moczowego u chorych z nefrostomią ze względu na kolonizację zróżnicowaną florą bakteryjną lub grzybami drożdżopodobnymi. W wielu przypadkach próbka moczu jest możliwa do pobrania tylko poprzez stomię i ocena co jest przyczyną zakażenia, a co kolonizacją jest niezwykle trudna.

Zakażenia układu pokarmowego

W przebiegu leczenia bardzo często dochodzi do przegrupowania flory jelitowej, czego objawem może być biegunka. U chorych onkologicznych obserwujemy nadmierny rozplem jednego gatunku pałeczek jelitowych innych niż *E.coli* np. *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*, szczepów z rodzaju *Enterococcus* lub grzybów z rodzaju *Candida*. Istotnym problemem dotyczącym 10–30% chorych onkologicznych są biegunki poantybiotykowe, rzadziej zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego o etiologii *Clostridium difficile* [42]. Zakażenia przewodu pokarmowego *C.difficile* stanowią coraz większy problem także poza onkologią, są to jedno z częstszych zakażeń szpitalnych, ale dotyczą również chorych po antybiotykoterapii poza szpitalem. Zakażenia przewodu pokarmowego mogą być związane z typowymi, bakteryjnymi czynnikami wywołującymi biegunki jak pałeczki z rodzaju *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* oraz czynnikami wirusowymi – norowirusy, rotawirusy, adenowirusy.

Zakażenia grzybicze

W ostatnich dwóch dekadach liczba inwazyjnych, oportunistycznych zakażeń grzybiczych znacząco wzrosła. Przybywa osób starszych, pacjentów chorych na nowotwór, cukrzycę, AIDS, a wraz z postępem medycyny wzrasta liczba pacjentów po transplantacji, leczonych immunosupresyjnie, żywionych pozajelitowo, chorych po rozległych zabiegach operacyjnych, a więc powiększa się grupa osób podatnych na zakażenia grzybicze [43,44,45,46,47]. W 2006 roku Kauffman [43] przedstawił główne kierunki przewidywanych zmian w etiologii zakażeń grzybiczych. Szczepy z rodzaju *Candida* nadal pozostają najczęstszą przyczyną grzybic układowych, także u pacjentów onkologicznych, natomiast autor przewiduje dalszy wzrost liczby zakażeń grzybami drożdżopodobnymi u pacjentów z oddziałów intensywnej terapii. Chorzy w głębokiej immunosupresji, po przeszczepie komórek krwiotwórczych, po kortykoterapii są w większym stopniu narażeni na aspergilozę inwazyjną najczęściej o etiologii *Aspergillus fumigatus* i inne grzyby układowe, przyczyną których mogą być grzyby pleśniowe z rodzaju *Fusarium*, *Scedosporium*, *Rhizopus*, *Mucor*.

Epidemiologia zakażeń grzybiczych, podobnie jak bakteryjnych ulega ciągłym zmianom z reguły na skutek stosowanych leków przeciwwgrzybiczych i jest swoista dla danego ośrodka.

Wzrost liczby zakażeń szczepami innymi niż *Candida albicans*, a zwłaszcza *Candida glabrata* i *Candida krusei*, gatunków o obniżonej wrażliwości na flukonazol jest odpowiedzią na powszechne stosowanie tego leku w profilaktyce i leczeniu zakażeń grzybami drożdżopodobnymi. Podobnie szerokie stosowanie echinokandyn selekcjonuje *Candida parapsilosis* i *Candida tropicalis*. Natomiast wzrost liczby przypadków zakażeń grzybami pleśniowymi z gromady *Zygomycota* oraz z rodzaju *Fusarium* i *Scedosporium*, a także szczepami z rodzaju *Aspergillus* innymi niż *A. fumigatus* łączony jest coraz częstszym stosowaniem vorikonazolu [48].

Lokalizacja grzybic układowych najczęściej związana jest z układem oddechowym. Za zakażenia dolnych dróg oddechowych odpowiedzialne są przede wszystkim grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* z dominującą rolą *C.albicans*. Niezwykle niebezpieczne u chorych z neutropenią są zakażenia grzybami pleśniowymi z rodzaju *Aspergillus*. Aspergiloza inwazyjna jest bezpośrednim zagrożeniem życia u chorych po leczeniu immunosupresyjnym z przedłużającą się neutropenią. U osób po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego częstość występowania aspergilozy inwazyjnej sięga 15-20% i obarczona jest wysoką śmiertelnością do 90% [49,50,51,52].

W zakażeniach krwi podobnie jak w innych zakażeniach układowych najczęściej spotyka się *C.albicans*. Pozostałe gatunki łączone z odcewnikowym zakażeniem to *C.parapsilosis* i *C.tropicalis*. U chorych z żywieniem pozajelitowym z suplementacją tłuszczową może dojść do fungemii spowodowanej *Malassezia furfur*, saprofitycznym grzybem drożdżopodobnym o właściwościach lipofilnych, często kolonizującym cewniki dożylnie [53]. Wzrasta liczba infekcji spowodowanych *C.glabrata* i *C.krusei*, szczepami o obniżonej wrażliwości na flukonazol [44].

Częstym zjawiskiem jest kolonizacja układu moczowego szczepami z rodzaju *Candida* związana z uprzednią antybiotykoterapią, zabiegiem chirurgicznym, cewnikowaniem czy też z podeszłym wiekiem itp. [54]. Najczęściej z moczu izolowana jest *C.albicans*, w następnej kolejności *C.glabrata*, *C.tropicalis*. Jednak dodatni wynik posiewu nie zawsze jest jednoznaczny z zakażeniem. Pomimo stosowania różnych kryteriów oceny posiewu, rozróżnienie między kolonizacją a zakażeniem jest trudne [54].

Zakażenie grzybicze może dotyczyć układu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego i innych i jak w przypadku omówionych już zakażeń, dominującą rolę również należy przypisać grzybom drożdżopodobnym z rodzaju *Candida*.

Specyfika zakażeń u chorych z neutropenią

Etiologię zakażeń u chorych z neutropenią omówiono częściowo w podrozdziałach poświęconych zakażeniom układowym. To co wyróżnia chorych z neutropenią, najbardziej podatnych na zakażenie, to zwiększona częstość występowania infekcji mieszanych zwłaszcza o etiologii Gram-ujemnej [4,55], zakażeń florą saprofityczną między innymi *Streptococcus sp*, *Lactobacillus sp*. i drobnoustrojami o stosunkowo niskiej patogenności np. z rodzaju *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Pediococcus*. Częściej spotykane są zakażenia krwi florą typowo skórnią jak gronkowce koagulazo-ujemne, *Corynebacterium sp.*, *Propionibacterium acnes* [56]. Znaczący jest udział w zakażeniach w łożysku naczyniowym pałeczek niefermentujących przede wszystkim *Paeruginosa* rzadziej *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens*, pałeczek z rodzaju *Comamonas*, *Alcaligenes* i innych [9,57]. Poważnym problemem u chorych z neutropenią i chorych hospitalizowanych w OIT są zakażenia *S.maltophilia* i *A.baumannii* [9,58,59,60]. Stosunkowo

rzadkie, ale o ciężkim, zagrażającym życiu przebiegu są zakażenia *Listeria monocytogenes* występujące głównie u chorych po masywnej chemioterapii [61]. Jak wspomniano wyżej, u chorych onkologicznych w zakażeniach w łożysku naczyniowym dominującą rolę należy przypisać bakteriom Gram-dodatnim, natomiast u chorych z neutropenią obserwuje się wyraźną tendencję do wyrównania liczby przypadków bakteriemii o etiologii Gram-dodatniej i Gram-ujemnej, co potwierdza zmiany w epidemiologii zakażeń u pacjentów z obniżoną odpornością [55].

U 15-20% [55,62] pacjentów z gorączką neutropeniczną rozpoznawane jest zakażenie dolnych dróg oddechowych. Są to typowe szpitalne zapalenia płuc o etiologii Gram-ujemnej lub mieszanej. Pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, *S.maltophilia* występują najczęściej w połączeniu z grzybami z rodzaju *Candida*, lub grzybami pleśniowymi z rodzaju *Aspergillus* [55]. Z uwagi na częstą kolonizację w populacji *Pneumocystis jiroveci* (dawniej *P.carinii*) u chorych z neutropenią może dojść do pełnoobjawowego zakażenia [63,64].

Omawiając zakażenia u chorych z neutropenią należy zwrócić uwagę na infekcje wirusowe pierwotne, lub reaktywacje zakażeń przetrwałych. U chorych po przeszczepie komórek krwiotwórczych największym zagrożeniem jest zakażenie lub reaktywacja wirusa cytomegalii [65,66,67]. Zakażenie może dotyczyć wielu układów, najczęściej jest to zapalenie płuc. Opiswane są w tej grupie chorych zakażenia wirusem Epstein-Barr, herpeswirusem [68,69]. Są doniesienia dokumentujące zakażenia adenowirusem [70] czy ciężkie zakażenia przewodu pokarmowego norowirusem [71].

Bibliografia

1. O'Fallon E., Gautam S., D'Agata E.M.C. et al.: Colonization with Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Prolonged Duration and Frequent Cocolonization. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48:1375-1381.
2. Kirkland K.B.: Bacterial Colonization: Can We Live With It?. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48:1382-1384.
3. Yadegarynia D., Tarrand J., Raad I. et al.: Current Spectrum of Bacterial Infections in Patients with Cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37:1144-1145.
4. Viscoli C., Varnier O., Machetti M.: Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:S240-245.
5. Bodey G.P.: Managing Infections in the Immunocompromised Patient. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:S239.
6. Lautenbach E., Strom B.L., Nachamkin I. et al.: Longitudinal Trends in Fluoroquinolone Resistance among *Enterobacteriaceae* Isolates from Inpatients and Outpatients, 1989-2000: Differences in the Emergence and Epidemiology of Resistance across Organisms. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38:655-662.
7. Llewelyn M.J., Cohen J.: Tracking the Microbes in Sepsis: Advancements in Treatment Bring Challenges for Microbial Epidemiology. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:1343-1348.
8. Zinner S.H.: Changing Epidemiology of Infections in Patients with Neutropenia and Cancer Emphasis on Gram-Positive and Resistant Bacteria. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29:490-494.
9. Safdar A., Rolston K.V.: *Stenotrophomonas maltophilia*: Changing Spectrum of a Serious Bacterial Pathogen in Patients with Cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45:1602-1609.
10. Wisplinghoff H., Seifert H., Wenzel R.P. et al.: Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36:1103-1110.
11. Połowniak-Pracka H., Fuksiewicz A., Magdziak A. et al.: Etiological factors of bloodstream infections in neutropenic patients. *Nowotwory Journal of Oncology* 2001; 51:11-16.
12. Sepkowitz K.A.: Treatment of Patients with Hematologic Neoplasm, Fever, and Neutropenia. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:S253-S256.

13. Akova M., Paesmans M., Calandra T. et al.: A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, Neutropenic Patients with Cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 239-245.
14. Bouza E., Alvarado N., Alcalá L., et al.: A Randomized and Prospective Study of 3 Procedures for the Diagnosis of Catheter-Related Bloodstream Infection without Catheter Withdrawal. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:820-826.
15. van Vliet M.J., Tissing W.J.E., Dun C.A.J.: Chemotherapy Treatment in Pediatric Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Antimicrobial Prophylaxis Leads to a Relative Increase of Colonization with Potentially Pathogenic Bacteria in the Gut. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49:262-270.
16. Malgrange V.B., Escande M.C., Theobald S.: Validity of Earlier Positivity of Central Venous Blood Cultures in Comparison with Peripheral Blood Cultures for Diagnosing Catheter-Related Bacteremia in Cancer Patients. *J. Clin. Mikrobiol.* 2001; 274-278.
17. Seifert H., Cornely O., Seggewiss K. et al.: Bloodstream Infection in Neutropenic Cancer Patients Related to Short-Term Nontunnelled Catheters Determined by Quantitative Blood Cultures, Differential Time to Positivity, and Molecular Epidemiological Typing with Pulsed-Field Gel Electrophoresis. *J. Clin. Mikrobiol.* 2003; 118-123.
18. Blot S.I., Depuydt P., Annemans L. et al.: Clinical and Economic Outcomes in Critically Ill Patients with Nosocomial Catheter-Related Bloodstream Infections. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41:1591-1598.
19. Liñares J.: Diagnosis of Catheter-Related Bloodstream Infection: Conservative Techniques. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:827-829.
20. Pawińska A.: Zakażenia związane ze stosowaniem cewników centralnych. w: Dzierżanowska D. (red.): Zakażenia szpitalne 2008. 343-357.
21. Rosenthal V.D.: Central Line-Associated Bloodstream Infections in Limited-Resource Countries: A Review of the Literature. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49:1899-1907.
22. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M. et al.: Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39:309-317.
23. Fowler V.G., Justice A., Moore C. et al.: Risk Factors For Hematogenous Complications of Intravascular Catheter-Associated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:695-703.
24. Diekema D.J., Pfaller M.A., Jones R.N. et al.: Survey of Bloodstream Infections Due to Gram-Negative Bacilli: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29:595-607.
25. Gaynes R., Edwards J.R.: Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41:848-854.
26. Hecht D.W.: Routine Anaerobic Blood Cultures: Back Where We Started?. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:901-903.
27. Lassman B., Gustafson D.R., Wood C.M., et al.: Reemergence of Anaerobic Bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 895-900.
28. Ranchere J.Y., Gordiani B., Bachmann P.: Postoperative Infections in Immunocompromised Patients After Oncological Surgery. *Sup. Care Cancer* 1995; 3:409-413.
29. Spanik S., Stopkova K., Grausova S. et al.: Postoperative Bacteremia in Cancer Patients with Solid Tumors Undergoing Surgery: Risk Factors Etiology and Outcome in 276 Patients. *Sup. Care Cancer* 1997; 5:336-338.
30. Petti C.A., Sanders L.L., Trivette S.L. et al.: Postoperative Bacteremia Secondary to Surgical Site Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34:305-308.
31. Połowniak-Pracka H.: Zakażenia na oddziałach onkologicznych i chirurgii onkologicznej. *Zakażenia* 2003; 3:100-103.

32. Dzierżanowska D.: Zakażenia miejsca operowanego. w: Dzierżanowska D. (red.): Zakażenia szpitalne. 2008. 298-305.
33. Bratzler D.W., Hunt D.R.: The Surgical Infection Prevention and Surgical Care Improvement Projects: National Initiatives to Improve Outcomes for Patients Having Surgery. Clin. Infect. Dis. 2006; 43:322-330.
34. Pietras M., Krajewski R., Połowniak-Pracka H.: Czy można wyeliminować zakażenia szpitalne w chirurgii nowotworów głowy i szyi?. Otolaryngologia Polska 2005; 59:1-5.
35. van der Vorm E.R., von Rosenstiel I.A., Spanjaard L. et al.: Gas Gangrene in an Immunocompromised Girl Due to a *Clostridium ramosum* Infection. Clin. Infect. Dis. 1999; 28:923-924.
36. Niederman M.S., Craven D.E., Bonten M.J. et al.: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am. J. Res. Critical Car. Med. 2005; 171:388-416.
37. Płusa T.: Epidemiologia i podział zapaleń płuc. w: Płusa T. (red.): Zapalenie płuc aktualne problemy kliniczne. Warszawa 1998. 14-19.
38. Kulig A.: Patologia kliniczna zapalenia płuc. w: Płusa T. (red.): Zapalenie płuc aktualne problemy kliniczne. Warszawa 1998. 63-81.
39. Rolston K.V.I.: Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients with Cancer and Neutropenia. Clin. Infect. Dis. 2005; 40:S246-252.
40. Kollef M.H., Morrow L.E., Baughman R.P. et al.: Health Care-Associated Pneumonia (HCAP): A Critical Appraisal to Improve Identification, Management, and Outcomes-Proceedings of the HCAP Summit. Clin. Infect. Dis. 2008; 46:S296-S334.
41. Rubinstein E., Kollef M.H., Nathwani D.: Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Saphylococcus aureus*. Clin. Infect. Dis. 2008; 46:S378-S385.
42. Bartlett J.G., Gerding D.N.: Clinical Recognition and Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection. Clin. Infect. Dis. 2008; 46:S12-S18.
43. Kauffman C.A.: The Changing Landscape of Invasive Fungal Infections: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacologic Options: Introduction. Clin. Infect. Dis. 2006; 43:S1-S2.
44. Pfaller M.A., Pappas P.G., Wingard J.R.: Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. Clin. Infect. Dis. 2006; 43:S3-S14.
45. Segal B.H., Almyroutdis N.G., Battiwalla M. et al.: Prevention and Early Treatment of Invasive Fungal Infection in Patients with Cancer and Neutropenia and in Stem Cell Transplant Recipients in the Era of Newer Broad-Spectrum Antifungal Agents and Diagnostic Adjuncts. Clin. Infect. Dis. 2007; 44:402-409.
46. Segal B.H., Herbrecht R., Stevens D.A. et al.: Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria. Clin. Infect. Dis. 2008; 47:674-683.
47. Neofytos D., Horn D., Anaissie E. et al.: Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Infection in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. Clin. Infect. Dis. 2009; 48:265-273.
48. Leventakos K., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P.: Fungal Infections in Leukemia Patients: How Do We Prevent and Treat Them?. Clin. Infect. Dis. 2010; 50:405-415.
49. Cornillet A., Camus C., Nimubona S. et al.: Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey. Clin. Infect. Dis. 2006; 43:577-584.
50. Greene S.E., Schlamm H.T., Oestmann J-W. et al.: Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. Clin. Infect. Dis. 2007; 44:373:379. Clin. Infect. Dis. 2007; 44:373-379.

51. Vandewoude K.H., Vogelaers D.: Medical Imaging and Timely Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. Clin. Infect. Dis. 2007; 44:380-381.
52. Garcia-Vidal C., Upton A., Kirby K.A. et al.: Epidemiology of Invasive Mold Infections in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Biological Risk Factors for Infection According to Time after Transplantation. Clin. Infect. Dis. 2008; 47:1041-1050.
53. Ochman E., Podsiadło B., Połowniak-Pracka H. et al.: Malassezia furfur sepsis in cancer patient. Nowotwory Journal of Onkology 2004; 54 (2): 130-134.
54. Kauffman C.A.: Candiduria. Clin. Infect. Dis. 2005; 41:S371-S376.
55. Rolston K.V., Bodey G.P., Safdar A.: Polymicrobial Infection in Patients with Cancer: An Underappreciated and Underreported Entity. Clin. Infect. Dis. 2007; 45:228-233.
56. Jones R.N.: Contemporary Antimicrobial Susceptibility Patterns of Bacterial Pathogens Commonly Associated with Febrile Patients with Neutropenia. Clin. Infect. Dis. 1999; 29:495-502.
57. Po-Ren H., Lee-Jene T., Hui-Ju P. et al.: Outbreak of *Pseudomonas fluorescens* Bacteremia among Oncology Patients. J. Clin. Mikrobiol. 1998; 2914-2917.
58. Labarca J.A., Leber A.L., Kern V.L. et al.: Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia in Allogeneic Bone Marrow Transplant Patients: Role of Severe Neutropenia and Mucositis. Clin. Infect. Dis. 2000; 30: 195-197.
59. Senol E., DesJardin J., Stark P.C. et al.: Attributable Mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia. Clin. Infect. Dis. 2002; 34:1653-1656.
60. Maragakis L.L., Perl T.M.: *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. Clin. Infect. Dis. 2008; 46:1254-1263.
61. Brouwer M.C., van de Beek D., Heckenberg S.G.B. et al.: Community-Acquired *Listeria monocytogenes* Meningitis in Adults. Clin. Infect. Dis. 2006; 43:1233-1238.
62. Dettenkofer M., Wenzler-Röttele S., Babikir R. et al.: Surveillance of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in Patients with a Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplant: A Multicenter Project. Clin. Infect. Dis. 2005; 40:926-931.
63. Jahnz-Różyk K.: Oportunistyczne zapalenia płuc. w: Płusa T. (red.): Zapalenie płuc aktualne problemy kliniczne. Warszawa 1998. 146-153.
64. Ponce C.A., Gallo M., Vargas S.L.: *Pneumocystis* Colonization Is Highly Prevalent in the Autopsied Lungs of the General Population. Clin. Infect. Dis. 2010; 50:347-353.
65. Ljungman P., Griffiths P., Paya C.: Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. Clin. Infect. Dis. 2002; 34:1094-1097.
66. Barron M.A., Gao D., Springer K.L. et al.: Relationship of Reconstituted Adaptive and Innate Cytomegalovirus (CMV) – Specific Immune Responses with CMV Viremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clin. Infect. Dis. 2009; 49: 1777-1783.
67. Osińska E., Tomaszewska A., Dzieciatkowski T.: Zakażenia betaherpeswirusami u osób z niedoborami odporności. Post. Mikrobiol. 2009; 48, 4:267-276.
68. Bitan M.: Epstein-Barr Virus Infection after Stem Cell Transplantation: New Concepts Are Needed Both for the Donor and the Recipient. Clin. Infect. Dis. 2006; 43:896-897.
69. Pietersma F.L., van Dorp S., Jacobi R. et al.: High Level of Perforin Expression in T Cells: An Early Prognostic Marker of the Severity of Herpesvirus Reactivation after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adults. Clin. Infect. Dis. 2010; 50:717-725.
70. Ison M.G.: Adenovirus Infections in Transplant Recipients. Clin. Infect. Dis. 2006;43:331-339.
71. Roddie C., Paul J. P. V., Benjamin R. et al.: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Norovirus Gastroenteritis: A Previously Unrecognized Cause of Morbidity. Clin. Infect. Dis. 2009; 49: 1061-1068.

XIX. Zasady przetaczania preparatów krwiopochodnych

Jadwiga DWILEWICZ-TROJACZEK

Historia przetaczania krwi liczy ponad 100 lat. Obecnie najczęściej przetaczane są poszczególne składniki krwi, a nie krew pełna. Przetaczane są elementy morfotyczne krwi lub składniki osocza w zależności od potrzeb. Jest to procedura lecznicza, która bezpośrednio ratuje życie lub poprawia jakość życia. Należy bezwzględnie przestrzegać wskazań do zastosowania tej metody leczenia, gdyż może nieść ona wiele działań niepożądanych, takich jak przenoszenie zakażeń bakteryjnych, wirusowych, prionami, odczynów hemolitycznych, rozwój potransfuzyjnej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, rozwinąć się może niekardiogeny obrzęk płuc, odczyny gorączkowe, po długotrwałym leczeniu przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych dochodzi do przeładowania organizmu żelazem. Zawsze należy rozważyć możliwość innej metody leczenia, jeśli jest dostępna, aby uniknąć ww. powikłań.

Przetaczanie krwinek czerwonych

Obecnie do dyspozycji pozostaje: krew pełna konserwowana (KPK), koncentrat krwinek czerwonych (KKCz), ubogoleukocytowy koncentrat krwinek czerwonych (UKKCz), przemiany koncentrat krwinek czerwonych (PKKCz).

A. Krew pełna konserwowana (KPK) obecnie nie jest stosowana. Wyjątek może stanowić konieczność uzupełnienia masy czerwonokrwinkowej i wypełnienia łożyska naczyniowego po krwotoku, gdy brak KKCz i płynów uzupełniających (np. krystaloidów). Należy zwrócić uwagę, że początkowo po krwotoku stężenie Hb i Ht mogą nie ulec obniżeniu, gdyż dochodzi jednocześnie do utraty krwinek czerwonych i płynów wewnątrznaczyniowych. Uzupełnienie łożyska naczyniowego z przestrzeni pozanaczyniowej następuje po 1-2 godzinach lub dłuższym czasie i wówczas ujawnia się niedokrwistość. Objawy wstrząsu hypowolemicznego po krwotocznego są wskazaniem do przetaczania KKCz lub rzadziej KPK.

B. Koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) jest preparatem krwiopochodnym stosowanym z wyboru w celu leczenia niedokrwistości o dużym nasileniu. Nie można podać stężenia Hb, któ-

ra byłyby bezwzględnym wskazaniem do przetoczenia KKCz. Oprócz stężenia Hb należy wziąć pod uwagę objawy kliniczne wynikające z niedokrwistości (ból wieńcowy, niewydolność serca, objawy z ośrodkowego układu nerwowego i innych narządów). Osoby ze współistniejącymi chorobami ogólnoustrojowymi, osoby starsze mogą wymagać leczenia KKCz przy mniej nasilonej niedokrwistości. Zawsze należy ustalić przyczynę obniżenia stężenia Hb i zastosować odpowiednie leczenie (uzupełnienie niedoboru żelaza, leczenie immunosupresyjne niedokrwistości z autoimmunizacji, podanie czynników stymulujących erytropoezę jeśli niedokrwistość spowodowana jest chemioterapią). Często pozwala to uniknąć przetoczenia KKCz. Przetoczenie KKCz należy rozważyć przy stężeniu Hb 8-9 g/dl, zależnie od objawów klinicznych (patrz wyżej). Przetoczenie jednej jednostki KKCz powoduje wzrost stężenia Hb przeciętnie o około 1 g/dL.

C. Ubogoleukocytowy koncentrat krwinek czerwonych (UKKCz) jest preparatem krwinek czerwonych, z którego usunięto znaczącą liczbę leukocytów i płytek krwi (powinien zawierać $<10^6$ leukocytów w 1 j. KKCz). UPKKCz uzyskuje się dzięki użyciu odpowiednich filtrów. Przetaczanie UKKCz wskazane jest u chorych z zaburzeniami układu odpornościowego (zapobiega przeniesieniu zakażenia CMV), u chorych z obecnością przeciwciał anti-HLA lub przy podejrzeniu występowania tych przeciwciał, oraz u wielokrotnych biorców, także biorców KKP aby uniknąć ryzyka alloimmunizacji antygenami HLA.

D. Przemysłowy koncentrat krwinek czerwonych (PKKCz) uzyskuje się z preparatu KKCz usuwając z niego osocze i przemysławając 0,9% NaCl. Wskazaniem do podania PKKCz jest obecność przeciwciał przeciw białkom osocza. Preparat taki należy przetoczyć w ciągu 8 godz. od przygotowania metodą manualną w systemie otwartym, 24 godz. po przygotowaniu metodą manualną w systemie zamkniętym. Informacja o metodzie przygotowania preparatu uzyskiwana jest z pracowni przygotowującej preparat.

Zasady przetaczania KKCz: Preparaty KKCz powinny być przechowywane w temp. 2-6°C. KKCz z płynem CPDA mają termin ważności 35 dni, a zawierające płyny SAGM, ADSOL lub Neutricel i płyn CPD mają termin ważności 42 dni. Płyny uzupełniające zmniejszają niekorzystne zmiany metaboliczne zachodzące w erytrocytach w czasie przechowywania. O wskazaniach do stosowania preparatów ubogoleukocytowych pisano powyżej. Przetacza się także preparaty napromieniane, co zapobiega rozwojowi potransfuzyjnej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD). Może ona rozwinąć się u osób z obniżoną odpornością wrodzoną lub nabytą, co dotyczy osób leczonych immunosupresyjnie, w tym analogami puryn (cladribina, fludarabina), po transplantacji komórek krwiotwórczych. Konieczne jest napromienianie preparatów krwi pochodzących od dawców rodzinnych I i II stopnia, oraz gdy składniki krwi są dobierane w układzie HLA. Promieniowanie gamma uszkadza limfocyty T odpowiedzialne za rozwój potransfuzyjnej GvHD, która prowadzi do zgonu prawie u 100% chorych.

Przetaczanie KKCz wymaga wykonania próby zgodności. Preparaty krwiopochodne muszą być oznakowane etykietą zawierającą numer identyfikacyjny, dane o grupie krwi ABO i Rh oraz wyniki badań przeciwwirusowych i kiłowych. Dane na opakowaniu preparatu i próbie zgodności krzyżowej muszą być identyczne. Dane te muszą być sprawdzone przez osobę nadzorującą przetoczenie i zapisane w oddziałowej księdze przetoczeń krwi i w historii choroby. Preparat musi być oceniony wizualnie dla oceny nienaruszenia pojemnika, hemolizy, skrzepów krwi, zmiany zabarwienia. Przed i po przetoczeniu preparatu konieczne jest sprawdzenie czynności

serca, RR, temperatury ciała. Podanie preparatu krwiopochodnego wymaga wykonania próby biologicznej, czyli prowadzenia starannej obserwacji chorego przez pierwsze 15 minut, gdyż ciężkie wczesne odczyny poprzetoczeniowe zdarzają się w tym czasie (np. przetaczanie krwi niezgodnej grupowo, zakażonej). Obserwację prowadzi lekarz lub później osoba przez niego wyznaczona (pielęgniarka). Chory wymaga obserwacji przez 12 godzin po przetoczeniu. Czas przetaczania KKCz nie powinien przekraczać 4 godzin, KKP i osocza – 30 minut.

Należy zwrócić uwagę, że przygotowanie preparatu krwiopochodnego (np. filtracja, afeza, napromienianie) a także czas transportu, ekstremalne warunki pogodowe wpływają na zmiany metabolizmu przetaczanych krwinek.

Przetaczanie krwinek płytkowych jest wskazane u chorych z objawami skazy krwotocznej płytkowej (małopłytkowość lub zaburzenia funkcji płytek krwi). Istnieją także wskazania profilaktycznego przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (KKP) przy liczbie płytek krwi $<10,0 \times 10^9/L$ (zagrożenie krwotokiem lub wylewem do ośrodkowego układu nerwowego).

Gorączka lub ciężkie zakażenie są wskazaniem do przetoczenia profilaktycznego KKP przy liczbie płytek krwi $<30,0 \times 10^9/L$. Do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego wystarcza $50,0 \times 10^9/L$, a przy operacjach neurochirurgicznych lub siatkówki polecana jest liczba $100,0 \times 10^9/L$. Zaleca się przetoczenie około $0,6 \times 10^{11}$ płytek krwi/10 kg c.c., co odpowiada jednej jednostce KKP uzyskanej na drodze aferezy. Pozwala to na wzrost liczby płytek krwi o około $30,0$ - $50,0 \times 10^9/L$. Oprócz KKP pochodzącego z aferezy od jednego dawcy, są także preparaty otrzymywane metodą manualną, które mogą być połączone (zlewane) od kilku dawców. Ubogoleukocytowy KKP (UKKP) uzyskiwany jest z preparatu zlewanego lub z aferezy, z których usuwa się leukocyty. UKKP należy stosować u wielokrotnych biorców preparatów krwiopochodnych, u potencjalnych biorców macierzystych komórek krwiotwórczych lub narządów (zapobieganie immunizacji), u osób z zaburzeniami odporności (zapobieganie zakażeniu CMV) oraz u chorych, których po przetoczeniu KKP wystąpiły co najmniej dwukrotnie poprzetoczeniowe odczyny gorączkowe nieimmunologiczne. Preparaty płytek krwi należy przechowywać w temperaturze 20 - $24^{\circ}C$, maksymalnie przez 5 dni (dzień uzyskania preparatu jest dniem 0). Badanie bakteriologiczne ujemne w piątym dniu przechowywania preparatu może wydłużyć czas przechowywania do 7 dni. Konieczne jest delikatne wstrząsanie preparatu na odpowiednich mieszałkach. Należy przetaczać KKP zgodnej grupy krwi i Rh. W wyjątkowych przypadkach dopuszcza się przetoczenie płytek krwi od dawcy D(+) biorcom D(-), może to jednak doprowadzić do immunizacji (szczególne zastrzeżenie unikania takiej sytuacji dotyczy kobiet w okresie rozrodczym). Po przetoczeniu KKP D(+) biorcy D(-) należy jednocześnie podać immunoglobulinę anti-D (zapobiega immunizacji).

Przetaczanie granulocytów wykonywane jest rzadko. Wskazaniem jest obniżenie liczby granulocytów $<0,5 \times 10^9/L$ lub z zaburzeniami funkcji tych komórek z towarzyszącym ciężkim zakażeniem bakteryjnym lub grzybiczym. Poleca się przetoczenie koncentratu granulocytów (KG) szczególnie u osób rokujących odnowę układu granulocytowego, np. po transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych, wówczas dawcą granulocytów mógłby zostać dawca komórek macierzystych. Przetaczać należy co najmniej $1,2 \times 10^{10}$ granulocytów. Przetaczać należy KG zgodny w zakresie grup głównych i Rh (przy większej domieszce erytrocytów należy wykonać próbę krzyżową). KG należy przetoczyć bezpośrednio po uzyskaniu preparatu z leukaferazy, maksymalny czas przechowywania wynosi 24 godz. w temp. $24^{\circ}C$. Przetaczanie granulocytów wywołuje odczyny gorączkowe i dość szybką immunizację.

Preparaty stosowane w leczeniu zaburzeń krzepnięcia

W osoczu obecne są czynniki krzepnięcia stosowane w leczeniu skaz osoczowych wrodzonych i nabytych. **Osocze świeżomrożone** zawiera wszystkie czynniki krzepnięcia, wskazaniem do jego stosowania jest niedobór czynników protrombiny (cz. VII, IX, X, protrombina), białko C i S. Niedobór tych czynników stwierdza się w marskości wątroby, awitaminozie K spowodowanej antybiotykoterapią, występującej w zespole złego wchłaniania i żółtacze mechanicznej, długim okresie głodzenia. Niedobór tych czynników krzepnięcia występuje także po przedawkowaniu doustnych antykoagulantów. Osocze świeżomrożone musi być zgodne w zakresie grup krwi ABO i Rh, rozmraża się je w temp. 37°C. **Krioprecypitat** zawiera w jednym opakowaniu 100 j cz. VIII (niedobór cz. VIII występuje w hemofilii A). Rozmrożony w 37°C należy przetoczyć w ciągu 30 minut. Poleca się dawkę 1 j./10 kg c.c. Znacznie lepszym źródłem cz. VIII jest jego postać rekombinowana. Krioprecypitat nie zawiera cz. IX (niedobór cz. IX-hemofilia B). W hemofilii B można stosować osocze świeżomrożone i liofilizowany cz. IX. W chorobie von Willebranda (niedobór podjednostki cz. VIII, nazywany cz. von Willebranda) przy wystąpieniu skazy krwotocznej stosuje się krioprecypitat. Koncentrat cz. VIII nie zawiera cz. von Willebranda.

Przetaczanie immunoglobulin, które zawierają przede wszystkim IgG poleca się u osób z wrodzoną lub nabytą hypogammaglobulinemią (IgG<500 mg%). Nabyta hypogammaglobulinemia występuje w przebiegu nowotworów układu chłonnego (np. przewlekła białaczka limfocytowa), stosowanie chemioterapii może nasilać niedobór immunoglobulin. Zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej poprzedzającej przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych prowadzi do hypogammaglobulinemii i także jest wskazaniem do przetaczania immunoglobulin. Innym wskazaniem są choroby z autoagresji. Podaje się immunoglobuliny w dawce 0,5 g/kg c.c./dobę przez kolejne 5 dni lub 1,0-2,0 g/kg c.c./dobę przez 1-2 dni co 3-4 tygodnie.

Przetaczanie albumin może być wskazane w hipowolemii, powstałej w wyniku gwałtownego zmniejszenia wypełnienia przestrzeni wewnątrznaczyniowej (krwotoki, rozległe oparzenia). Nie poleca się rutynowego stosowania albumin w niedoborze wynikającym z upośledzenia odżywiania lub nadmiernej utraty w zespole nerczycowym.

Powikłania po przetaczaniu preparatów krwiopochodnych

Do powikłań tych zalicza się: zakażenia, immunizację, odczyny gorączkowe nieimmunizacyjne, potransfuzyjne uszkodzenie płuc (transfusion-related acute lung injury-TRALI), przeciążenie krążenia, przeładowanie żelazem. Ryzyko wystąpienia działania niepożądanego wynikające z błędu przy przetaczaniu preparatów krwiopochodnych wynosi 1:16 500, przetoczenie krwi niezgodnej grupowo występuje z częstością 1:100 000, zgon związany z błędem przy przetaczaniu krwi występuje 1:1 500 000.

Bibliografia

1. Holovati JL i wsp. Blood Preservation Workshop: New and Emerging Trends In Research and Clinical Practice. Transf. Med. Rev. 2009, 23(1): 25-41.
2. Łętowska M. i Rosiek A. Transfuzjologia kliniczna, w Choroby Wewnętrzne pod red. A. Szczeklika, 2010:1639-164.
3. Mollison PL i Engelfriet P. Blood Transfusion. Semin. Haematol. 1999, 36: 48
4. Stainsby D. i wsp. Reducing adverse events in blood transfusion. Br. J. Haematol. 2005, 131:8

XX. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej

Jadwiga DWILEWICZ-TROJACZEK

Nowotworom często towarzyszy żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, rzadziej choroba zakrzepowo-zatorowa tętnicza. Związek między rakiem a chorobą zakrzepowo-zatorową po raz pierwszy opisał Trousseau w 1865 r. U około 20% chorych ze świeżo rozpoznaną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ang. venous thromboembolism – VTE) stwierdza się nowotwór. Ryzyko rozwoju VTE jest dwa do siedmiu razy wyższe u chorych z aktywnym procesem nowotworowym. Przypadki VTE występują zdecydowanie częściej w czasie pierwszych 2-3 miesięcy po rozpoznaniu nowotworu, później ta częstotliwość zmniejsza się. Przeprowadzenie badań i wykrycie nowotworu u chorego, u którego stwierdzono VTE, może przyczynić się do uzyskania lepszych wyników leczenia choroby rozrostowej, która może być bardziej ograniczona. Brak jednoznacznych ustaleń co do konieczności przeprowadzania badań screenigowych. Wystąpienie VTE u chorych na nowotwory wiąże się z gorszym przeżyciem.

Czynniki ryzyka rozwoju VTE

Czynniki ryzyka rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej zależą od chorego, nowotworu, stosowanego leczenia przeciwnowotworowego oraz aktywności biomarkerów (tabela 20.1).

Tabela 20.1 Czynniki ryzyka rozwoju zakrzepicy w chorobie nowotworowej

Czynniki ryzyka zależne od chorego
Wiek
Rasa
Płeć
Choroby współistniejące
Otyłość
Zakrzepica w wywiadach
Unieruchomienie

Stan ogólny
Czynniki zależne od nowotworu
Miejsce rozwoju nowotworu
Stadium zaawansowania
Histologia nowotworu
Czas od rozpoznania nowotworu
Czynniki ryzyka zależne od leczenia
Chemioterapia+/- leki hamujące angiogenezę
Leczenie chirurgiczne
Zastosowanie cewnika centralnego
Hormonoterapia
Radioterapia
Przetoczenia preparatów krwiopochodnych i/lub czynników stymulujących erytropoezę
Biomarkery
Liczba płytek krwi
Liczba leukocytów
Czynnik tkankowy, D-dimer

Wiek chorych: Liczne badania wykazały wyższy odsetek wystąpienia zakrzepicy u starszych chorych na nowotwory. Badanie przeprowadzone wśród osób >65 r.ż. hospitalizowanych z powodu neutropenii, chorych na nowotwory różnego rodzaju wykazało wzrost VTE. Leczenie chirurgiczne chorych na różnego rodzaju guzy łe >60 r.ż. także związane jest z częstszym wystąpieniem VTE. Stwierdzono częstsze powikłania zakrzepowo-zatorowe zależne od wieku u chorych na raka piersi, jajnika i chłoniaków niehodgkinowskich. Wiek ma wpływ na rozwój VTE u chorych hospitalizowanych, natomiast chemioterapia różnego rodzaju u chorych ambulatoryjnych nie zwiększa ryzyka jej rozwoju.

Rasa: Chew i wsp. w badaniu retrospektywnym wykazali niższe ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób pochodzenia azjatyckiego (rak jelita grubego, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak piersi). Stwierdzili częstsze występowanie VTE w raku macicy u kobiet pochodzenia afro-amerykańskiego w porównaniu z rasą kaukaską i rzadszy rozwój VTE u chorych na raka płuca i chłoniaki u afro-amerykanów. Stein i wsp. stwierdzili, że VTE rozwija się jednakowo często w przebiegu nowotworów niezależnie od rasy.

Płeć: Mężczyźni > 65 r.ż. chorzy na raka hospitalizowani z powodu neutropenii częściej rozwijali zakrzepicę tętniczą a kobiety żylną. Inne badanie retrospektywne wykazało, że VTE częściej występuje u kobiet z chorobą nowotworową.

Choroby współistniejące: Ryzyko VTE wzrasta u chorych na raka z towarzyszącymi schorzeniami takimi jak: zakażenie, choroba płuc, choroba nerek, niewydolność serca, choroba wątroby. Im więcej chorób współistniejących występuje jednocześnie tym bardziej wzrasta ryzyko VTE. U osób otyłych ryzyko VTE wzrasta czterokrotnie. W stosowanym obecnie modelu ryzyka choroby zakrzepowej związanej z chemioterapią indeks masy ciała ≥ 35 jest jednym z pięciu czynników uwzględnionych w tym modelu (tabela 20.2).

Wcześniejsze występowanie zakrzepicy stanowi duże ryzyko nawrotu VTE. Jest ono siedem razy wyższe u chorych leczonych ambulatoryjnie, wzrasta u chorych operowanych. Wystąpienie choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwór powoduje nawrót

VTE w ciągu pierwszych dwóch lat po pierwszym epizodzie częściej niż u chorych bez nowotworu.

Stan ogólny, unieruchomienie: Unieruchomienie zdecydowanie zwiększa ryzyko rozwoju choroby zakrzepowej, dotyczy to zarówno chorych operowanych jak i unieruchomionych np. z powodu złego stanu ogólnego.

Czynniki związane z nowotworem

Miejsce rozwoju nowotworu: Powikłania zakrzepowo-zatorowe najczęściej rozwijają się u chorych na raka trzustki, na drugim lub trzecim miejscu jest rak żołądka, następnie dotyczy to nowotworów mózgu, nerek, macicy, płuc, jajnika. Zespół Budd-Chiari (zakrzepica żył wątrobowych) u około 50% przypadków rozwija się u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne, najczęściej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (niezależnie od stężenia Hb i hematokrytu lub liczby płytek krwi).

Stadium zaawansowania nowotworu: Badania dotyczące chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, którzy są hospitalizowani, dowodzą wzrostu rozwoju VTE. Natomiast nie stwierdzono wzrostu VTE u chorych z zaawansowanym nowotworem, leczonych ambulatoryjnie. 90% chorych ambulatoryjnych było w dobrym stanie ogólnym. Chorzy hospitalizowani częściej są chorymi unieruchomionymi, w cięższym stanie, co może przyczyniać się do wzrostu ryzyka choroby zakrzepowej.

Typ histologiczny: Częściej powikłania zakrzepowo-zatorowe rozwijają się u chorych na gruczolako-raki wydzielające śluz (rak żołądka). U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc, w przebiegu gruczolako-raka u 9,9% w ciągu pierwszych 6 miesięcy rozwija się VTE, a raku kolczystokomórkowym u 7,7%. Natomiast typ histologiczny raka piersi lub jelita grubego nie przepowiada rozwoju VTE.

Czas od ustalenia rozpoznania: Stwierdzono, że wystąpienie VTE jest zdecydowanie wyższe w czasie pierwszych miesięcy od ustalenia rozpoznania (najczęściej w pierwszych 3 miesiącach). Np. w raku jelita grubego VTE stwierdzono u 5,0/100 chorych/rok w czasie pierwszych 6 miesięcy od rozpoznania, w drugim półroczu ta częstość obniżyła się do 1,4/100 chorych na rok. Podobne obserwacje poczyniono u chorych na chłoniaki i raka płuca.

Czynniki zależne od leczenia

Chemioterapia: Cytostatyki zwiększają częstość występowania zakrzepicy żyłnej i tętniczej. Mechanizm wywołujący efekt prokoagulacyjny tych leków jest niezbyt dobrze poznany. Wiadomo, że cytostatyki zwiększają generację trombiny śródnacyniowej. Może to wynikać z bezpośredniego uszkodzenia śródbłonna naczyń oraz bezpośredniego działania prokoagulacyjnego i antykoagulacyjnego białek, biorących udział w tych procesach. Zastosowanie chemioterapii u chorych na raka piersi łącznie z tamoxifenem lub poddanych leczeniu chirurgicznemu zwiększa częstość VTE dwa do siedmiu razy. Należy pamiętać, że sama choroba nowotworowa, wyższy stopień jej zaawansowania klinicznego, zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, a chemioterapia może zwiększać ich częstość.

Leki hamujące angiogenezę: Talidomid jest pierwszym lekiem, który hamuje angiogenezę. Zastosowanie talidomidu z chemioterapią, przede wszystkim z doxorubiciną i/lub dexamethasonem w istotny sposób powoduje wzrost powikłań zakrzepowo-zatorowych (18-58%).

Dotyczy to przede wszystkim chorych ze świeżorozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (wzrost dwukrotny). Monoterapia talidomidem w nawrocie szpiczaka nie nasila zakrzepicy. Lenalidomid także zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, jeśli jest stosowany łącznie z dexamethasonem (5-75%) lub z chemioterapią u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Monoterapia lenalidomidem u chorych na zespoły mielodysplastyczne nie nasila zakrzepicy (1%). Kolejna pochodna talidomidu – Pomalidomid może zwiększać ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej.

Antagoniści VEGV lub ich receptorów np. Bevacizumab, rekombinowane, humanizowane przeciwciała anty VEGV predysponuje do rozwoju zakrzepicy lub krwawień. Sunitinib – mała cząsteczka, która jest inhibitorem kinazy tyrozyny, blokuje receptory VEGVR-1,-2 i-3, TLT-3, cKIT, cSF-1R, stosowany w leczeniu zaawansowanego i przerzutowego raka nerki lub opornego na imatinib GIST zwiększa ryzyko zakrzepicy tętniczej i może doprowadzić do zawału lub niedokrwienia serca. Przy zastosowaniu sumatinibu opisano także nasilenie krwawień łagodnego stopnia (krwawienia z nosa). Inna mała cząsteczka, inhibitor wielokinazowy – Sorafenib wywołuje krwawienia, w mniejszym stopniu powikłania zakrzepowo-zatorowe.

Leczenie chirurgiczne jest znanym czynnikiem zwiększającym ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej, co dotyczy przede wszystkim chorych na nowotwory. Ryzyko to nasila dłuższy czas przebywania na sali operacyjnej, dłuższy czas działania leków anestetycznych, reoperacja i dłuższy czas unieruchomienia.

Cewnik centralny zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (do 28%). Zależy to od rodzaju użytego cewnika, techniki jego założenia, wysokiej liczby płytek krwi i zastosowania chemioterapii.

Inne czynniki: Powikłania zakrzepowo-zatorowe rzadziej rozwijają u chorych poddanych radioterapii. Być może jest to zależne od lepszego stanu chorych, którzy są leczeni tą metodą. Zastosowanie czynników wzrostu dla granulopoezy (CSF) i czynników stymulujących erytropoezę u chorych otrzymujących chemioterapię ambulatoryjnie zwiększa częstość VTE.

Biomarkery

Liczba płytek krwi i leukocytów: Stwierdzono, że wyższa liczba płytek krwi u chorych na nowotwory, przed rozpoczęciem chemioterapii jest istotnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju zakrzepicy. Częstość VTE wynosiła 3,98% u chorych z liczbą płytek krwi $\geq 350,0 \times 10^9/L$, natomiast 1,25%, gdy liczba płytek krwi była poniżej $200,0 \times 10^9/L$. Stwierdzono, że wyższa liczba płytek krwi przed kolejnym cyklem chemioterapii sprzyja rozwojowi VTE. Podwyższona, że liczba leukocytów $>11,0 \times 10^9/L$ i obniżone stężenie Hb także są czynnikami ryzyka zakrzepicy.

Czynnik tkankowy (ang. *Tissue factor* – TF): Jest to przezbłonowa glikoproteina występująca w tkance podnabłonkowej, płytkach krwi i leukocytach, która odgrywa kluczową rolę w inicjowaniu krzepnięcia. TF obecny też jest na komórkach nowotworowych. Wykazano korelację między jego ekspresją w guzach trzustki a rozwojem VTE. Stężenie TF można uznać za marker rozwoju zakrzepicy.

Inne czynniki: Białko C reaktywne (ang. *C-reactive protein* – CRP), marker stanu zapalnego, wytwarzany w wątrobie i przez adipocyty jest czynnikiem ryzyka rozwoju zakrzepicy. Do innych czynników ryzyka rozwoju VTE u chorych na nowotwory należy podwyższone stężenie D-dimeru i p-selektyny, która jest cząsteczką adhezyjną obecną na płytkach krwi i komórkach nabłonka.

Model ryzyka rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej, dotyczy chorych na nowotwory, leczonych ambulatoryjnie. Czynniki ryzyka przedstawiono w tabeli 20.2.

Tabela 20.2 Czynniki ryzyka rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z chemioterapią (adaptacja z Khorana i wsp. Blood 2008)

Charakterystyka chorych	Ryzyko – punkty
Umieszczenie nowotworu	
Ryzyko bardzo wysokie (żołądek, trzustka)	2
Ryzyko wysokie (płuco, chłoniak, nowotwory ginekologiczne, pęcherza, jąder)	1
Liczba płytek krwi $\geq 350,0 \times 10^9/L$ (przed chemioterapią)	1
Stężenie Hb $< 10g/dL$ lub użycie CSA	1
Liczba leukocytów $> 11,0 \times 10^9/L$ (przed chemioterapią)	1
Indeks masy ciała $\geq 35 kg/m^2$	1

CSA – czynniki stymulujące erytropoezę

Im wyższa liczba punktów (score) tym większa możliwość rozwoju VTE. Prawdopodobnie użycie tego modelu przewidywania choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory, leczonych ambulatoryjnie, może pomóc zidentyfikować osoby wymagające zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Zespoły kliniczne

Choroba zakrzepowa żylna kończyn: Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, prowadzi do zatorowości płucnej u 8-36% i niewydolności żylniej u 20-50%. Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych występuje częściej przy powiększeniu węzłów chłonnych pachowych, guzów śródpiersia, przy założeniu centralnego cewnika żylnego, chemioterapii.

Zakrzepica centralna prowadzi do rozwoju zespołu żyły głównej górnej.

Wędrujące zapalenie żył powierzchownych (thrombophlebitis migrans) – zespół Trousseau dotyczy zwykle kończyn górnych, klatki piersiowej, występuje najczęściej w raku trzustki i przewodu pokarmowego. Może ustępować spontanicznie, nawraca, bywa oporne na leczenie przeciwzakrzepowe.

Niebakteryjne zapalenie wsierdza (endocarditis marantica): Zmiany wytwórcze pojawiają się na zastawkach serca, zwykle wcześniej uszkodzonych. Powikłaniem może być rozsiana zatorowość tętnic mózgowych, serca, śledzionowych, nerkowych, kończyn dolnych z towarzyszącą martwicą. Najczęściej występuje w gruczolako-raku wydzielającym śluz, umiejscowionym w przewodzie pokarmowym i przy raku rozsianym.

Zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda-Chiarriego) jest zespołem bardzo rzadkim, najczęściej ~ 50% przyczyną jest nowotwór mieloproliferacyjny. Dochodzi do uszkodzenia funkcji wątroby aż do jej niewydolności, szybko narasta wodobrzusze. Konieczny bywa przeszczep wątroby.

Zakrzepica drobnych tętnic mózgowych prowadzi do wystąpienia objawów przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego.

Zakrzepica drobnych naczyń dłoni i stóp objawia się pieczeniem dłoni i stóp a nawet martwicą paliczków. Najczęściej występuje w nadpłytkowości samoistnej.

U chorych na nowotwory może rozwinąć się zespół wykrzepiania śródnaczyniowego, który nie będzie tutaj omawiany.

Profilaktyka i leczenie

Chorzy leczeni ambulatoryjnie chemioterapią systemową, bez wywiadu choroby zakrzepowo-zatorowej nie mają rekomendacji do profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego. Wyjątek stanowią chorzy na szpiczaka plazmocytoowego leczeni talidomidem lub lenalidomidem łącznie z chemioterapią i/lub dexamethasonem. Obecnie rozważa się leczenie profilaktyczne dla chorych leczonych chemioterapią ambulatoryjnie, którzy należą do grupy zwiększonego ryzyka wg modelu uwzględniającego uznane czynniki ryzyka (patrz tabela 20.2).

Chorzy hospitalizowani w tym leczeniu chirurgicznie powinni otrzymywać profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe: heparynę niefrakcjonowaną, heparynę drobnocząsteczkową lub fondaparinux. Chorzy po dużych zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, przy operacji niedoszczętnej, z otyłością i wywiadem VTE powinni otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową przez 4 tygodnie. Uważa się, że heparyna drobnocząsteczkowa jest wygodniejsza w stosowaniu (stosowana podskórnie) w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną (podawana dożylnie, wymaga monitorowania). Jak na razie jest mało danych o zastosowaniu Fondaparinuxu, gdyż chorzy na nowotwory nie uczestniczą zwykle w badaniach klinicznych z użyciem nowych leków.

Leczenie chorych ze stwierdzoną chorobą zakrzepowo-zatorową w celu zapobieganiu nawrotowi VTE wymaga zastosowania heparyny drobnocząsteczkowej, preferowany czas stosowania leku wynosi 6 miesięcy. Akceptowane jest stosowanie antagonistów witaminy K (warfarin, acenocumarol). Ryzyko nawrotu VTE może być niższe przy stosowaniu heparyny w porównaniu z doustnymi antykoagulantami.

Nie ustalono jednoznacznie wpływu leczenia przeciwzakrzepowego heparyną drobnocząsteczkową na czas przeżycia chorych na nowotwory i nie jest ono obecnie rekomendowane u chorych bez choroby zakrzepowej.

Leczenie profilaktyczne: Chorzy hospitalizowani lub leczeni chirurgicznie-heparyna niefrakcjonowana 5000 j co 8 godz. lub Enoxaparina 40 mg dz. lub Dalteparina 5000 j. dz. lub Fondaparinux 2,5 mg dz.

Leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej: początkowo np. Dalteparina 100 j/kg c.c. co 12 godzin lub Enoxaparina 1 mg/kg c. c. co 12 godz. może być również zastosowana heparyna niefrakcjonowana lub Fondaparinux. Kontynuacja leczenia: Dalteparina 200 j/kg c. c. przez miesiąc, potem 150 j/kg c. c; lub Enoxaparina lub Fondaparinux. W kontynuacji leczenia można stosować także doustne antykoagulanty: warfarin lub acenocumarol przy INR 2-3.

Podsumowanie: Problem choroby zakrzepowo-zatorowej jest bardzo istotny u chorych na nowotwory. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad czynnikami ryzyka rozwoju tego powikłania, co może przyczynić się do ustalenia wskazań do stosowania profilaktycznego leczenia przeciwzakrzepowego np. u chorych leczonych chemioterapią ambulatoryjnie (wybrani chorzy).

Bibliografia

1. Connolly GC. i Khorana AA. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Practice & Research Clin. Haematol.* 2009, 22: 35-47.
2. Donati MB. Thrombosis and cancer: Trousseau syndrome revisited. *Best Practice& Research Clin. Haematol.* 2009. 22:3-8.
3. Elice F. Rodeghiero F. Falanga A. Rickles F. R. Thrombosis associated with angiogenesis inhibitors. *Best Practice& Research Clin. Haematol.* 2009, 22: 115-128.
4. Kakkar AK. Antithrombotic therapy and survival in cancer patients. *Best Practice& Clin. Haematol.* 2009, 22: 147-151.
5. Khorana AA, Kuderer NM, Culacova E. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008, 111: 4902-4907.
6. Lee AYY. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Best Practice& Clin. Haematol.* 2009, 22: 93-101.
7. Undas A. Stany nadkrzepliwości w: *Choroby Wewnętrzne* pod red. A. Szczeklika, 2010:1635-1638.
8. Wojtutkiewicz MZ, Skierko E. Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory w: *Onkologia Kliniczna* pod red. M. Krzakowskiego, 2006, tom I: 444-476.
9. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Practice& Recherche Clin. Haematol.* 2009, 22: 9-23.

XXI. Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne (PZN)

Halina RUDNICKA

Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne to rzadka grupa różnorodnych zaburzeń układu nerwowego, których wystąpienie tylko pośrednio związane jest z chorobą nowotworową. Nie są one spowodowane miejscowym działaniem guza, przerzutem, toksycznym oddziaływaniem leków, zaburzeniami naczyniowymi, metabolicznymi ani infekcją.

Wystąpienie objawów neurologicznych jest następstwem uszkodzenia struktur układu nerwowego wskutek odpowiedzi immunologicznej wywołanej ekspresją w tkance nowotworowej antygenów onkoneuronalnych, tj. takich, które normalnie występują tylko w obrębie układu nerwowego. PZN mogą wystąpić jako powikłanie każdego nowotworu złośliwego z wyjątkiem guzów mózgu.

Najczęstszymi nowotworami, z którymi wiąże się występowanie PZN są: drobnokomórkowy rak płuc, guz piersi, macicy, jajnika oraz chłoniaki (głównie chłoniak Hodgkina). Mogą też wystąpić jako powikłanie raka jąder, gruczołu krokowego, raka nerki i pęcherza moczowego; raka przełyku, żołądka, okrężnicy, odbytnicy i raka trzustki. Ponadto może wystąpić w przebiegu szpiczaka mnogiego, raka owsianokomórkowego, czerniaka złośliwego, raków gruczołowych i nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma) [1].

Zespoły neurologiczne mogą dotyczyć wszystkich struktur układu nerwowego, zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego, a także połączeń nerwowo-mięśniowych i mięśni.

Częstość występowania PZN ocenia się na 1% wszystkich chorych z nowotworami; ale częstość ta jest różna w różnych rodzajach nowotworu. PZN najczęściej są rozpoznawane w późnym wieku – około 60-70 lat. Jeśli występuje u ludzi młodych to w przebiegu raka jąder, raka piersi i chłoniaka Hodgkina [2].

Kryteria diagnostyczne i klasyfikacja PZN zostały ustalone przez europejską grupę ekspertów pod przewodnictwem Grausa [3] w 2002 roku.

Wyróżniono tzw. „klasyczne” i „nieklasyczne” PZN – „klasyczne” to te, które najczęściej występują w powiązaniu z chorobą nowotworową, zaś „nieklasyczne” PZN to takie, które

rzadziej mogą mieć podłoże paraneoplastyczne, ale etiologię tę należy również rozważać w diagnostyce różnicowej[3].

Tab.21.1. „Klasyczne” i „nieklasyczne” paraneoplastyczne zespoły neurologiczne według kryteriów międzynarodowego zespołu neurologów zainteresowanych tematyką PZN [3].

Struktury UN	Zespoły „klasyczne”	Zespoły „nieklasyczne”
Centralny układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> – Zapalenie mózgu u rdzenia + paraneoplastyczna neuropatia czuciowa – Zapalenie układu limbicznego – Podostre zwyrodnienie mózdzku – Zespół opsoklonii-mioklonii 	<ul style="list-style-type: none"> – Zapalenie pnia mózgu – Zapalenie nerwu wzrokowego – Zespół sztywności uogólnionej – Mielopatia martwicza – Choroba neuronu ruchowego
Obwodowy układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> – Podostra neuropatia czuciowa – Przewlekłą niedrożność żołądkowo-jelitowa 	<ul style="list-style-type: none"> – Ostra neuropatia czuciowo-ruchowa – zespół Guillain-Barre – zapalenie splotu barkowego – Podostre neuropatie czuciowo-ruchowe – Neuropatia i paraproteinemia – Neuropatia w przebiegu zapalenie naczyń – Neuropatie autonomiczne – Ostra uogólniona dysautonomia
Zespoły połączeń nerwowo-mięśniowych i mięśni	<ul style="list-style-type: none"> – Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona – Zapalenie skórno-mięśniowe 	<ul style="list-style-type: none"> – Miastenia – Neuromitonia – Ostra miopatia martwicza

Istotną rolę w diagnostyce PZN, oprócz standardowych badań tj. neuroobrazowanie, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego czy też testy neurofizjologiczne, odgrywa badanie surowicy chorego w kierunku przeciwciał przeciwn neuronalnych. Obecnie zidentyfikowano około 20 przeciwciał, większość z nich może być wykryta przy pomocy technik immunohistochemii, immunofluorescencji pośredniej oraz testów Western-Blot, natomiast przeciwciała anty-VGCC – metodą immunoprecypitacji [1].

Międzynarodowy zespół neurologów zainteresowanych tematyką PZN określił również wartość poszczególnych przeciwciał przeciwn neuronalnych w diagnostyce PZN i na tej podstawie przeprowadzono podział przeciwciał na „dobrze scharakteryzowane” i słabo „scharakteryzowane”. Potwierdzenie diagnozy stanowią tylko „dobrze scharakteryzowane” przeciwciała przeciwn neuronalne, do których zalicza się: anty-Hu, anty-Yo, anty-Ri, anty-Ma2, anty-CV2 i przeciwciała przeciw amfifizynie. Specyficzność badania „dobrze scharakteryzowanych” przeciwciał szacuje się na 95-100% [3].

Proces rozrostowy zwykle ujawnia się w ciągu kilku lat od wystąpienia objawów neurologicznych, jednak opisywano przypadki postawienia diagnozy nowotworowej dopiero po kilkunastu latach od rozpoznania PZN.

Rozpoznanie PZN nakazuje diagnostykę nowotworową (o ile dotychczas nowotwór nie był stwierdzony), a rodzaj przeciwciał przeciwn neuronalnych może być pomocny w ukierunkowaniu tych poszukiwań. U chorych, u których nastąpiła remisja choroby, wystąpienie PZN jest wskazaniem do poszukiwania przerzutu lub wznowy nowotworu. Obecnie coraz większe znaczenie

w diagnostyce PZN odgrywa badanie PET ponieważ pozwala zarówno zidentyfikować pierwotny nowotwór jak również stwierdzić obecność charakterystycznych dla niektórych zespołów zmian w obrębie mózgu [4]. Czulość badania PET wynosi 75% a specyficzność potrafi sięgać do 92% [5].

Wciąż niejasny pozostaje mechanizm reakcji immunologicznej, który doprowadza do powstania objawów neurologicznych w przebiegu choroby nowotworowej. Nie u wszystkich chorych z nowotworem dochodzi do wytworzenia przeciwciał przeciwoneuronalnych i tylko u niewielu chorych z nowotworem rozwija się PZN. Również tylko część chorych z „klasycznym” PZN ma w surowicy charakterystyczne przeciwciała. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań uważa się, że przyczyną powstawania przeciwciał przeciwoneuronalnych jest ekspresja w tkance nowotworowej antygenów (antygeny onkoneuronalne), które w warunkach prawidłowych ulegają ekspresji wyłącznie w strukturach układu nerwowego. Niewykluczone, że inne czynniki, takie jak aktywność cytokin pro- i przeciwzapalnych mają istotne znaczenie w uszkodzeniu bariery krew-mózg i przyczyniają się do wystąpienia PZN u osób z nowotworem[6].

Ponieważ uważa się, że u podłoża PZN leży proces immunologiczny, w leczeniu tych zespołów stosuje się dwie strategie: leczenie nowotworu celem usunięcia źródła antygenów onkoneuronalnych oraz immunosupresję układu immunologicznego [7,8].

Tabela 21.2. Paraneoplastyczne zespoły neurologiczne – odpowiedź na leczenie [7,8].

Zespół	Leczenie
Zespoły, które często odpowiadają na leczenie	
LEMS	3,4-diaminopirydyna, IVIg, plazmafereza, immunosupresja*
Miastenia	IVIg, plazmafereza, immunosupresja*, inhibitory acetylocholinesterazy
Zapalenie skórno-mięśniowe	IVIg, immunosupresja*
Zespół opsokolonii/miokolonii (u dzieci)	steroidy, IVIg, ACTH
Neuropatia (w zespole POEMS)	radioterapia, chemioterapia
Zespoły, które mogą odpowiedzieć na leczenie	
Zespół sztywności uogólnionej	IVIg, steroidy, diazepam, baklofen
Neurymiotonia	plazmafereza, IVIg, difenylhydantoina, karbamazepina
Zespół Guillain-Barre	plazmafereza, IVIg
(związany z chłonnikiem Hodgkina)	
Zapalenie naczyń nerwów i mięśni	steroidy, <i>protein A column</i> , cyklofosfamid
Zapalenie układu limbicznego	IVIg, steroidy
Zespół opsokolonii/miokolonii (u dorosłych)	steroidy, <i>protein A column</i> , cyklofosfamid
Zespoły, które zwykle nie reagują na leczenie	
Zapalenie mózgu i rdzenia	
Neuronopatia czuciowa	
Dysfunkcja aautonomiczna	
Zwyrodnienie móżdżku	

* steroidy, azatiopryna

Charakterystyka „klasycznych” i „nieklasycznych” PZN w oparciu o prace oryginalne i przeglądowe wymienione w piśmiennictwie [1- 11] oraz doświadczenia własne prezentowane na kongresach i sympozjach w formie ustnej lub plakatowej oraz na podstawie opracowań dotychczas niepublikowanych.

„Klasyczne” zespoły paraneoplastyczne

Zapalenie układu limbicznego – związane zwykle z rakiem drobnokomórkowym płuc (75% przypadków), rzadziej z grasiczakiem, chłoniakiem lub rakiem gruczołowym. Występuje ok. 60. roku życia, w równym stopniu wśród kobiet i mężczyzn. Objawy kliniczne narastają w ciągu tygodni i obejmują pobudzenie, niepokój, dezorientację prowadzącą do demencji. Mogą wystąpić omamy, halucynacje, napady padaczkowe, niedowłady. Najczęściej wykrywane przeciwciała to: ant-Hu; anty-Ma2; anty-CV2.

Zapalenie układu limbicznego należy do szerszego zespołu paraneoplastycznego, na który składa się ponadto **zapalenie mózgu i rdzenia**. Może współistnieć także z **podostrą neuropatią czuciową**.

Podostre zwyrodnienie mózdzku – występujące u chorych z rakiem piersi, jajników, rakiem płuc, grasiczakiem i chłoniakiem. Objawy kliniczne początkowo charakteryzują się zaburzeniami chodu. Do ataksji kończyn i ataksji tułowia w ciągu zwykle kilku tygodni dołączają się nudności, zawroty głowy, oczopląs, podwójne widzenia, dyzartria i dysfagia. Objawy nie obejmują innych struktur poza mózdzkiem. Wśród chorych wyróżnia się kilka podgrup różniących się rodzajem przeciwciał przeciwoneuronalnych w surowicy, rodzajem nowotworu, przebiegiem klinicznym i rokowaniem.

Zespół opsoklonii/mioklonii – zwykle występuje u dzieci ok. 18. miesiąca życia, częściej u dziewczynek ze zwojakiem współczulnym zarodkowym (neuroblastoma). U dorosłych związany jest z rakiem sutka, narządu rodowego i rakiem drobnokomórkowym płuc.

Manifestuje się chaotycznymi, mimowolnymi i nierytmicznymi ruchami gałek ocznych. Mogą towarzyszyć mioklonie całego ciała. Test Western-Blot i immunohistochemia wykrywa przeciwciała anty-Ri (ANNA-2) lub anty-amifizyna oraz anty-Hu.

Paranowotworowa neuropatia czuciowa – może wystąpić w drobnokomórkowym raku płuc, piersi, raku nerki, prostaty, pęcherza moczowego, nowotworach przewodu pokarmowego. Objawy kliniczne zwykle dotyczą kończyn górnych: ból i drętwienie, ubytki czucia, pseudoatetotyczne ruchy rąk, czasem dochodzi do zajęcia nerwów ruchowych prowadzące do zaników mięśniowych. W surowicy krwi można wykryć przeciwciała anty-Hu, anty-Ri, anty-amifizyna, anty-PCA-2.

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona – może wystąpić jako zespół paranowotworowy u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuc jak również w przebiegu chorób autoimmunologicznych. Obecne w surowicy przeciwciała anty-VGCC potwierdzają diagnozę zespołu, ale nie różnicują etiologii choroby. Objawy kliniczne to przede wszystkim osłabienie mięśni obřęczy biodrowej i barkowej; rzadziej występują objawy oczne i objawy opuszkowe. Często towarzyszą objawy wegetatywne.

Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe – tylko w części przypadków występuje jako zespół paranowotworowy, towarzyszący rakowi piersi, jajnika, płuc, trzustki, żołądka i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Obok zmian skórnych stwierdza się symetryczne osłabienie mięśni, ból i obrzęk mięśni, zaniki mięśniowe.

„Nieklasyczne” zespoły paraneoplastyczne

Zespół sztywności uogólnionej – występuje zwykle w przebiegu raka piersi. Występuje sztywność tułowia oraz sztywność i bolesne skurcze mięśni kończyn, zwłaszcza nóg. W surowicy stwierdza się obecność przeciwciał anty-GAD.

Zespół Guillain-Barre – jest to szybko postępującą neuropatią, głównie ruchową, z dużym prawdopodobieństwem wycofania się objawów. Ciężkość zespołu waha się od niewielkiego opadania stóp do całkowitej tetraplegii z porażeniem mięśni twarzy i mięśni klatki piersiowej prowadzące do niewydolności oddechowej.

Inne, „nieklasyczne” PZN to: **retinopatia paranowotworowa, podostra martwiczka mielopatia, choroba neuronu ruchowego, neuropatie demielinizacyjne, neuropatie z utratą aksonów, neuromiotonie.**

Wprowadzenie kryteriów diagnostycznych PZN pozwoliło na stworzenie standardów postępowania oraz ujednolicenie pojęć związanych z tą grupą zaburzeń układu nerwowego. W klasyfikacji PZN istotne było zdefiniowanie klasycznych zespołów klinicznych i dokładne określenie odpowiadających im przeciwnałkoneuronalnych. Otworzyło to drogę do poszukiwania nowotworu lub stało się wskazówką do stwierdzenia obecności przerzutu bądź nawrotu choroby. Umożliwiło to również wybór optymalnej metody leczenia PZN, którą jak wynika z dotychczasowych obserwacji, jest leczenie nowotworu.

Bibliografia

1. Gromadzka G., Łysiak Z, Członkowska A. Paraneoplastyczny zespół neurologiczny: patomechanizm, kryteria rozpoznania, postępowanie. *Nowotwory Journal of Oncology* 2006; 56: 414-431.
2. Rees JH. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 Suppl 2: 43-50.
3. Graus F, Delattre JY, Antoine JC i wsp. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-1140.
4. Michalak S. Klasyfikacja i rozpoznawanie neurologicznych zespołów paranowotworowych. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008, tom 4,4,163-167.
5. Hadjivassiliou M., Alder S.J., Van Beek E.J.R. i wsp. PET scan in clinically suspected paraneoplastic neurological syndromes: a 6-years prospective study in a regional neuroscience unit. *Acta Neurol. Scand.* doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01089.x.
6. Sutton I., Winer J.B. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin. Science* 2002; 102: 475-86.
7. Bataller L; Dalmau J. Paraneoplastic Neurologic Syndromes: Approaches to Diagnosis and Treatment. *Seminars in Neurology* 2003; 23: 215-24.
8. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic Disorders of the Central Nervous System: Update on Diagnostic Criteria and Treatment. *Seminars in Neurology* 2004; 24: 461-71.
9. Honnorat J, Antoine JC. *Paraneoplastic neurological syndromes*. „Orphanet Journal of Rare Diseases” 2. 22 (2007). doi:10.1186/1750-1172-2-22. PMID 17480225.
10. Michalak S. Zespoły paraneoplastyczne w chorobach układu nerwowego w: Kozubski W, Liberski P.P. (red.) *Choroby układu nerwowego*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa, 2004, rozdz. 5, s. 192-197.
11. Rosenfeld M.R., Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the nervous system in: *Cancer Neurology in Clinical Practice* edited by Schiff D. and Wen P.Y. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2003, 13, 159-169.

XXII. Kardiotoksyczność

Beata JAGIELSKA

Problem kardiotoksyczności wywołanej przez cytostatyki jest znany od wielu lat. Do tej pory nie wypracowano jednoznacznego modelu postępowania. Wynika to z faktu, że do końca nie są poznane wszystkie mechanizmy kardiotoksyczności zależne od rodzaju zastosowanego cytostatyku. Generalnie można wyodrębnić dwa mechanizmy:

1. Klasyczny charakterystyczny dla antracyklin objawiający się trwałym uszkodzeniem – o typie kardiomiopatii antracyklinowej.
2. Odwracalny – typowy dla powikłań po stosowaniu trastuzumabu.

Wśród wielu cytostatyków najlepiej opisano mechanizmy kardiotoksyczności antracyklin. Izolowane zostały ze *Streptomyces peucetius* w 1963 r. W badaniach klinicznych znalazły zastosowanie w początkach lat siedemdziesiątych i praktycznie od tego czasu było wiadomo, że stosowanie antracyklin wiąże się z uszkodzeniem mięśnia serca.

Mechanizm działania

Jednym z głównych mechanizmów jest wzrost procesów oksydacyjnych w komórce, w którym podstawowym substratem jest właśnie cząsteczka antracykliny. Procesy redukcyjne powodują powstanie semiquinonów – związków o wybitnych właściwościach wolnorodnikowych. Semiquinony reagują z cząsteczką tlenu a także z antracyklinami. Reakcje te są katalizowane przez NADPH cytochromy P450 oraz mitochondrialną dehydrogenazę NADH. Dość istotnym jest fakt, że syntetaza tlenu azotu może powodować redukcję cząsteczki antracykliny do semiquinonu z jednoczesnym spadkiem produkcji NO w endotelium, co potencjalnie może prowadzić do uszkodzenia naczyń.

Innym istotnym działaniem interakcja antracyklin z żelazem. Głównym magazynem żelaza jest ferrytyna. Antracykliny mają zdolność uwalniania żelaza z ferrytyny łączenie się z nim powodując powstanie kompleksu o właściwościach wolnorodnikowych. W efekcie dochodzi do uszkodzenia błony komórkowej. Kompleks ten z łatwością wiąże się z fosfolipidami komórkowymi a w szczególności z kardiolipiną, wykazuje duże powinowactwo do DNA prowadząc do interkalacji nici DNA.

W efekcie zostaje upośledzona funkcja mitochondriów powodując zmniejszenie magazynów energetycznych – ATP i fosfokreatyny [BJ1] co skutkuje upośledzeniem funkcji rozkurczowej i skurczowej mięśnia serca [1].

Z danych podawanych przez Miśkiewicza kardiotoxyczność występuje nie częściej niż 5 przypadków/10 000 osób. Kliniczne następstwa są jednak poważniejsze. Wystąpienie tego powikłania może spowodować dyskwalifikację a na pewno ograniczenie leczenia onkologicznego, co bezpośrednio przekłada się na przeżycie.

W niektórych sytuacjach klinicznych nawet nie przekraczanie dawek progowych może spowodować uszkodzenie mięśnia serca ponieważ nadal nie określono dawki progowej skumulowanej tzw. bezpiecznej poniżej której nie rozwija się kardiotoxyczność [2].

Tabela 22.1. Ryzyko wstąpienia kardiotoxyczności

5% Ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności dla	Dawka skumulowana w mg/m ²
doksorubicyny	450
daunorubicyny	900
epirubicyny	935
idarubicyny	223
mitiksantronu	100-140

• Miśkiewicz, Kardiologia z elementami angiologii [2].

Uważa się, że dawka całkowita dla doksorubicyny nie powinna być wyższa niż 450 mg/m². Należy podkreślić, że na rozwój powikłań kardiologicznych ma nie tylko wpływ zastosowanie samego leku ale także inne czynniki. Kwalifikując chorego do leczenia antracyklinami powinno uwzględniać się wszystkie czynniki ryzyka, które potencjalnie mogą wywołać uszkodzenie mięśnia serca:

- Czas podawania leku i intensywność dawki
- Skojarzenie podawania antracyklin z innymi lekami – trastuzumab, taksany cyklofosfamid
- Radioterapia na obszar śródpiersia
- Inne choroby współistniejące dotyczące układu krążenia i układu oddechowego
- Choroby metaboliczne np. cukrzyca, zaburzenia lipidowe
- wiek poniżej 15 r.ż. i powyżej 70 r.ż.

Nie powinno się stosować antracyklin z trastuzumabem ze względu na ryzyko nasilenia kardiotoxyczności [2].

Kliniczne postaci

Postać ostra lub podostra	Może objawiać się jako dysfunkcja skurczowa lewej komory lub klinicznie manifestująca się niewydolność lewokomorowa w przebiegu zapalenia mięśnia sercowego. W tych przypadkach śmiertelność szacuje się na około 1%
Wczesna (bezobjawowa)	Najczęściej manifestuje się jako dysfunkcja mięśnia serca bez objawów klinicznych. Objawowa niewydolność krążenia występuje rzadko
Późna	Objawia się kardiomiopatia rozstrzeniowa z klinicznymi objawami niewydolności lewokomorowej [2]

W trakcie leczenia antracyklinami należy zwracać szczególną miarowość pracy serca ze względu na istotne ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu. W zapisie EKG w trakcie leczenia antracyklinami często obserwuje się istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc.

Czas leczenia a wydłużenie odstępu QTc przy dawce ADM 480mg/m²

Tabela 22.2

Czas po zakończeniu leczenia	% liczba chorych	Wydłużenie odstępu QTc
2 m-ce	50	≥ 0.45 s
1 rok	26	≥ 0.45 s
3 lata	14	≥ 0.45 s

- Ferrari 1996 r. [3]

Kardiotoksyczność a leczenie trastuzumabem

Trastuzumab należy do leków targetowych stosowanych w terapii celowanej zarówno w leczeniu uzupełniającym jak i paliatywnym raka piersi. Kardiotoksyczność występująca w przebiegu leczenia tym lekiem jest zazwyczaj odwracalna. Mechanizm kardiotoksyczności nie jest jednoznaczny. Prawdopodobnie dochodzi do uszkodzenia układu enzymatycznego ERK/AKT.

W przypadku stosowania innych leków z grupy inhibitorów tyrozynowych również obserwuje się występowanie zjawiska kardiotoksyczności [2].

Uważa się, że podstawą rozpoznania uszkodzenia polekowego serca jest istotne zmniejszenie frakcji wyrzutowej o około 10%–15%. Najczęściej pomiar LVEF oznacza się za pomocą badania echokardiograficznego. Za wartość progową, przy której można rozpocząć leczenie antracyklinami uznaje się LVEF 55%. W sytuacji spadku LVEF poniżej 40% należy zaprzestać terapii trastuzumabem. Biopsję endomiokardialną rozważa się w sytuacji zaawansowanej niewydolności krążenia o niejasnej przyczynie i jednocześnie podejrzeniu, że mogła by ją spowodować terapia antracyklinami. Ze względu na inwazyjność badania nie jest to procedura powszechna.

Leczenie uszkodzenia mięśnia serca polekowego prowadzi się według zaakceptowanych powszechnie standardów. Nie jest znane leczenie swoiste. Nie mniej jednak ta grupa chorych wymaga starannej obserwacji stałej opieki medycznej.

Bibliografia

1. A. Ace: The cardiotoxicity of chemotherapy drugs. Seminars in Oncology, 1992, vol 19, Nr 5, s. 529-542.
2. Z. Miśkiewicz: Zmiany polekowe w sercu. W: P. Pruszczyk, T. Hryniewicz, J. Drożdż: Kardiologia z elementami angiologii 2009, s. 470-477.
3. S. Ferrari, E. Figus, R.Cagnano: The role of corrected QT interval in the cardiologic follow-up of young patients treated with adriamycin. JChemotherapy, 1996, 8(3) s. 233-6.

XXIII. Postępowanie cytoprotekcyjne w onkologii

Beata JAGIELSKA

Radioterapia

Niezależnie od techniki radioterapii, w objętości napromienianej zawsze znajdują tkanki prawidłowe, reagują ostrym i późnym odczynem popromiennym. W okolicy głowy i szyi są to obszary skóry, błony śluzowej, tkanki podskórnej, mięśnie, gruczoły ślinowe oraz kości.

Wczesny odczyn popromienny

Nasilenie uszkodzeń popromiennych w tkance związane jest ze stopniem redukcji populacji komórek macierzystych. W obrębie błony śluzowej dochodzi do uszkodzenia szybko proliferujących komórek macierzystych i przejściowych, co ogranicza kompensację naturalnego ubytku złuszcających się komórek zróżnicowanych. Objawy te ujawniają się, gdy na skutek uszkodzenia komórek pnia nie dochodzi do uzupełnienia uszkodzonych komórek czynnościowych. Mechanizm śmierci komórki spowodowanej promieniowaniem jonizującym lub powstałymi pod wpływem tego promieniowania wolnymi rodnikami, związany jest przede wszystkim z uszkodzeniem DNA, co skutkuje jej śmiercią w okresie pierwszego podziału. Do śmierci komórki może również dochodzić na drodze apoptozy, w okresie interfazy po napromienianiu. W badaniu mikroskopowym typowy obraz wczesnej reakcji popromiennej charakteryzuje się obecnością przekrwienia, zastoju w obrębie naczyń, poszerzenia naczyń oraz złuszczenia nabłonka. Niektóre ostre reakcje popromienne takie, jak rumień, prawdopodobnie związane są z innymi mechanizmami, niż śmierć komórek. Pod wpływem promieniowania jonizującego dochodzi do aktywacji cytokin pozapalnych i cytokin odpowiedzialnych za proces włóknienia oraz aktywacji układu krzepnięcia.

Rozległe uszkodzenia śródbłonnków rzadko są skutkiem działania samodzielnego czynnika zapaleniotwórczego. Zdecydowanie częściej są spowodowane wtórnie wysokim stężeniem

endogennych cytokin. Szczególnie istotne jest uszkadzające działanie silnie cytotoksycznego kompleksu białkowego – perforyny, wydzielanego przez aktywne komórki cytotoksyczne (NK). Perforyna jest zespołem białek podobnych w swej budowie i funkcji do białek dopełniacza. Ma zdolność wbudowywania się w strukturę błony komórkowej śródbłónka, a następnie polimeryzacji na powierzchni wytwarzając milipory zaburzające wymianę jonową, co w efekcie prowadzi do śmierci komórki. Jednocześnie dochodzi do masywnego uwalniania interleukiny-1, interferonu i czynnika martwicy guza. Skutkuje to gwałtownym wzrostem przepuszczalności śródbłónka i przesiękami do tkanek.

Późny odczyn popromienny

Późne efekty napromieniania występują przede wszystkim w tkankach charakteryzujących się powolną redystrybucją, takich jak tkanka łączna, tkanka gruczołowa, śródbłonek oraz mięśnie. Objawy kliniczne są przede wszystkim skutkiem uszkodzenia naczyń oraz tkanki łącznej. Klinicznym efektem są zwłóknienia i teleangiektazje o różnym nasileniu, a w skrajnych przypadkach nawet martwica. Teleangiektazja jest wynikiem zmniejszenia liczby komórek endotelium i uszkodzenia błony podstawnej naczyń włosowatych, co prowadzi do gromadzenia się licznych pętli kapilarnych. W obszarze napromienianym dochodzi do zmniejszenia liczby i gęstości drobnych naczyń. Całkowity przepływ naczyniowy w skórze jest zmniejszony. Wielu autorów podaje, że zmiany popromienne w tętnicy szyjnej mogą występować aż u 30% chorych napromienianych w tym obszarze. Uszkodzeniu ulegają również gruczoły wydzielnicze i łojowe skóry, co klinicznie może objawiać się suchym zapaleniem skóry. W obrębie zmienionych popromiennie skóry i śluzówek może dochodzić do nawracających infekcji. Rozległe zwłóknienia stwarzają niejednokrotnie trudności w prawidłowej lokalizacji granic nacieku nowotworowego w trakcie zabiegu operacyjnego i mogą być przyczyną wydłużenia czasu gojenia rany pooperacyjnej.

Innym powikłaniem jest dysfunkcja gruczołów ślinowych. Dochodzi do niej w wyniku uszkodzenia komórek nabłonka gruczołów ślinowych oraz zmniejszenia stymulacji wydzielania śliny w efekcie atrofii receptorów, znajdujących się przede wszystkim na grzbietowej powierzchni języka. Konsekwencją tych zaburzeń jest zniesienie naturalnej bariery ochronnej, jaką stanowi ślina i w efekcie rozwój próchnicy oraz nawracające infekcje w obrębie jamy ustnej. Wtórnie może dochodzić do martwicy popromiennej kości, szczególnie żuchwy, ze względu na jej gorsze ukrwienie, niż kości szczęki.

Wpływ na nasilenie odczynu, ma zastosowanie bardziej agresywnych metod napromieniania takich jak niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki lub kojarzenie z radioterapią z chemioterapią. Taka modyfikacja leczenia pozwala nie tylko na zwiększenie efektu terapeutycznego ale również, co jest istotne w przypadku ewentualnego leczenia chirurgicznego, na zmniejszenie nasilenia późnych skutków napromieniania [1,2,3,4,5].

Chemioterapia

Przebyte leczenie cytostatykami wiąże się z dysfunkcją wielu narządów, co w efekcie może niekorzystnie wpływać na przebieg leczenia Antymetabolity, a w mniejszym stopniu leki alkilujące, antracykliny i alkaloidy roślinne powodują zmiany zapalne błon śluzowych o różnym stopniu nasilenia. W początkowym stadium pojawia się przekrwienie śluzówek, które następnie może przejść w bolesne, rozległe owrzodzenia. Często dochodzi do rozwoju wtórnych zakażeń bakteryjnych i grzybiczych. Późnymi działaniami niepożądanymi stosowania chemioterapii mogą być nawracające zapalenia przyzębia, miazgi zębowej i dziąseł, a nawet martwica błon śluzowych z wtórnym uszkodzeniem gruczołów ślinowych, co może w konsekwencji skutkować upośledzoną zdolnością gojenia ran w okresie pooperacyjnym i nawracających infekcji, z tendencją do tworzenia się przetok.

Nabłonek przewodu pokarmowego jest również bardzo podatny na działanie cytostatyków. Rodzaj uszkodzenia jest uzależniony od rodzaju leku, jaki był zastosowany, a także od wieku chorego, stanu odżywienia, stężenia hormonów jelitowych, w tym zwłaszcza gastryny i cholecystokininy. Najczęściej uszkodzenie nabłonka powodowane jest stosowaniem antymetabolitów. Następstwem rozlanego uszkodzenia kosmków jelitowych może być ograniczenie powierzchni wchłaniania. Nawet niewielkie spłaszczenie kosmków skutkuje redukcją powierzchni wchłaniania do 25%. Następstwem tych zmian może być zespół złego wchłaniania, który w konsekwencji jest jednym z powodów niedożywienia. Efektem niedożywienia jest gorsze gojenie rany pooperacyjnej, nawracające infekcje, a nawet martwica płata [6,7].

W praktyce klinicznej prawie każdy cytostatyk może wywołać przemijającą dysfunkcję wątroby. Najczęściej przebiega ona w sposób bezobjawowy. Wyróżnia się dwa podstawowe mechanizmy reakcji polekowych. Pierwszy z nich to reakcja polekowa, do której dochodzi nieuchronnie po podaniu wysokiej dawki leku i określonym czasie działania. Drugi mechanizm to idiosynkrazja lub alergia na lek. Jest to reakcja, której potencjalne następstwa są nieprzewidywalne. W praktyce nie jest możliwe wyraźne rozgraniczenie pomiędzy mechanizmami powikłań. Bardzo ważnym czynnikiem jest genetycznie uwarunkowana osobnicza wrażliwość na dany lek, co ma wpływ na jego farmakokinetykę i toksyczność. Nie bez wpływu są wcześniejsze choroby i związane z tym uszkodzenia wątroby takie, jak zakażenia wirusowe, czy alkoholowe zapalenie wątroby.

Klinicznie polekowe uszkodzenia wątroby możemy podzielić na cholestatyczne, będące wynikiem zastoju żółci w kanalikach żółciowych, uszkodzenia i zwłóknienia siateczki endoplazmatycznej oraz cytotoksyczne, do których dochodzi w wyniku martwicy hepatocytów, wcześniej poprzedzonej odczynem zapalnym lub/i/ stłuszczeniem. Typ pierwszy reakcji może wywołać metotreksat i 6-merkaptopuryna oraz l-asparaginaza. Typ drugi może wystąpić w przypadku stosowania 5-fluorouracylu, dakarbazy, czy sterydów anabolicznych.

Z klinicznego punktu widzenia istotne są uszkodzenia wątroby wywołane przez metotreksat i sterydy anaboliczne, leki stosowane w leczeniu paliatywnym u chorych na nowotwory głowy i szyi. Upośledzenie wydolności wątroby może niekorzystnie wpływać na przebieg znieczulenia ogólnego, a nawet być przyczyną dyskwalifikacji z leczenia. Większość leków stosowanych do znieczulenia ogólnego wykazuje działanie hepatotoksyczne i może powodować nasilenie objawów niewydolności wątroby. Niewydolność wątroby sprzyja rozwojowi

infekcji i wystąpieniu zaburzeń krzepnięcia ze względu na zaburzoną funkcję detoksykacyjną oraz nieprawidłową syntezę czynników krzepnięcia [8,9]

Postępowanie terapeutyczne

Najważniejszym postępowaniem jest wdrożenie wczesnej profilaktyki ale na obecnym etapie wiedzy brak jest standardowego postępowania. Leczenie jest wdrażane zależnie od obrazu klinicznego głównie ukierunkowane na profilaktykę wtórnych zakażeń bakteryjnych i grzybiczych. Nadzieje ostatnich lat budziła amifostyna – prolek przekształcający się w aktywny metabolit (WR1065) pod wpływem błonowej fosfatazy alkalicznej (enzym charakterystyczny dla komórek zdrowych). Teoretycznie jego wybiórcza aktywność to komórki zdrowe w których dochodzi do: inaktywacji wolnych rodników, hamowania wiązań cisplatyny i DNA, redukcji stężenia wolnego tlenu w komórce oraz ułatwienia napraw DNA. W efekcie dochodzi do spadku toksyczności powodowanej cDDP przy leczeniu skojarzonym z RT co objawia się głównie zmniejszeniem kserostomii. Istotną wadą jest jednak wysoki koszt terapii a także występujące działania uboczne: nudności i wymioty, hipokalcemia, hipotonia [6].

Bibliografia

1. Denham J.W., Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic – a complex „wound“. *Radiother Oncol* 2002; 63: 129-145.
2. Stone H.B., Coleman N., Anscher M.S. et all. Wpływ radioterapii na zdrowe tkanki: konsekwencje i mechanizmy. *The Lancet Oncology* 2004; 1: 16-24.
3. Mazurkiewicz M., Peszyński J. Acute radiation reaction and its healing time after skin cancer radiotherapy in elderly patients. *Pol Merkuriusz lek.* 1998; 4: 1999-201.
4. Stone H.B., McBride W.H., Coleman C.N. Modifying normal tissue damage postirradiation. Report of a workshop sponsored by the Radiation Research Program, national cancer Institute, Bethesda, Maryland, September 6th 2000. *Radiat Res.* 2002; 157: 204-223.
5. Mendelsohn F.A., Divino C.M., Reis E.D. Wound care after radiation therapy. *Adv Skin Wound Care* 2002; 15: 216-224.
6. Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M. et all. Clinical guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy – induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 1(suppl): 2026-2046
7. Peterson D.E., Cariello A. mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Semin Oncol.* 2004; 31: 35-44.
8. Farrell G.C. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002; 22: 185-194.
9. Jaeschke H., Gores G.J., Cederbaum A.I. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002; 65: 166-76.

XXIV. Leczenie żywieniowe jako terapia wspomagająca w onkologii

Beata JAGIELSKA

Leczenie żywieniowe jest stosunkowo nową dziedziną onkologii, która stała się integralną składową zarówno leczenia onkologicznego o założeniu radykalnym jak i paliatywnym. Odgrywa ono również niezwykle ważną rolę w zapobieganiu nowotworom. Pierwsze wzmianki o roli niedożywienia chorych na nowotwory sięgają początków ubiegłego stulecia. Obecnie, chociaż zdecydowanie więcej wiemy na temat patogenezy niedożywienia u chorych na nowotwory, to nadal zaburzenia w odżywieniu tej grupy stanowią bardzo poważny problem kliniczny. Ocenia się, że u 75% chorych na nowotwory dochodzi do ubytku masy ciała. U 40% chorych z nowo rozpoznanym nowotworem, spadek ten wynosi powyżej 10% masy ciała. Najistotniejszy jest jednak fakt, że nadal u 30% chorych na nowotwory niedożywienie stanowi bezpośrednią przyczynę zgonu [1]. Zaburzenia odżywienia ze względu na ich przyczynę możemy podzielić na nie metaboliczne i metaboliczne. Podstawową przyczyną zaburzeń nie metabolicznych jest lokalizacja nacieku nowotworowego. Największy ubytek masy ciała stwierdza się u chorych na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego (raki przełyku, żołądka oraz trzustki) jak również u chorych na nowotwory głowy i szyi, szczególnie na raki gardła dolnego. W tych grupach chorych niedożywienie rozpoznawane jest u około 85% chorych.

Wpływ na rozwój zaburzeń odżywienia ma także leczenie onkologiczne: leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia. Niezależnie od techniki radioterapii, w objętości napromienianej zawsze znajdują się tkanki prawidłowe, reagujące ostrym i późnym odczynem popromiennym. W przypadku nowotworów głowy i szyi, a także przełyku są to obszary skóry, błony śluzowej, tkanki podskórnej oraz gruczoły ślinowe. Uszkodzenie nawet przejściowe tych struktur prowadzi nieuchronnie do rozwoju zaburzeń w odżywieniu. Według niektórych autorów w trakcie radioterapii u chorych na nowotwory głowy i szyi u 79% dochodzi do zaburzeń smaku, u 81% do suchości śluzówek, u 81% jadłowstrętu oraz u 59% zaburzeń przełykania. U około 32% do 57% chorych stwierdza się ubytek masy ciała powyżej 10%. Dane te

wskazują jak bardzo istotny jest to problem kliniczny. Należy także podkreślić, że stopień niedożywienia jest czynnikiem wpływającym na wystąpienie powikłań i długość przerwy w leczeniu, wydłuża czas hospitalizacji oraz warunkuje odpowiedź na radioterapię. Chemioterapia jest również ważną przyczyną nie metabolicznych zaburzeń w odżywianiu. W dużym uproszczeniu można przyjąć, że w efekcie stosowania cytostatyków dochodzi do uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, co skutkuje rozwojem zmian zapalnych. Towarzyszyć im może uporczywa biegunka i wtórnie zespoły złego wchłaniania. U wielu chorych dochodzi do wystąpienia nudności i wymiotów. Patogeneza tych zaburzeń do końca nie jest jasna. Prawdopodobną przyczyną jest bezpośrednie pobudzenie przez cytostatyki lub ich metabolity receptorów w okolicy komory IV i pnia mózgu. Do najważniejszych neurotransmiterów tych reakcji zalicza się serotoninę, dopaminę jak również norepinefrynę, apomorfine, histaminę, neurotensynę, angiotensynę II, gastrynę, wazopresynę oraz enkefalinę. Należy podkreślić, że nudności i wymioty mogą występować zarówno przed podaniem cytostatyków, jak i bezpośrednio po podaniu, bądź też z pewnym opóźnieniem (od 2 do 3-4 dni po zastosowaniu leku). Nierzadko w przypadku stosowania chemioterapii mogą występować zaburzenia smaku, które są jedną z przyczyn jadłowstrętu [2].

Leczenie chirurgiczne może także prowadzić do niedożywienia, jak i nasilać istniejące już wcześniej zaburzenia. Niewątpliwie grupą najbardziej predysponowaną do wystąpienia niedożywienia są chorzy na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego i nowotwory głowy i szyi. Obserwacje kliniczne wskazują, że w toku procesu diagnostyczno-leczniczego zaburzenia w odżywieniu mogą wystąpić u chorych z innymi lokalizacjami nowotworu. Z danych dostępnych w literaturze wynika, że stan odżywienia jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych u chorych na nowotwory głowy i szyi [3]. Wykazano również, że niedożywienie stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny zwiększający ryzyko zgonu związanego z leczeniem chirurgicznym u chorych na nowotwory głowy i szyi [4]. Do cytowanego badania włączono 64 chorych z zaawansowaniem nowotworu T2-T4 zakwalifikowanych do radykalnego leczenia chirurgicznego. Na podstawie przeprowadzonej analizy wielowariantowej modelu proporcjonalnego ryzyka wg Coxa wykazano, że oprócz uznanych parametrów takich jak zaawansowanie (cecha T i N) oraz marginesów chirurgicznych, ubytek przedoperacyjny masy ciała ma istotny wpływ na wystąpienie powikłań pooperacyjnych i przeżycie. Należy podkreślić, że na skutek leczenia chirurgicznego zaburzenia w odżywieniu mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy bądź też lat od zakończenia leczenia. Przykładem tego zjawiska są zaburzenia odżywienia obserwowane u chorych po całkowitym usunięciu żołądka. Najistotniejszym z nich jest tzw. dumping syndrom spowodowany zbyt szybkim przechodzeniem treści pokarmowej do jelita cienkiego, w efekcie powodujący uporczywe biegunki występujące zaraz po spożyciu posiłku.

W grupie metabolicznych zaburzeń w odżywieniu najistotniejszym czynnikiem jest anoreksja czyli jadłowstręt. Utratę apetytu stwierdza się u około 50% chorych, a w terminalnym okresie choroby nowotworowej może ona dotyczyć nawet 80% chorych. Patogeneza jadłowstrętu jest złożona. U jej podstaw leży zapewne oddziaływanie różnorodnych cytokin uwalnianych zarówno przez guz nowotworowy, jak i komórki organizmu w odpowiedzi na obecność guza. Występowanie anoreksji jest też związane z zaburzeniami mechanicznymi i czynnościowymi, które ujawniają się w przebiegu choroby nowotworowej (np. obecność

nacieku w obrębie przewodu pokarmowego). Nasilać ją może wcześniej wzmiankowane leczenie onkologiczne.

Liczne badania dowodzą, że u podstaw niedożywienia leży wydzielanie pozapalnych cytokin takich jak TNF alfa (czynnik martwicy guza alfa, tumor necrosis factor alfa), IL-1 (interleukina 1), IL-2 (interleukina 2), IL-6 (interleukina 6) oraz interferon alfa i interferon gamma.

Historycznie TNF alfa określano kachektyną czyli substancją odpowiedzialną za rozwój zespołu wyniszczenia w przebiegu wielu przewlekłych chorób, rozległych urazów oraz nowotworów. Boddźcem dla wytwarzania TNF alfa może być pojawienie się endotoksyn pochodzących z bakterii, wirusów czy pasożytów, jak również obecność czynnych biologicznie białek powstających w wyniku reakcji immunologicznych. Wiadomo, że TNF alfa produkowany jest przez makrofagi, limfocyty B i T, granulocyty, komórki Kupffera, komórki mikrogleju i astrocyty. Receptory dla TNF alfa znajdują się na licznych komórkach w obrębie odczynu zapalnego, jak również można je wyodrębnić na limfocytach, hepatocytach i komórkach śródbłonna. Mechanizm cytotoksycznego działania TNF alfa nie jest do końca jasny. W dużym uproszczeniu można przyjąć, że podstawowym mechanizmem jego działania jest aktywacja fosfolipazy A2 poprzez którą dochodzi do aktywacji kaskady kwasu arachidonowego i w efekcie utworzenia aktywnych rodników hydroksylowych. W efekcie dochodzi do uszkodzenia łańcucha oddechowego komórki (poprzez uszkodzenie mitochondrium), wzrostu stężenia jonów wapnia i destrukcji błony komórkowej. Należy jednak podkreślić, że większość objawów klinicznych spowodowana jest działaniem wtórnych mediatorów, a nie wpływem samego TNF alfa. Do najważniejszych z nich zaliczamy: objawy ogólne takie jak: gorączka i brak apetytu, objawy sercowo-naczyniowe, zaburzenia czynności tarczycy, objawy niewydolności nerek. Efektem działania TNF alfa jest również szereg zaburzeń metabolicznych takich: ujemny bilans azotowy, wzrost poziomu wolnych kwasów tłuszczowych oraz hiperlipidemia.

W patogenezie wyniszczenia odgrywa również rolę IL-1 wydzielana przez makrofagi limfocyty i granulocyty. Narządami efektorowymi jest śródbłonek naczyń, wątroba, komórki B trzustki oraz mózg. Wykazano na modelach zwierzęcych, że IL1 powoduje zmniejszone łąknienie oraz zaburza syntezę białek w wątrobie. W wyniku jej działania może dochodzić do degradacji białek mięśniowych oraz wzrostu glukozy w surowicy. Do cytokin odgrywających rolę w rozwoju zespołu wyniszczenia zaliczana jest także IL-6. Może być wytwarzana przez makrofagi, monocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna, jak również niektóre komórki nowotworowe. Interleukina 6 jest jednym z najsilniejszych stymulatorów białek ostrej fazy oraz ma działanie wybitnie prozapalne. Wzmoczone jej wytwarzanie stwierdza się w przebiegu wielu ostrych i przewlekłych zapaleń, jak również w przebiegu wielu nowotworów. Dane z literatury wskazują, że za rozwój zespołu wyniszczenia jest odpowiedzialne wiele czynników i powstanie jego nie można wiązać z działaniem pojedynczej cytokiny. Wielu autorów podkreśla, że wyniszczenie nowotworowe swym przebiegiem przypomina maszyną reakcję zapalną wywołaną takim bodźcem jak rozległy uraz, oparzenie czy infekcja. Reakcja zapalna uwarunkowana działaniem czynników komórkowych jak i humoralnych, jest cechą charakterystyczną dla organizmów wielokomórkowych, pojawiająca się w rozwoju filogenetycznych na dość wczesnym etapie. W onkologii proces ten często towarzyszy takim nowotworom jak nowotwory płuca czy nowotwory głowy i szyi [1,5].

Należy również podkreślić, że chorzy z wyniszczeniem nowotworowym mają zaburzone mechanizmy adaptacyjne, które uruchamiane są u zdrowych ludzi w warunkach głodzenia. W warunkach „fizjologicznego głodu” wątroba syntetyzuje glukozę w ilości około 1,6-3,0 mg/kg/min (średnio 2,1 mg/kg/min). U chorych na nowotwory, u których dochodzi do utraty wagi, synteza glukozy wynosi 2,3-3,3 mg/kg/min (średnio 2,96 mg/kg/min). Istotne jest, że znaczna część glukozy pochodzi z syntezy mleczanów w cyklu Coriego. Jest to proces wymagający znacznych nakładów energii i konsekwencją tego jest ujemny bilans energetyczny. U chorych na nowotwory straty te mogą sięgać nawet do 300 kcal/dobę. Zaburzenia w gospodarce tłuszczowej wynikają z zahamowania lipazy lipoproteinowej. Skutkuje to zwiększoną mobilizacją kwasów tłuszczowych i wzmożonym uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu [6]. Gospodarka białkowa u chorych na nowotwory z czynnym procesem wyniszczenia skierowana jest przede wszystkim na katabolizm.

Opisano wiele parametrów określających stopień niedożywienia, jednak w onkologii sposób oceny stopnia niedożywienia nie jest do końca jednoznacznie określony. Nadal podstawowym elementem pozostaje dokładne zebranie wywiadu od chorego. Pozwala ono na precyzyjne określenie ryzyka wystąpienia zaburzeń w odżywianiu bądź ocenę jego nasilenia w toku dalszego procesu diagnostyczno-leczniczego. Daje możliwość wyodrębnienia chorych szczególnie narażonych na rozwój niedożywienia. Bardzo ważnym elementem jest ocena spożytych dziennych racji pokarmowych i systematyczna obserwacja chorych. W badaniu przedmiotowym najistotniejszym parametrem jest ocena masy ciała oraz pomiar niezamierzonego ubytku masy ciała skorelowanego z czasem. Należy jednak podkreślić, że brany pod uwagę czynnik czasu może być zależny od fazy leczenia. Generalnie uznaje się, że istotnym parametrem jest ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. Dla chorych poddanych napromienianiu będą to jednak inne wskaźniki. Obserwacje kliniczne wskazują, że istotny jest już ubytek masy ciała powyżej 5% w ciągu tygodnia w czasie trwania leczenia. Liczne badania wykazały, że ubytek masy ciała jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych korelujących z czasem przeżycia chorych i odpowiedzią na leczenie. Innym istotnym parametrem jest ocena stopnia sprawności chorego. Parametr ten w praktyce określany jest według skali WHO lub skali Karnowskiego. Należy podkreślić, że pacjenci w złym stopniu sprawności są zazwyczaj dyskwalifikowani z leczenia radykalnego ze względu na wysokie ryzyko rozwoju powikłań. Określenia stopnia sprawności pozwala na wyodrębnienie grupy chorych szczególnie predysponowanych do rozwoju niedożywienia. Jest to jednocześnie jeden z podstawowych czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie, jak również istotny element kwalifikujący chorego do leczenia onkologicznego.

Spśród parametrów biochemicznych wydaje się, że najistotniejszą rolę w codziennej praktyce klinicznej ma określenie poziomu albumin w surowicy. Należy jednak pamiętać, że mają one stosunkowo długi okres półtrwania, co u chorych z istniejącą już hipoalbuminemią może mieć istotne znaczenie. Wykazano że obniżenie poziomu albumin do 2,5 g/dl (za wartości prawidłowe przyjęto poziom 3,5 g/dl) powoduje wzrost śmiertelności do 33%, natomiast spadek do 1,8 g/dl skutkuje wzrostem śmiertelności do 65%. Wielu autorów sugeruje, że u chorych dużym ryzykiem rozwoju zaburzeń w odżywieniu poziom albumin powinien być monitorowany co 3-4 dni. Z danych dostępnych w literaturze wynika, że wystąpienie

hipoalbuminemii w przebiegu niedożywienia skutkuje aż 4-krotnym wzrostem śmiertelności i chorzy ci są zagrożeni 2,5-krotnym wzrostem powikłań infekcyjnych.

Wśród wskaźników immunologicznych wymieniane jest często określenie całkowitej liczby limfocytów we krwi obwodowej. W przypadku nowotworów z obecnością komponenty zapalnej (nowotwory głowy i szyi, nowotwory płuc) parametr ten może być zawodny ze względu na nieprawidłowy rozmaz krwi wynikający ze wzrostu liczby granulocytów obojętno-chłonnych. Neutropenia występująca w trakcie leczenia cytostatykami także nie pozwala na posługiwanie się tym parametrem w ocenie stopnia niedożywienia [7].

Najważniejszym elementem zapobiegającym rozwojowi niedożywienia i związanym z nim powikłań, jest wczesne rozpoznanie zaburzeń w odżywianiu, wyodrębnienie grup ryzyka chorych narażonych na rozwój niedożywienia oraz prawidłowe żywienie chorych uwzględniające aktualne zapotrzebowanie energetyczno-białkowe. Najbardziej preferowaną drogą odżywiania powinna być droga dojelitowa. Ten sposób prowadzenia leczenia żywieniowego pozwala zapobiec atrofii kosmków jelitowych i wtórnie rozwojowi zespołu translokacji, czyli przenikania bakterii przez ścianę jelita do jamy otrzewnej i naczyń chłonnych. Sposób prowadzenia żywienia dojelitowego jest uzależniony od danej sytuacji klinicznej. W przypadku braku możliwości odżywiania doustnego należy rozważać prowadzenie żywienia przy pomocy sondy odżywczej, jejunostomii, gastrostomii (chirurgicznej lub z wykorzystaniem przezskórnej endoskopowej gastrostomii). W niektórych sytuacjach klinicznych należy rozważyć wdrożenie leczenia żywieniowego pozajelitowego. Jest ono wskazane u chorych, u których nie jest możliwe prowadzenie żywienia dojelitowego ze względu na rodzaj zastosowanego leczenia (np. rozległy zabieg chirurgiczny) lub z powodu wystąpienia powikłań po leczeniu (masywne odczyny popromienne powikłane zakażeniem z krwi). Kwalifikacja chorych do leczenia pozajelitowego powinna być bardzo wyważona. Należy pamiętać, że może wiązać się z nim wzrost ryzyka powikłań zapalnych. Wpływ żywienia pozajelitowego na promocję nowotworu jest nadal dyskutowany. Chorzy na nowotwory najczęściej wymagają diety normokalorycznej czyli zapewnienia podaży od 1800 kcal do 2300 kcal/dobę. Dbowe zapotrzebowanie na energię powinno być realizowane przede wszystkim przy wykorzystaniu glukozy i tłuszczów, co umożliwi prawidłowe wykorzystanie białek egzo- i endogennych celem uzyskaniem efektu anabolicznego. Hiperalimentacja może być rozważana tylko w wybranych sytuacjach klinicznych, gdzie mamy do czynienia z bardzo nasilonym katabolizmem (np. zakażony odczyn popromienny z neutropenią, gdzie zapotrzebowanie może wzrosnąć do 50%). Nawet wtedy należy dokładnie przeanalizować sytuację kliniczną tak, aby nadmierna podaż nie spowodowała rozwoju powikłań, konsekwencją których mogą być uszkodzenia wielonarządowe [7,8,9].

W ostatnich latach jesteśmy świadkami znacznego postępu, jaki dokonał się w medycynie, w tym również w onkologii. Nadal jednak zaburzenia w odżywieniu chorych na nowotwory przede wszystkim leczonych radykalnie, stanowią bardzo poważny problem kliniczny. Wprowadzenie nowych metod leczenia: radiochemioterapii czy agresywnych technik chirurgicznych wymaga aby ocena stanu odżywienia chorych i wdrażanie leczenia żywieniowego stało się nieodłącznym elementem praktyki lekarskiej.

Bibliografia

1. Rucińska M., Wojtukiewicz M.Z. Zespół wyniszczenia nowotworowego. Nowotwory 1999; 49: 53-62.
2. Heber D, Blackburn GL, Vay Liang W.Go: The principles of nutritional oncology. W: Nutritional Oncology. Heber D, Blackburn GL, Vay Liang W.Go (red). Academic Press, London 1997.
3. Brookes G.B. Nutritional status – a prognostic indicator in head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1985; 93: 69-74.
4. Van Bokhorst-de van der Schueren, Van Leeuwen P.A., Kuik D.J. The impact of nutritional status on prognoses of patient with advanced head and neck cancer. Cancer 1999; 86: 519-527.
5. Szczylik S, Wcisło G: Czynniki martwicy nowotworów. W: Cytokiny. Zastosowanie kliniczne. Jędrzejczak WW, Podolak-Dawidziak M (red). Volumed, Wrocław 1997; 187-198.
6. Tashiro T, Yamamori H, Takagi K: Wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3 vs n-6 w chorobach krytycznych. Nutrition 1998; 14: 551-553.
7. Szawłowski A: Zaburzenia odżywiania i zasady sztucznego żywienia u chorych na nowotwory. W: Onkologia kliniczna. Krzakowski M (red). Borgis Wydawnictwo Medyczne Warszawa 2001; 435-453.
8. Bristian BR: Prevalence of malnutrition in general medical patients. Arch. Inter. Med 1977; 235:1567.
9. Lopez M.J., Robinson P, Madden T. Nutritional support and prognosis in patients with head and neck cancer. J Surg Oncol 1994; 55: 33-36.

XXV. Wyneczynienia cytostatyków

Maryna RUBACH

Wstęp

Do jednych z częstszych objawów niepożądanych chemioterapii należą odczyny miejscowe związane z wyneczynieniem cytostatyków. Do wyneczynień dochodzi, według różnych autorów od 0,1% do 6,0% wszystkich dożylnych iniekcji w chorobach nowotworowych. Według danych angielskich do wyneczynień może dojść nawet w 8% wstrzyknięć cytostatyków, ale wywołują one tylko od 0,01 do 1% poważnych komplikacji. Nasilenie reakcji po wyneczynieniu może mieć różny stopień – od niewielkiego zaczerwienienia, obrzęku i bólu do ciężkiego, nieodwracalnego owrzodzenia, które wymaga leczenia chirurgicznego.

Definicja wyneczynienia:

Wyneczynienie jest to przypadkowe, niezamierzone przedostanie się leku poza naczynie żyłne do tkanek otaczających lub bezpośrednie nacieczenie tkanek poprzez błędne podanie leku, które może prowadzić do miejscowych stanów zapalnych, owrzodzeń a nawet do martwicy.

Podział cytostatyków

Charakter miejscowych uszkodzeń, jakie powodują chemioterapeutyki może być różny w zależności od wyneczynionego leku. Z tego względu leki te dzielimy na silnie uszkadzające, drażniące i nieuszkadzające (tabele 25.1 i 25.2). Leki silnie uszkadzające możemy podzielić na dwie podgrupy, o wysokim potencjale niszczącym i o niskim potencjale niszczącym. Leki należące do tej grupy mogą powodować pęcherze i głębokie uszkodzenia tkanek otaczających naczynie z martwicą włącznie. Objawy powyższe mogą wystąpić natychmiast po wyneczynieniu lub w kilka dni albo nawet tygodni po zdarzeniu. Leki te czasami powodują odległe skutki, które mogą zakończyć się kalectwem wskutek uszkodzenia mięśni, ścięgien, naczyń, nerwów itd. Leki drażniące wprawdzie powodują ból lub nawet zaczerwienienie i objawy nacieczenia, jednak nie prowadzi to do trwałych uszkodzeń tkanek i nieodwracalnych skutków. Leki nieuszkadzające rzadko powodują dłużej utrzymujące się reakcje miejscowe, jeśli przedostaną się do tkanek otaczających naczynie.

Tabela 25.1

Cytostatyki	
<i>Silnie uszkadzające</i>	
Wysoki potencjał niszczący	Niski potencjał niszczący
Amsakryna	Cisplatyna (w mniejszych stężeniach < 0,5mg/ml)
Cisplatyna (> 0,5 mg/ml)	Dakarbazyna
Daktynomycyna	Docetaksel
Daunorubicyna	Etopozyd w wysokim stężeniu
Doksorubicyna	5-Fluorouracyl (w dużych stężeniach)
Epirubicyna	Liposomalna doksorubicyna
Idarubicyna	Mitoksantron
Mitomycyna C	Oksaliplatyna
Nitrogranulogen	Paklitaksel
Winblastyna	
Winkrystyna	
Winorelbina	
Windezyna	

Tabela 25.2

Cytostatyki i inne leki stosowane w onkologii	
<i>Drażniące</i>	<i>Niedrażniące</i>
Bleomycyna	Alemtuzumab
Cyklofosfamid	Amifostyna
Gemcytabina	Asparaginaza
Fluorouracyl w małych stężeniach	Bewacizumab
Ifosfamid	Buserelina
Irinotekan	Cetuksymab
Karboplatyna	Cytarabina
Karmustyna	Fludarabina
Melfalan	Folinian wapnia
Streptozotocyna	Interferony
Topotekan	Kladrybina
Tenipozyd	Merkaptopuryna
	Metotreksat
	Oktreotyd
	Pamidronian
	Pemetreksed
	Raltitreksed
	Rituksymab
	Tiotepa
	Trastuzumab

Mechanizm uszkodzenia tkanek przez cytostatyki

Mechanizm uszkodzeń tkanek przez cytostatyki jest różny w zależności przede wszystkim od wyznaczynionego leku. Natomiast stopień uszkodzeń miejscowych zależy również od stężenia tego

leku i od wynaczynionej objętości. Najlepiej poznano mechanizmy uszkodzenia tkanek spowodowanych przez leki z grupy antracyklin oraz alkaloidów *Vinca*. Antracykliny po przedostaniu się do otoczenia są absorbowane przez komórki, w których wiążą się z DNA i powodują ich bezpośrednie zniszczenie. Następnie leki te są z nich uwalniane (*endocytolysis*), przedostają się do sąsiednich komórek, które też uszkadzają, a które w konsekwencji również giną. Proces ten przypomina reakcję łańcuchową i może trwać długo oraz powodować bardzo rozległe i głębokie owrzodzenia. Cząsteczki leku z grupy antracyklin mogą być obecne w tkankach otaczających wynaczynienie przez kilka tygodni, a nawet kilka miesięcy po wynaczynieniu. Należy odróżnić wynaczynienie od miejscowej nadwrażliwości na doksorubicynę, którą obserwujemy u 3% dorosłych i u 21% dzieci. Nadwrażliwość miejscowa objawia się najczęściej rumieniową pręgą wzdłuż żyły z pokrzywką lub bez. Objawy powyższe ustępują po około 30 minutach niezależnie od leczenia. Leki, które nie wiążą się z DNA jak np. alkaloidy *Vinca*, czy pochodne podofilotoksyny charakteryzują się innym mechanizmem miejscowego uszkodzenia tkanek. W tym przypadku same leki ulegają metabolizmowi, a za uszkodzenie tkanek odpowiadają głównie lipofilne substancje, w których te leki są rozpuszczone. Tego rodzaju wynaczynienia łatwiej jest zneutralizować.

Zapobieganie wynaczynieniem

Jeśli przestrzega się zasad prawidłowego podawania dożylnego cytostatyków, objawy związane z wynaczynieniami można znacznie ograniczyć, dlatego zapobieganie jest bardzo ważnym elementem w tego rodzaju postępowaniu terapeutycznym. Oto kilkanaście reguł, które należy przestrzegać jeśli stosuje się leki cytostatyczne:

1. W każdym oddziale chemioterapii powinny być umieszczone w widocznym miejscu wytyczne dotyczące obchodzenia się z lekami cytostatycznymi, zalecenia postępowania w razie ich wynaczynienia oraz odpowiedni zestaw ratunkowy.
2. Powinien w takim oddziale być przygotowany specjalny formularz do sporządzania raportów dla władz i administracji szpitala.
3. Personel podający leki cytostatyczne powinien być wysoko wyspecjalizowany i regularnie szkolony w zakresie działań niepożądanych cytostatyków, w tym również wynikających z wynaczynień tych leków.
4. Przed wlewem lub iniekcją należy wybrać właściwe naczynie krwionośne i unikać podawania leków do naczyń położonych na grzbietowej części dłoni i w okolicy stawów, ponieważ powstałe w tym miejscu wynaczynienia mogą prowadzić do ruchowych ograniczeń i kalectw.
5. Należy unikać podawania leków do naczyń, w których w ciągu ostatnich 48 godzin wykonnane było wkłucie powyżej planowanego.
6. Jeśli to możliwe należy podawać leki silnie uszkadzające przez wkłucia centralne, a w przypadku wlewów ciągłych tych leków powinno to być obowiązkowe.
7. Leków cytostatycznych nie powinno się podawać przez zwykłe igły i igły zwane motylkami (nawet jeśli leki podaje się w bolusie, zawsze należy stosować kaniule dożylnie).
8. Należy starać się nie podawać cytostatyków do naczyń drobnych, łamliwych oraz na kończynach z upośledzonym krążeniem (np. po stronie wykonanej limfadenektomii), obrzękiem i z neurologicznymi porażeniami.
9. Powinno się unikać naczyń żylnych, które sąsiadują ze ścięgnami, nerwami, tętnicami oraz miejsc o wysokim ciśnieniu żylnym.

10. Należy kaniulę lub inną igłę tak umocować żeby była zachowana dobra widoczność.
11. Nigdy nie wolno sprawdzać wkłucia przepłukując cytostatykiem!
12. Leki silnie uszkadzające i drażniące należy podawać w pierwszej kolejności.
13. Leków powyższych nie należy podawać w większym stężeniu niż zaleca producent.
14. W czasie podawania leku należy prowadzić ścisłą obserwację okolicy wkłucia. Należy pytać chorego, czy nie odczuwa żadnych dolegliwości takich jak np. ból, pieczenie, obrzęk, zmianę zabarwienia itd., a w przypadku ich wystąpienia natychmiast zakończyć podawanie leku poprzez zatrzymanie kroplówki, następnie zaaspirować jak najwięcej podanego leku, zostawić kaniulę na swoim miejscu i wezwać lekarza.
15. Często należy sprawdzać czy cofa się krew.
16. Należy przepłukiwać naczynia objętością ok. 10 ml 0,9% NaCl lub 5% glukozy przed podaniem leku, w trakcie podawania „z ręki” co 2-3 min. oraz zawsze po zakończeniu chemioterapii.
17. Szczególnie ostrożnie należy podawać cytostatyki osobom starszym, z „kruchymi” naczyniami i dzieciom.
18. Jeśli dojdzie do wynaczynienia, zdarzenie to oraz jego leczenie należy zanotować w historii choroby chorego.

Objawy wynaczynienia

Mimo stosowania powyższych zaleceń, niestety dochodzi do wynaczynień. Na ogół wynaczyniony, silnie uszkadzający lek powoduje podskórny naciek, któremu najczęściej towarzyszy natychmiastowy i intensywny ból. Obrzęk i bolesne zaczerwienienie rozwija się zwykle w ciągu kilku godzin, a nacieczenie tkanek i pęcherze w ciągu kilku dni. Martwica i głębokie owrzodzenie rozwijają się w ciągu 7 – 28 dni. Do rozwoju martwicy dochodzi w około 25% przypadków wszystkich wynaczynień leków silnie uszkadzających. Samoistne gojenie się takich owrzodzeń właściwie nigdy nie występuje. Głęboka martwica najczęściej obejmuje okostną, pochewki ścięgna i ścięgna. Dlatego martwicom towarzyszy bardzo silny ból, który wymaga leczenia silnymi środkami przeciwbólowymi z narkotykami włącznie. Natomiast powstałe owrzodzenia często muszą być zaopatrzone chirurgicznie. Leki drażniące najczęściej powodują objawy typu miejscowej reakcji zapalnej, a więc świąd, obrzęk, ból, pieczenie, zaczerwienienie, dyskomfort, a czasami miejscowe objawy zapalenia żyły. Jednak te objawy same ustępują i nie pozostawiają odległych skutków. Dlatego poza leczeniem objawowym, tego rodzaju wynaczynienia, innego postępowania nie wymagają. Podobnie objawowo postępujemy jeśli dojdzie do wynaczynienia leku niedrażniącego.

Postępowanie w przypadku wynaczynienia

Jeśli dojdzie do wynaczynienia cytostatyku należy w pierwszej kolejności przerwać podawanie kroplówki lub podawanie leku „z ręki”. Przed usunięciem igły z naczynia trzeba podjąć próbę aspiracji pozostałego w naczyniu płynu. Następnie, jeśli istnieje lek, który jest *antidotum* użytego cytostatyku, należy podać go tą samą drogą w celu najskuteczniejszej neutralizacji. Wykonując tę czynność nie należy podawać leku pod wysokim ciśnieniem, żeby nie rozprzestrzeniać wynaczynionego cytostatyku. Dodatkowo lekiem tym ostrzykujemy tkanki otaczające wynaczynienie. Po podaniu *antidotum* igłę lub kaniulę wyjmujemy. Następnie u wszystkich chorych musimy stosować okłady, a kończyny, w których doszło do wynaczynie-

nia powinny pozostawać w pozycji uniesionej przynajmniej przez pierwsze 2 doby po wynaczynieniu. Następnie zaleca się stopniowe uruchamianie kończyn i fizykoterapię.

Powyżej przedstawiony schemat jest szeroko stosowany i powszechnie akceptowany. Najczęściej w przypadku wynaczynień spowodowanych alkaloidami *vinca*, pochodnymi podofilitoksyny oraz paklitaksellem stosuje się hialuronidazę. Hialuronidaza jest enzymem, który powoduje degradację kwasu hialuronowego, zwiększa przepuszczalność tkanek i przyspiesza absorpcję wynaczynionej substancji. Należy 150 jednostek hialuronidazy rozpuścić w 3 ml 0,9% NaCl i podać bezpośrednio do naczynia, następnie niewielkimi objętościami (0,1–0,2 ml) tego leku ostrzykiwać okolicę wynaczynienia. Maksymalna dawka użytej hialuronidazy wynosi 900 – 1500 jednostek. Zaleca się zastosowanie hialuronidazy w przypadku, gdy więcej niż 50% planowanej dawki leku uległo wynaczynieniu.

Wszyscy autorzy opracowań są zgodni co do potrzeby wykonywania ciepłych okładów w celu przyspieszenia przepływu i absorpcji leku w przypadku wynaczynień spowodowanych alkaloidami *vinca* i pochodnymi podofilitoksyny, natomiast w przypadku paklitakselu na ogół zalecają okłady zimne. Najczęściej okłady ciepłe stosujemy przez 15-20 minut 4 razy na dobę przez pierwsze 24-48 godzin lub przez 30-60 minut bezpośrednio po wynaczynieniu, następnie naprzemiennie co 15 minut przynajmniej przez 24 godziny. Istnieją również instrukcje, które zalecają stosowanie takich okładów tylko przez pierwsze 4 godziny.

Nie ma także pełnej zgody wśród ekspertów jeśli chodzi o metody przeciwdziałania najgroźniejszym wynaczynieniom jakie mogą powodować leki z grupy antracyklin. Wielu autorów i instrukcje z dwóch szpitali onkologicznych (Washington University Hospital w Seattle oraz Royal Marsden w Londynie) nie zalecają stosowania żadnych leków, gdy wynaczynią się antracykliny z wyjątkiem miejscowo kortykosteroidów, które są stosowane w Royal Marsden. Jednak istnieją prace, które mówią o braku skuteczności lub nawet szkodliwości kortykosteroidów w takiej sytuacji. Natomiast Oncology Nursing Society w Stanach Zjednoczonych oraz National Institute for Cancer Research w Genewie zalecają smarowanie lub stosowanie okładów w miejscach, w których doszło do wynaczynienia antracyklin 50-99% dimetylosulfotlenkiem (DMSO) w ilości 1,5 ml. Dimetylosulfotlenek (DMSO) jest rozpuszczalnikiem, który ma zdolność usuwania wolnych rodników i może spowodować przyspieszenie ewakuacji leku z okolicy, w której doszło do wynaczynienia. Po nałożeniu leku na skórę w miejscu wynaczynienia (jeśli płyn to np. 4 krople na 10 cm² powierzchni skóry), czekamy aż lek wyschnie i dopiero potem kładziemy zimny okład. Smarowanie DMSO wykonujemy co 6-8 godzin przez co najmniej 7-14 dni. DMSO stosowane jest również przez wyżej wymienionych autorów gdy dojdzie do wynaczynienia podczas podawania mitomycyny C, mitoksantronu, docetakselu oraz cisplatyny. Jednak pierwsze doniesienia o pełnej skuteczności DMSO nie zostały potwierdzone przez co najmniej 3 następne badania, a nawet jedno z nich wykazało, że DMSO podany śródskórnie sam wywołał martwicę, natomiast stosowany powierzchownie wydłużył czas gojenia. Działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem DMSO może być miernie nasilone miejscowe pieczenie oraz charakterystyczna dla DMSO nieprzyjemna woń z ust. W Polsce jest obecnie dostępny (aktualnie jedynie na import docelowy) żel Dolbene, który składa się z DMSO, heparyny i dekspantenolu. Własne doświadczenia związane ze stosowaniem tego żelu w Centrum Onkologii wskazują na jego skuteczność miejscową, jeśli się go zastosuje natychmiast po zdarzeniu i jeśli wynaczynienie nie jest bardzo rozległe. Obecnie jest wiele doniesień w piśmiennictwie jak również aktualne wytyczne

ESMO (European Society for Medical Oncology) zalecające stosowanie deksrazoksanu u chorych, u których doszło do wynaczynienia antracyklin. Deksrazoksan, który jest katalitycznym inhibitorem topoizomerazy II, wiąże żelazo, wypierając go z kompleksów antracyklina-żelazo, przez co zapobiega tworzeniu się wolnych rodników tlenowych. Lek ten należy podać dożylnie, nie później niż 6 godzin po wynaczynieniu, w dawce 1000 mg/m² przez dwie pierwsze doby i 500 mg/m² w dobie trzeciej. Wśród innych danych z piśmiennictwa należy wymienić próby stosowania w wynaczynieniach antracyklin czynników wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów oraz terapię tlenem hiperbarycznym. Jednak metody te należy jeszcze zaliczyć do eksperymentalnych.

W przypadku, gdy dojdzie do wynaczynienia spowodowanego przez antracykliny lub inne leki, z wyjątkiem alkaloidów *Vinci*, podofilatoksyn (okłady ciepłe) oraz oksaliplatyny (ani ciepłe ani zimne okłady) zawsze stosujemy okłady zimne lub nawet z lodu (okłady ciepłe są wręcz szkodliwe). Jednak metody ich wykonywania są w różny sposób proponowane. Jedni stosują zimne kompresy przez 15-20 minut 4 razy na dobę przez 24-48 godzin, inni przez 30-60 minut, następnie naprzemiennie co 15 minut przez 24 godziny. Inni zalecają stosowanie takich okładów nieprzerwanie tak długo, jak to może pacjent wytrzymać (skuteczność rośnie proporcjonalnie do obecności zimnego okładu) przez co najmniej dobę po wynaczynieniu. Okłady zimne powodują zwężenie naczyń, które doprowadza do zlokalizowania wynaczynienia, a przez to do zwiększenia w danym miejscu rozkładu toksycznych metabolitów i ograniczenie skutków. Dodatkowo zimny okład może zmniejszyć miejscowy stan zapalny i ból.

W przypadku wynaczynień spowodowanych przez nitrogranulogen i cisplatinę w bardzo dużym stężeniu, amerykańskie Oncology Nursing Society proponuje zastosować tiosiarczek sodu w celu zneutralizowania niepożądanego działania miejscowego tych leków. Tiosiarczek sodu stanowi konkurencyjny cel w procesie alkilacji i dlatego teoretycznie jego zastosowanie wydaje się być uzasadnione. Lek podaje się w dawce 2 ml na każdy miligram wynaczynionego cytostatyku.

W przypadku wynaczynienia toksoidów, które również należą do grupy leków uszkadzających, postępowanie jest różne w zależności od wynaczynionego leku. Jeśli dojdzie do wynaczynienia paklitakselu zaleca się stosowanie miejscowe hialuronidazy oraz zimny okład, natomiast jeśli wynaczyni się docetaksel, podskórnie ostrykuje się okolicę wynaczynienia 0,9% NaCl, stosuje się maści z DMSO, kortykosterydami, niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi oraz zimne okłady.

Jeśli mimo stosowania powyższych zabiegów objawy miejscowe nie ustępują, a przede wszystkim nadal towarzyszy im silny ból należy chorego skonsultować z chirurgiem, ponieważ może być potrzebne chirurgiczne zaopatrzenie zmiany z przeszczepem skóry włącznie. Jak wspomniano wyżej owrzodzenie po wynaczynieniu antracyklin powstaje nawet po niewielkim przecieku, powiększa się skrycie (pod strupem), zwykle jest głębsze niż można sądzić po wyglądzie i nie ma tendencji do samoistnego gojenia się. Dlatego interwencja chirurgiczna u takich chorych ma znaczenie zasadnicze. Leczenie chirurgiczne można stosować natychmiast po wynaczynieniu lub w trybie odroczonym. Jeśli bardzo silny ból i nacieczenie występuje od samego początku wynaczynienia, wówczas jest zalecane chirurgiczne wycięcie nacieczonej okolicy (wskazana ocena rozległości wynaczynienia pod mikroskopem fluorescencyjnym) w okresie od 1 do 7 doby po zdarzeniu. Jednak najczęściej stosuje się postępowanie zachowawcze, ponieważ jedynie w ok. 25% wynaczynień leków uszkadzających obserwuje się objawy niegojącego się owrzodzenia i martwicy.

Natomiast w przypadku utrzymujących się dłużej takich zmian jak obrzęk, rumień, rozległe nacieczenie z owrzodzeniem lub bez oraz towarzyszący ból, należy zastosować zabieg chirurgiczny, który zwykle powinien być wykonany po ok. 2-3 tygodniach od zdarzenia.

Tabela 25.3.

Zalecenia w przypadku wynaczynienia leków z grupy uszkadzających		
Leki	Antidota	Postępowanie
Amzakryna	Nie istnieje	
Antracykliny: (Daunorubicyna, Doksorubicyna, Epirubicyna, Idarubicyna)	DMSO Deksrazoksan	Zastosuj bezpośrednio po zdarzeniu i kontynuuj co 8 godzin przez 7-14 dni 1000 mg/m ² do 6 godz. po zdarzeniu przez 2 doby – w 3-ej – 500 mg/m ² Okład zimny lub z lodu
Cisplatyna	ew. DMSO	j.w.
Daktynomycyna	Nie istnieje	
Karmustyna	Nie istnieje	
Melfalan	Nie istnieje	
Mitomycyna C	DMSO	Zastosuj bezpośrednio po zdarzeniu i kontynuuj co 8 godzin przez 7 – 14 dni
Mitoksantron	DMSO	j.w.
Nitrogranulogen ew. Cisplatyna	Tiosiarcecz sodu	2 ml roztworu sporządzonego z 4 ml tiosiarczku i 6 ml wody do iniekcji lub 2 ml tiosiarczku na każdy 1 mg leku
Streptozotocyna	Nie istnieje	
Taksany: Docetaksel Paklitaksel	DMSO Hialuronidaza	Co 8 godzin przez 7 dni 150-1500 IE s.c. Zimny okład
Vinca alkaloidy: Winblastyna, Winkrystyna, Winorelbina i Windezyna	Hialuronidaza	150-1500 IE s.c. Ciepły okład

Wnioski

Postępowanie terapeutyczne w wynaczynieniach cytostatyków nadal budzi wiele emocji i kontrowersji. Najważniejsze to przede wszystkim zapobieganie tym zdarzeniom. W przypadku wynaczynień spowodowanych lekami z grupy alkaloidów *vinca* należy stosować hialuronidazę i ciepłe okłady. W przypadku paklitakselu też hialuronidazę, ale okład zimny. Natomiast w przypadku innych cytostatyków z wyjątkiem oksaliplatyny należy stosować przede wszystkim zimne lub okłady z lodu. Gdy dojdzie do wynaczynienia antracyklin zaleca się stosować okłady i maści z DMSO oraz deksrazoksan dożylnie. Maści lub inne formy DMSO zaleca się stosować również gdy wynaczyni się mitomycyna C, mitoksantron, docetaksel oraz cisplatyna. Oczywiście we wszystkich sytuacjach należy unieruchamiać i układać wyżej kończyny przez co najmniej 2 doby. Również zawsze należy leczyć chirurgicznie, gdy objawy nie ustępują i towarzyszy im silny ból!

Bibliografia

1. Dutcher J.P., Wiernik P.: Nagłe przypadki w hematologii i onkologii. PZWL 1993.
2. Cosciato D.A., Lowitz B.B.: Extravasation of antitumor agent w Manual of Clinical Oncology 1995:479 – 480.
3. Berkery R., Cleri L.B., Skarin A.T.: Preparation, administration, and disposal of chemotherapeutic agents w Oncology pocket guide to chemotherapy 1997: 23 – 44.
4. Schneider S.M., Distelhorst C. W.: Chemotherapy-Induced Emergencies, Sem. in Oncology 1989, 16, 6:572-578.
5. Albanel J., Baselga J.: Systemic Therapy Emergencies Sem. Oncol. 2000, 27, 3: 347-361.
6. Rudolph R., Larson D.L.: Etiology and treatment of chemotherapeutic agent extravasation injuries: a review JCO 1987, 5: 1116-1126.
7. Lokich J.J., Moore C.: Drug extravasation in cancer chemotherapy, Ann. of Internal Medicine 1986, 104,1: 124- 128.
8. Bertelli G. i inni: Topical Dimethylsulfoxide for prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicany cytotoxic drugs: a prospective clinical study, JCO 1995,13,11: 2851-2855.
9. Dorr R.T., Alberto D.S.: Failure of DMSO and vitamin E to prevent doxorubicin skin ulceration in mouse. Cancer Treatm. Rep. 1983, 67: 499-501.
10. VanSloten Harwood K.: Treatment of anthracycline extravasation – recomendations for practice JCO 1987, 5: 1705 -1709.
11. Dorr RT Antidotes to vesicant chemotherapy extravasation Blood Rev 1990,4,1:41-60.
12. Lubejko B.G., Sartorius S.E.: Nursing considerations in Paclitaxel (Taxol) administration, Sem.On-col. 1993, 20,4,Suppl.3: 26-30.
13. How Chr. Brown J. Extravasation of cytotoxic chemotherapy from peripheral veins. Europ. J Oncol. Nursing 2,1, (51-58).
14. Langer S.W. i inni: Dextrazoxane in anthracycline extravasation JCO. 2000, 18, 16:3064.
15. Cicchetti S. Jemec B. Gault D.T. Two case reports of vinorelbine extravasation: management and review of the literature. Tumori 2000 86: 289-292.
16. Langer S.W. Sehested M. Jensen P.B. Dextrazoxane is a potent and specific inhibitor of anthracycline induced subcutaneous lesions in mice. Ann. Oncol. 2001, 12, 3:405-410.
17. Mader I, Furst-Weger P.R. Mader R.M. Seminitz E.L. Terkola R. Wassertheurer\ S.M. Extravasation of cytotoxic agents. Compendium for prevention and management. Springer-Verlag Wien 2003.
18. Schrijvers D.L. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. Ann. Oncol. 2003 14 Supl.3: iii 26-iii30.
19. Ener R.A. Meglathery S.B. Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. Ann. Oncol. 2004, 15: 858-662.
20. Kosmidis P.A. Schrijvers D. Andre F. Rottey S. Extravasation of chemotherapy. ESMO Handbook of oncological emergencies Taylor & Francis 2005: 37- 43.
21. Goolsby T.V. Lombardo F.A. Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and treatment Semin. Oncol. 2006 33,1:139-143.
22. Schulmeister L. Managing Vesicant Extravasations The Oncologist 2008 13, 3:284-288.
23. Schrijvers D. Extravasation – how to avoid, how to treat. EJHP – ESMO Suppl. Fall 2008: 28-30.
24. Rubach M. Wyznacznienia, podręcznik Onkologia Kliniczna pod redakcją Prof. M. Krzakowskiego Warszawa 2006.

XXVI. Opieka paliatywna i leczenie przeciwbólowe w onkologii

Jerzy JAROSZ

Opieka paliatywna

„Opieka paliatywna zaczyna się od zrozumienia, że każdy chory ma swoją własną historię, swoje miejsce w społeczeństwie, swoją kulturę i jest godny szacunku jako niepowtarzalna, jednostka. Szacunek przejawia się również udostępnianiem chorym możliwie najlepszej opieki i zdobyczy nauk medycznych tak by wszyscy mieli szanse dobrze wypełniać swoje życie.” [Dame Cicely Saunders 2004].

Dynamiczny rozwój opieki paliatywnej obserwowany w ostatnim ćwierćwieczu jest związany z wcześniejszymi zaniedbaniami onkologii wobec chorych nieuleczalnie, a także ewolucją priorytetów medycznych w kierunku autonomii pacjenta.

Zmiana postaw lekarskich sprawiła, że jakość życia pacjentów, satysfakcja z leczenia, możliwość funkcjonowania społecznego pomimo choroby oceniane są na równi z uzyskiwanymi wynikami leczenia przeciwnowotworowego. Leczenie przeciwbólowe, przeciwwymiotne, przeciwdepresyjne itp. stosowane są równolegle z leczeniem przeciwnowotworowym. Tego typu leczenie nazywane jest leczeniem wspomagającym (ang. „supportive care”). W okresie, znacznego zaawansowania choroby, kiedy nowotwór nie odpowiada na leczenie, rozwija się w sposób niekontrolowany i nieuchronnie prowadzi do śmierci, leczenie wspomagające nabiera kluczowego znaczenia. Leczenie wspomagające stosowane w tym okresie przyjęto nazywać opieką paliatywną lub hospicyjną.

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO) wskazuje, że chory powinien mieć zapewnione leczenie i opiekę na każdym etapie choroby, a onkolodzy są odpowiedzialni za niepozostawianie chorych na nowotwory złośliwe bez opieki.

Kluczowe elementy leczenia wspomagającego i opieki paliatywnej to właściwe rozpoznawanie potrzeb pacjenta oraz wiedza i umiejętności pozwalające skutecznie zapobiegać i zwalczać dokuczliwe objawy choroby. Szeroki zakres potrzeb chorych w ich wymiarze fizycznym, psychicznym, socjalnym i duchowym sprawia, że właściwa pomoc może być zapewniona jedynie przy zaangażowaniu w opiekę wielospecjalistycznego zespołu. Opieka paliatywna jest

działalnością wielospecjalistyczną i zespołową. Lekarz pozostaje kluczową postacią koordynującą działania. Od lekarzy wymagana jest znajomość zasad komunikacji, rozpoznawania potrzeb, przekazywania informacji oraz leczenia objawowego.

W Polsce medycyna paliatywna została wyodrębniona, jako odrębna dyscyplina medyczna. Nie zwalnia to lekarzy innych specjalności od dbałości o jakość życia chorych. Wyspecjalizowana medycyna paliatywna poszerza ofertę dla chorych i pomaga rozwijać opiekę paliatywną jako naukę.

Leczenie objawowe w opiece paliatywnej

Skuteczne zwalczanie dokuczliwych objawów choroby stanowi niezbędny warunek poprawy jakości życia. Leczenie objawowe powinno być stosowane na każdym etapie choroby równoległe z leczeniem przeciwnowotworowym lub niezależnie od niego.

U chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, najczęściej występują ból, wyniszczenie nowotworowe, znużenie, zaparcia, nudności i wymioty, kaszel i duszność, zmiany zapalne błon śluzowych, zmiany skórne, obrzęki, zaburzenia oddawania moczu. Odrębny problem stanowią zaburzenia psycho-neurologiczne, a przede wszystkim depresja, lęk i zaburzenia świadomości.

Niemal każdy z tych objawów może być skutecznie leczony lub można zredukować jego nasilenie i destrukcyjny wpływ na życie chorego.

Zasady leczenia objawowego są identyczne lub podobne jak zasady leczenia przyczynowego. Obowiązuje ustalenie rozpoznania oceniającego jakość objawu, jego etiologię i patomechanizm. Rozpoznanie jest podstawą planowania leczenia, a następnie monitorowania uzyskiwanych wyników i ewentualnych modyfikacji. Czynnikiem wyróżniającym leczenie paliatywne są: priorytetowe potraktowanie komfortu leczenia, ograniczenie uciążliwych procedur diagnostycznych, jednoczesne leczenie wszystkich objawów z uwzględnieniem czynników psychologicznych, duchowych i socjalnych mających wpływ na przebieg leczenia.

Standardy leczenia bólów nowotworowych

Każdy chory na nowotwór ma prawo oczekiwać i domagać się, aby bóle towarzyszące jego chorobie były starannie leczone i aby jego problemy zmagania się z chorobą spotykały się ze zrozumieniem ze strony najbliższych, pracowników medycznych jak i całego społeczeństwa. [Polska Unia Onkologii]. Lekarze, niezależnie od posiadanej specjalizacji powinni znać zasady i stosować leczenie przeciwbólowe u chorych pozostających pod ich opieką.

Rozpoznanie

Rozpoznanie musi zawierać opis bólu oraz zidentyfikować patologie wywołujące ból. Ból jest zawsze odczuciem subiektywnym. Podstawową metodą diagnostyczną jest badanie podmiotowe. „Ból jest taki, jakim opisuje go pacjent” (R. Twycross).

Chory powinien wskazać lokalizację bólu (bólów) oraz opisać natężenie. Pomocne jest użycie skal opisowych (np. skala Likkerta: „brak bólu, ból słaby, ból umiarkowany, silny, nie do zniesienia”) oraz skal numerycznych lub wzrokowo-analogowych (chory wskazuje natężenie swojego bólu w przedziale od braku bólu – 0 punktów, do najsilniejszego jaki może sobie wyobrazić – 10 pkt).

Rozpoznanie czynnika etiologicznego oraz patomechanizmu odczuwanych dolegliwości wymaga prześledzenia przebiegu choroby i leczenia przeciwnowotworowego (czy bóle są spowodowane przez nowotwór, czy są skutkiem leczenia?) oraz dodatkowych patologii (bóle niezwiązane z chorobą nowotworową).

Patomechanizm bólu ocenia się na podstawie cech klinicznych bólu. Bóle zlokalizowane w miejscu guza nowotworowego, samoistne, nasilające się przy ucisku spowodowane są zazwyczaj miejscowym podrażnieniem receptorów (ból receptorowy, ból zapalny). Dla bólów niereceptorowych – „neuropatycznych”, charakterystyczne są objawy uszkodzenia struktur nerwowych takie jak występowanie obszarów zaburzonego czucia skórno, zaburzenia ruchowe, zaburzenia troficzne, alodynia, promieniowanie w obrębie dermatomów. Bóle neuropatyczne odczuwane są, jako pieczenie, palenie, elektryzujące napady bólowe itp.

Należy oczekiwać, że bóle receptorowe stosunkowo łatwo ustępują pod wpływem analgetyków (opiodów), bóle neuropatyczne będą wymagały leczenia uzupełniającego.

Dla sprecyzowania rozpoznania konieczne może być wykonanie badań obrazowych. Jest to szczególnie ważne, w przypadkach nasilania się bólów, pojawienia się nowych bólów (nowe przerzuty, złamania patologiczne, naciekanie i niszczenie struktur kostnych i nerwowych itp.).

Dynamika bólów

W klinice bólów nowotworowych spotyka się zarówno bóle o charakterze przewlekłym jak i bóle ostre.

W okresie zaawansowania choroby, największym problemem stają się bóle przewlekłe, wymagające stałego leczenia. Dla leczenia takich bólów adresowane są liczne standardy wzorowane na instrukcji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1986 r. Stały ból wymaga stałego leczenia. Stale powinno być utrzymane stężenie terapeutyczne leków analgetycznych, bo gdy się obniża, chory ponownie zaczyna odczuwać ból.

Wdrożenie do powszechnej praktyki klinicznej tych zasad, uwidoczniło kolejny problem terapeutyczny – tzw. „bóle przebijające”. Są to napady bólu ostrego, nakładające się na ból przewlekły skutecznie leczony opiodami. Zjawisko to dotyczy nie mniej niż 50% chorych. Bóle przebijające mogą się pojawiać bez uchwytnej przyczyny (bóle spontaniczne) lub być wywoływane konkretnymi czynnikami (bóle incydentalne). Bóle przebijające mogą wykazywać cechy bólów receptorowych jak i neuropatycznych.

Obecnie, rozpoznanie bólowe wymaga wyróżnienia „bólu podstawowego” – stały ból pojawiający się (lub pojawiłby się gdyby nie leczenie przeciwbólowe) codziennie i trwający nie mniej niż 12 godzin na dobę oraz „bólów przebijających”. Różnicowanie to istotnie wpływa na sposób leczenia.

Leczenie

Leczenie przeciwbólowe zawsze powinno zawierać dwa, uzupełniające się, stosowane równolegle elementy:

1. Podawanie leków przeciwbólowych (leczenie ukierunkowane na objaw),
2. Stosowanie leków i metod uzupełniających (leczenie ukierunkowane na przyczynę i mechanizm powstawania bólu).

Podawanie leków przeciwbólowych (leczenie ukierunkowane na objaw)

Podstawą leczenia przeciwbólowego w onkologii jest farmakoterapia. Analgetyki, jeśli są prawidłowo stosowane mogą być skuteczne u blisko 90% chorych. Współczesne zasady farmakoterapii bólów nowotworowych bazują na podziale leków przeciwbólowych na 3 grupy: analgetyki nieopiodowe, słabe opioidy i silne opioidy. Podział ten nazywany „trójstopniową drabiną analgetyczną” zaproponowała w 1986 WHO.

Umownie przyjęto, że każdy, kolejny stopień przedstawia wyższy potencjał działania przeciwbólowego. Rodzaj i dawki leków dobierane są indywidualnie dla każdego chorego, stosownie do nasilenia bólu według zasady ”słaby ból – słaby lek, silny ból – silny lek”. Inaczej mówiąc, „jeśli ból nie ustępuje” po zastosowaniu pełnych dawek terapeutycznych leku niższego stopnia, należy zastosować leki stopnia wyższego.

W bólach stałych, leki analgetyczne powinny być podawane regularnie, zgodnie z ich właściwościami. Najbardziej przydatne są formy o przedłużonym uwalnianiu (tabletki retard, plastry).

W zwalczaniu bólów przebijających należy stosować dodatkowe, tzw. „ratunkowe” dawki analgetyków. Należy wybierać preparaty o możliwie szybkim początku działania. Najlepiej, charakterystyce takiej odpowiadają przezśluzówkowe formy fentanylu (tabletki podjęzykowe, podjęzykowe, spray donosowy).

Leki przeciwbólowe należy kojarzyć z lekami nasilającymi ich efekt, przeciwdziałającymi działaniom ubocznym, działającymi specyficznie w różnych rodzajach bólów neuropatycznych – tzw. leki i metody adiuwantowe (patrz dalej).

Analgetyki nieopiodowe

Stopień pierwszy – „analgetyki nieopiodowe” do tej grupy zaliczane są leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i paracetamol. Podczas leczenia lekami tej grupy należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa odnoszących się do toksyczności leków w stosunku do żołądka, nerek, zaburzeń krzepnięcia, interakcji z lekami. Analgetyki nieopiodowe są szczególnie niebezpieczne u osób w podeszłym wieku, odwodnionych i z niewydolnością krążenia.

Analgetyki opiodowe

Opioidy, tradycyjnie dzielone są na tzw. „słabe” i „silne opioidy”. Podział ten należy traktować umownie. Słabe opioidy wykazują efekt pułapowy i ich dawkowanie jest ograniczone. W przypadku silnych opiodów, nie określa się dawek maksymalnych.

Grupa tzw. „słabych opiodów”

Kodeina

Kodeina w leczeniu przeciwbólowym znajduje zastosowanie przede wszystkim, jako składnik gotowych leków złożonych. Jest łączona z paracetamolem lub/i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Nie wydaje się celowe przekraczanie dawki 300 mg kodeiny na dobę (efekt pułapowy). Typowym działaniem ubocznym stosowania kodeiny są zaparcia.

Dihydrokodeina (DHC)

Dihydrokodeina jest dostępna w Polsce w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu do podawania co 12 godzin. Tabletki zawierają 60, 90 lub 120 mg substancji czynnej. Lek ten, podobnie jak kodeina wyróżnia się silnym działaniem przeciwkaszlowym.

Tramadol

Tramadol posiada podwójny mechanizm działania składający się na sumaryczny efekt przeciwbólowy. Lek ten może być szczególnie użyteczny w leczeniu bólów neuropatycznych.

Formy krótkodziałającego tramadolu – czopki, krople, kapsułki podaje się co 6–8 godzin, tabletki o przedłużonym działaniu – co 12 lub 24 godziny.

W przypadkach bólów ostrych, jednorazową dawką analgetyczną jest 50 lub 100 mg. W przypadkach bólów przewlekłych najlepiej jest rozpoczynać leczenie od dawek niższych np. 3 x 25 mg (10 kropli) lub 2 x 50 mg tabletki o przedłużonym działaniu. Następnie dawki się zwiększa, stosownie do uzyskiwanych efektów. Nie należy przekraczać dawki dobowej 400 mg (np. 2 x 200 mg). Wyjątkowo, stosuje się dawki 600 mg/dobę.

Chorych należy uprzedzić, że początek leczenia tramadolem zazwyczaj związany jest z występowaniem nieprzyjemnych działań ubocznych (senność, uczucie zmęczenia, oszołomienie, poty, nudności) jak i o tym, że objawy te mają tendencje do samoistnego ustępowania. Rozpoczynanie leczenia niskimi dawkami pozwala zredukować te objawy.

Lek nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (wiele leków przeciwdepresyjnych) z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Ostrożności wymaga stosowanie tramadolu z lekami hamującymi aktywność enzymów wątrobowych.

Silne opioidy – opioidy stosowane w leczeniu bólu umiarkowanego i silnego

Morfina

W leczeniu przewlekłym zastosowanie znajdują preparaty morfiny o przedłużonym, kontrolowanym uwalnianiu. Na rynku dostępne są tabletki działające 12 godzin w dawkach 10, 30, 60, 100 i 200 mg morfiny. Tabletki podaje się, co 12 godzin. Dostępne są też preparaty o działaniu utrzymującym się 24 godziny – podawane 1 raz dziennie.

Korzystne jest rozpoczynanie leczenia od niskich dawek morfiny o przedłużonym działaniu np. 2 x 10 lub 2 x 20 mg i stopniowe zwiększanie dawek stosownie do uzyskiwanych efektów.

Dostępne są także tabletki morfiny o natychmiastowym uwalnianiu. Działanie przeciwbólowe pojawia się po ok. 30 minutach od podania i utrzymuje ok. 4 godzin. Tabletki te są stosowane w leczeniu bólów przebiegających.

Morfina może być podawana także w postaci iniekcji podskórnych (1/2 dawki doustnej, dożylnych (1/3 dawki doustnej) oraz przez cewniki zewnątrzoponowe (1/10 dawki doustnej) lub podpajęczynówkowe (1/100 dawki doustnej)

Oxycodon

Oksykodon dostępny jest w Polsce w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu, zawierających 5, 10, 20, 40 i 80 mg.

Leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od dawki 5 lub 10 mg, co 12 godzin. Sposób uwalniania substancji czynnej, pozwala na uzyskanie szybkiego efektu z następową fazą działania przedłużonego. Efekty analgetyczne i profil działań ubocznych są podobne do morfiny. Ekwiwalentne dawki są 1,5 do 2 razy niższe niż morfiny.

Fentanyl

Fentanyl podaje się w 100 krotnie mniejszych dawkach niż morfinę. W porównaniu z morfiną, rzadziej wywołuje zaparcia. Inne działania uboczne są podobne jak w całej grupie opioidów.

Fentanyl stosowany w postaci plastrów (przeznaczona droga podawania) zalecany jest w przewlekłym leczeniu bólów o stabilnym nasileniu. Leczenie można rozpoczynać od zastosowania plastra o szybkości uwalniania 12 µg/godz. (może to być ½ plastra 25 µg/godz.) lub od 25 µg/godz. W przypadku stosowania fentanylu zamiast innego, wcześniej podawanego opioidu (tzw. „rotacja opioidów”) należy rozpoczynać od 25 µg/godz. lub też wyliczyć dawkę według przeliczników podawanych przez producenta.

Odczuwalny efekt analgetyczny pojawia się nie wcześniej niż po 8, a najczęściej po 12 godzinach od naklejenia. Plastry zmienia się, co 3 dni (72 godziny). W wyjątkowych przypadkach plastry trzeba zmieniać, co 48 godzin.

Fentanyl podawany przezśluzówkowo (tabletki podjęzykowe, podjęzykowe, spray donosowy). Takie formy podawania pozwalają uzyskiwać szybki początek (5 – 10 minut) i szybki szczyt działania (10 – 30 minut). Odpowiada to dynamice bólów przebijających. Przezśluzówkowe formy fentanylu zarejestrowane są do zwalczania bólów przebijających u chorych na nowotwory, otrzymujących stałe dawki opioidów z powodu bólu podstawowego.

Fentanyl przezśluzówkowy dostępny jest w postaci tabletek o zawartości 100, 200, 400, 600 i 800 µg oraz aerozolu donosowego w dawkach 50, 100 i 200 µg /dawkę.

Lek podaje się „w razie bólu”. Dawkę należy ustalić indywidualnie dla każdego chorego w drodze miareczkowania (stopniowe zwiększanie dawek leku, aż uzyska się pożądaný efekt kliniczny).

Miareczkowanie fentanylu

Miareczkowanie w przypadku stosowania tabletek podjęzykowych, podjęzykowych lub sprayu donosowego odbywa się w podobny sposób, choć stosowane dawki są różne i różne są odstępy pomiędzy dawkami. Dawki fentanylu podawane donosowo są dwukrotnie niższe niż podawane w postaci tabletek.

Schemat miareczkowania wygląda następująco:

Gdy pojawi się ból, należy podać choremu najmniejszą dawkę preparatu (100 µg – tabletki lub 50 µg – spray). Jeśli ból ustąpi, oznacza to, że zastosowano dawkę właściwą. Taką samą dawkę należy stosować podczas kolejnych epizodów bólu przebijającego.

Jeśli ból nie ustąpi po 10 minutach (spray) lub 30 minutach (w przypadku zastosowania tabletek), należy podać drugą, taką samą jak poprzednio dawkę leku.

Jeśli ból ustąpił oznacza to, że właściwą dawką jest 100 µg (spray) lub 200 µg (tabletki) i taką dawkę należy stosować podczas kolejnych epizodów bólów przebijających.

Jeśli ból nie ustąpił, podczas kolejnego epizodu bólu, lecz nie wcześniej niż po 4 godzinach, należy podać dawkę 100 µg (spray) lub 200 µg (tabletki) i tak jak poprzednio, podwoić dawkę po 10 lub 30 minutach. Taki schemat miareczkowania powtarza się aż do uzyskania zadowalających efektów, jednak nie przekracza się 800 µg fentanylu (tabletki) lub w przypadku stosowania sprayu – leczenie do czterech/dobę epizodów bólu przebijającego, w każdym nie więcej niż dwie dawki, w odstępie co najmniej 10 minut.

Buprenorfina

W Polsce, buprenorfina dostępna jest w postaci tabletek podjęzykowych 0,2 i 0,4 mg, które należy podawać, co 6 – 8 godzin oraz w postaci plastrów o szybkości uwalniania 35,52,5 oraz 70 µg/godz. Plastry zmienia się, co 4 dni.

Przydatność buprenorfiny w leczeniu bólów nowotworowych nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych. Dane literaturowe są niewystarczające by zalecać przeskórną buprenorfinę jako opioid pierwszej linii w leczeniu umiarkowanych i silnych bólów nowotworowych, ograniczając jej rolę do sytuacji wyjątkowych. Obowiązuje zasada niełączenia buprenorfiny z innymi opioidami.

Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszego plastra. W przypadku zmiany leczenia z innego opioidu na buprenorfinę dawki można przeliczać przyjmując, że dawka ekwianalgetyczna jest 100 razy mniejsza niż morfiny.

Częstym objawem na początku leczenia są nudności i wymioty. Można też liczyć się z podrażnieniem skóry przez plaster.

Leczenie uzupełniające

Wybór leków analgetycznych warunkowany jest przede wszystkim natężeniem bólu. Leczenie uzupełniające dobierane jest pod kątem tych elementów rozpoznania, które wskazują etiologię i patomechanizm bólu u konkretnych chorych.

Jako przeciwbólowe leczenie „uzupełniające” można zakwalifikować napromieniania paliatywne przerzutów do kości, guzów uciskających rdzeń kręgowy itp. Podawanie bisfosfonianów w przypadku zmian osteolitycznych, chirurgiczne stabilizacje patologicznych złamań kości długich lub kręgosłupa, cementoplastyki trzonów kręgowych, chirurgiczne obarczenia w przypadkach zaburzeń drożności przewodu pokarmowego, dróg moczowych itp. to typowe przykłady metod i zabiegów paliatywnych stosowanych w onkologii z zamiarem zmniejszenia bólu i innych dokuczliwych objawów. Inną grupą metod stosowaną w leczeniu przeciwbólowym są różnego rodzaju zabiegi o minimalnej inwazyjności wykonywane przez anesteziologów, a popularnie nazywane „blokadami”. W klinice bólów nowotworowych wykorzystywane są przede wszystkim blokady układu współczulnego: splotu trzewnego, lędźwiowych zwojów współczulnych, splotu podbrzusznego górnego. Trwałe uszkodzenie tych struktur (neuroлиза) wykorzystywane są w leczeniu bólów trzewnych i niedokrwiennych.

Farmakoterapia uzupełniająca

Leczenie opioidami może wykazywać ograniczoną skuteczność w przypadku leczenia bólów neuropatycznych (inicjowanych uszkodzeniem nerwów). W takich przypadkach, zazwyczaj konieczne jest podawanie leków, które nie wywierają samoistnego działania analgetycznego, ale modyfikują sposób przewodzenia bólu i przeciwdziałają niekorzystnym zjawiskom nasilania się bólu przewlekłego (sensytyzacja obwodowa i ośrodkowa).

Najczęściej wykorzystywane są leki przeciwdepresyjne i/lub leki przeciwdrgawkowe:

Amitryptylina podawana doustnie rozpoczynając od 10 lub 25 mg do dawki 75 – 100 mg jest skuteczna w leczeniu bólów połączonych z alodynią, szczególnie piekących, palących.

Gabapentyna – doustnie w dawkach wzrastających od 2 x 100 mg do 1200 – 2400 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych lub **Pregabalina** rozpoczynając od 2 x 75 mg do 600 mg/dobę.

W leczeniu przeciwbólowym zastosowanie znajduje **dexametason** (lub inne leki z grupy glikokortykoidów). Stosowany jest w przypadkach ucisku rdzenia, ciasnoty śródczaszkowej, ucisku nerwów obwodowych. Dawkowanie, w zależności od okoliczności – od kilkudziesięciu do kilku miligramów dziennie.

Leczenie przeciwbólowe jest zazwyczaj tylko jednym z elementów znacznie szerszych działań określanych jako leczenie wspomagające lub leczenie/opieka paliatywna w onkologii.

Świadczenia z zakresu opieki paliatywnej w Polsce

We Polsce opieka paliatywna dla chorych na nowotwory złośliwe jest refundowana przez NFZ i całkowicie bezpłatna dla pacjentów. Płatnik tak definiuje świadczenia:

„Świadczenia opieki paliatywno-hospicyjnej to wszechstronna, całościowa opieka nad pacjentami chorującymi na nieuleczalne, niepoddające się leczeniu przyczynowemu, postępujące choroby. Opieka ta sprawowana jest nad pacjentem w schyłkowym okresie życia i ma na celu zapobieganie i uśmierzanie bólu i innych objawów somatycznych, łagodzenie cierpień psychicznych, duchowych i socjalnych. Świadczenia opieki paliatywno-hospicyjnej obejmują również wspomaganie rodziny chorych w czasie trwania choroby jak i w okresie osierocenia, po śmierci chorego” (NFZ).

Świadczenia opieki paliatywnej udzielane są w warunkach:

- 1) stacjonarnych;
- 2) domowych;
- 3) ambulatoryjnych.

W ramach kontraktów z NFZ, jednostki opieki paliatywnej zobowiązane są do realizacji następujących świadczeń:

Zapewnienie całodobowego dostępu do świadczeń przez 7 dni w tygodniu (także w święta) – w warunkach stacjonarnych i domowych;

Świadczenia te obejmują m.in. takie aspekty jak:

- Leczenie bólu i innych objawów somatycznych.
- Pomoc w rozwiązywaniu problemów społecznych pomoc psychologiczną i rehabilitację.
- Zaspokajanie potrzeb duchowych.
- Bezpłatne wypożyczanie sprzętu do pielęgnacji chorego oraz sprzętu rehabilitacyjnego i aparatury medycznej (dotyczy hospicjum domowego).
- Opiekę nad osieroconymi.

Kierowanie chorych do opieki paliatywnej

W celu objęcia pacjenta opieką paliatywną konieczne jest:

- 1) skierowanie lekarza ubezpieczenia zdrowotnego;
- 2) zgoda pacjenta lub jego rodziny na objęcie opieką paliatywno-hospicyjną wyrażona na piśmie;
- 3) wskazanie medyczne, które określa lekarz ubezpieczenia zdrowotnego.

W praktyce, oznacza to, że do opieki paliatywnej kierować może lekarz każdej specjalności. Najlepiej, jeśli jest to lekarz posiadający dostateczne informacje dotyczące stanu zdrowia chorego jak też jego sytuacji bytowej. Pozwala to już na wstępie wybrać najbardziej odpowiednią formą opieki (domowa – stacjonarna).

Skierowanie powinno zawierać możliwie najpełniejszą informację dotyczącą rozpoznania jak i stosowanych metod leczenia przeciwnowotworowego. Jedną z zasad opieki paliatywnej jest ograniczanie kłopotliwej dla chorego diagnostyki do badań bezpośrednio wpływających na wybory terapeutyczne.

Formularze skierowań jak i formularze zgody chorego na leczenie dostępne są w szpitalach, miejscowych hospicjach jak i na stronach internetowych hospicjów i NFZ.

Lekarze kierujący chorych do opieki paliatywnej powinni wyjaśnić choremu istotę takiej opieki. Konieczne jest wyjaśnienie, że opieka paliatywna nie oznacza rezygnacji z leczenia, ale też nie można rozbudzać nierealnych nadziei. Podobnych wyjaśnień należy udzielić rodzinom chorych. Lekarz kierujący do hospicjum powinien zdawać sobie sprawę z faktu, że istota opieki paliatywnej nie jest jeszcze dobrze rozumiana w polskim społeczeństwie. W skrajnych opiniach hospicjum nazywane bywa „umieralnią”. Inni oczekują, wyleczenia z choroby lub choćby kontynuacji leczenia onkologicznego lub sztucznie podtrzymującego życie, tak jak to widzieli w szpitalach.

Bibliografia

1. Catane R. i wsp. Red. Podręcznik postępowania w zaawansowanej chorobie nowotworowej. Wydanie polskie. Medipage 2007.
2. De Walden-Gałuszko K. Red. Podstawy opieki paliatywnej. PZWL Warszawa. 2007
3. <http://www.pokonamyraka.pl>
4. Krzakowski M. i wsp. Red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009. Via Medica 2009.

XXVII. Powikłania leczenia systemowego – neutropenia i niedokrwistość

Dariusz M. KOWALSKI

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

Pod pojęciem leczenia systemowego rozumiane jest stosowanie chemioterapii, hormonoterapii oraz terapii ukierunkowanych molekularnie. Najczęstsze powikłania wynikające z zastosowanego leczenia obejmują: neutropenię, małopłytkowość, niedokrwistość, infekcje, powikłania żołądkowo-jelitowe, nudności i wymioty, zmiany skórne, odczyny miejscowe, reakcje alergiczne, neuropatia obwodowa, toksyczność narządową i inne.

Neutropenia

Neutropenia oznacza stan patologiczny polegający na obniżeniu wartości bezwzględnej liczby neutrofilii obojętnochłonnych. Stopień nasilenia neutropenii oceniany jest według międzynarodowej skali CTC (*Common Toxicity Criteria*) [1,2].

Tabela 27.1. Stopnie nasilenia leukopenii, limfopenii i neutropenii

Parametr	Stopień 0	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	>4.0	3.9-3.0	2.9-2.0	1.9-1.0	<1.0
Neutrocyty	>2.0	1.9-1.5	1.4-1.0	0.9-0.5	<0.5
Limfocyty	>2.0	1.9-1.5	1.4-1.0	0.9-0.5	<0.5

Ryzyko wystąpienia neutropenii wynosi 25-40% w zależności od rozpoznania i zastosowanego leczenia [3]. Wystąpienie neutropenii wiąże się z koniecznością wydłużania czasu leczenia (wydłużanie przerwy pomiędzy cyklami, redukcji dawek leków, obniżeniem całkowitej dawki planowanej i w konsekwencji obniżeniem szansy uzyskania wyleczenia trwałego lub zmniejszeniem efektu terapeutycznego. Innym powikłaniem neutropenii jest ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, będącej stanem bezpośredniego zagrożenia życia.

Częstość i stopień nasilenia neutropenii oraz gorączki neutropenicznej chorych poddanych chemioterapii zależy od zastosowanego schematu chemioterapii, liczby, rodzaju i dawek cytostatyków, stosowanych innych metod leczenia (radioterapia), wydolności układu szpi-

kowego, przebytych uprzednio epizodów neutropenii lub gorączki neutropenicznej. Ryzyko zależne jest również od rodzaju nowotworu, stopnia zaawansowania klinicznego, wieku, płci, stopnia sprawności fizycznej, stanu odżywienia i chorób współistniejących [4,5]. Diagnostyka obejmuje wykonanie badania morfologii krwi z pełnym rozmazem. Konieczne jest przeprowadzenie pełnego badania podmiotowego i przedmiotowego wywiadu oraz ocena stanu ogólnego ze szczególnym zwróceniem uwagi na gorączkę (czas jej wystąpienia, czas trwania, rodzaj, stopień nasilenia, leczenia). Inne badania (radiogram klatki piersiowej, białka ostrej fazy, ogólne badanie moczu, posiewy) wykonywane są w zależności od sytuacji klinicznej. Chorzy z rozpoznaną neutropenią na podstawie badania morfologii krwi, w dobrym stanie ogólnym bez gorączki i bez cech infekcji nie wymagają leczenia antybiotykami i czynnikami wzrostowymi. Profilaktyczne stosowania czynników wzrostowych (profilaktyka pierwotna i wtórna) ma na celu zapewnienie odpowiedniej gęstości dawki oraz w zapobieganiu wystąpienia gorączki neutropenicznej. Profilaktyczne stosowanie czynników wzrostowych zależne jest od oceny ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej według EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*). Wodrębiono 3 grupy ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej (FN) [6,7,8]:

1. kategoria I – ryzyko wystąpienia FN >20%
2. kategoria II – ryzyko wystąpienia FN 10-20%
3. kategoria III – ryzyko wystąpienia FN <10%

Zastosowanie czynników wzrostu dla granulocytów pozwala zmniejszyć częstość występowania neutropenii 3 i 4 stopnia, zmniejszyć częstość epizodów gorączki neutropenicznej, zmniejszyć ryzyko hospitalizacji, skrócić czas trwania neutropenii i skrócić czas stosowania antybiotyków. Stosowanie czynników wzrostu dla granulocytów nie wpływa na przeżycie całkowite [9-12].

Należy podkreślić, iż w chwili obecnej rutynowe stosowanie czynników stymulujących granulopoezę w profilaktyce pierwotnej nie jest postępowaniem standardowym. Zastosowanie granulocytarnych czynników wzrostu jako profilaktyki wtórnej jest uzasadnione u wszystkich chorych leczonych z intencją radykalną lub z intencją wydłużenia całkowitego czasu przeżycia, u których stwierdzono epizody neutropenii prowadzące do wydłużania przerwy pomiędzy cyklami lub zmuszające do redukcji należytnej dawki cytostatyków (obniżenie gęstości dawki) oraz po przebytych epizodach gorączki neutropenicznej [3]. W grupie chorych leczonych tylko z intencją poprawy jakości życia należy rozważyć zakończenie leczenia, zmianę schematu na schemat o mniejszej toksyczności lub zastosowanie granulocytarnych czynników wzrostu jeżeli stosowane leczenie znacząco poprawia jakość życia chorego [3].

W chwili obecnej najczęściej stosowane są następujące preparaty z grupy czynników stymulujących granulopoezę: filgrastim, pegfilgrastim i lenograstim.

Niedokrwistość

Niedokrwistość jest jednym z objawów często towarzyszących nowotworom złośliwym. Może być ona pierwszym objawem we wczesnym stadium rozwoju lub może się pojawiać dopiero w bardziej zaawansowanym okresie rozwoju nowotworu. Ocenia się, że u około 20% do 60% chorych niedokrwistość w przebiegu choroby nowotworowej stanowi istotny klinicznie problem. Niedokrwistość związana z nowotworem i określana, jako poziom hemoglobiny poniżej 12 g/dl występuje u około 25% chorych na nowotwory łagodne w I stopniu zaawansowania, u 33% chorych

w II stopniu i u 45% chorych w III stopniu zaawansowania [13]. Etiologia niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe jest wieloczynnikowa, a obniżenie poziomu erytropoetyny stanowi jeden z jej zasadniczych elementów. Udowodniono działanie supresyjne w stosunku do erytropoetyny niektórych cytokin uwalnianych przez makrofagi, monocyty i inne komórki układu immunologicznego aktywowane przez sam nowotwór. Należą do nich interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-2), czynnik martwicy guza alfa (TNF α) i interferon gamma (IF γ) [14,15,16]. Wymienione powyżej cytokiny mogą również bezpośrednio hamować proces erythropoezy zachodzący w szpiku kostnym [17]. Leczenie niedokrwistości uzależnione jest od identyfikacji czynników sprawczych (etiologii) i obejmuje hamowanie krwawienia, stosowanie radioterapii (teleterapia, brachyterapia) jak również wyrównywanie niedoborów żelaza, kwasu foliowego i edukację chorego.

Aktualne wskazania do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych są bardzo zawężone. Bezwzględny wskazaniem do przetoczenia masy erytrocytarnej jest wstrząs hypowolemiczny w wyniku utraty krwi oraz każdego stopnia niedokrwistość, której towarzyszą nasilone objawy kliniczne wymagające natychmiastowej korekty poziomu hemoglobiny. Zastosowanie białek stymulujących erythropoezę (ESP) u chorych z niedokrwistością podwyższa stężenie poziomu hemoglobiny, poprawia jakość życia chorych, zmniejsza odsetek przetoczeń ME, jak również zmniejsza częstotliwość hospitalizacji chorych związanej z niedokrwistością [18]. Metaanaliza 27 badań z losowym doborem chorych opublikowana w 2005 roku wykazała zmniejszenie ryzyka przetoczeń masy erytrocytarnej w grupie chorych otrzymujących ESP, niezamienne wydłużenie czasu przeżycia chorych otrzymujących rhEPO, jak również brak różnic znamiennych statystycznie w stosunku do powikłań zakrzepowo-zatorowych [19]. Kilka kolejnych opublikowanych badań klinicznych nie tylko nie potwierdziło korzystnego wpływu ESP na czas przeżycia, a wręcz wykazało skrócenia czasu przeżycia w grupie chorych otrzymujących rhEPO (nowotwory regionu głowy i szyi, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca) [20,21,22]. W opublikowanej metaanalizie, na grupie 13 611 chorych wykazano zwiększenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i zwiększenie ryzyka zgonu w grupie chorych otrzymujących ESP [23]. Znalazło to potwierdzenie w kolejnej metaanalizie z 2009 roku, gdzie na podstawie 53 randomizowanych badań klinicznych potwierdzono znamienne statystycznie większe ryzyko zgonu chorych otrzymujących ESP [24]. Należy podkreślić, że zastosowanie ESP powinno mieć tylko jeden cel – zmniejszenie ryzyka przetoczeń masy erytrocytarnej. Nie powinno się stosować ESP w celu poprawy wyników leczenia jak również w celu poprawy jakości życia. Aktualne zalecenia zarówno polskich jak i zagranicznych towarzystw onkologicznych obejmują rekomendację zastosowania ESP w grupie chorych na nowotwory złośliwe poddanych chemioterapii z niedokrwistością wyrażoną poziomem hemoglobiny 9 – 11 g/dl. Leczenie powinno być prowadzone do uzyskania maksymalnego poziomu hemoglobiny 12 g/dl lub stwierdzenia wzrostu jej poziomu powyżej 1 g/dl/tydzień. Konieczne jest również monitorowanie stężenia poziomu hemoglobiny do czasu zaprzestania leczenia co najmniej 1 raz w tygodniu [25,26].

Bibliografia

1. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. *Cancer* 2004; 100: 228-236.
2. National Cancer Institute. Common Toxicity criteria, version 2.0.
3. Kowalski DM. Neutropenia w onkologii – profilaktyka i leczenie. Podręcznik Leczenie wspomagające w onkologii pod red. Krzemienicki K. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008.

4. Podolak-Dawidziak M, Wojtkiewicz M, Krzemieniecki K i wsp. Aktualne wytyczne dotyczące stosowania cząsteczek pobudzających erytropoezę i hematopoetycznych czynników wzrostu w przebiegu chemioterapii dorosłych chorych na złośliwe nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2005; 1: 157-164.
5. Crawford J, Wolff D, Dale C i wsp. Assessment of neutropenic risk in cancer patients receiving systemic chemotherapy: results from a prospective nationwide registry. *Supp Care Cancer* 2004; 12: 374.
6. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R i wsp. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Taskforce. EORTC guidelines for the use of granulocyte colony-stimulating factor in adult patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-2453.
7. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell i wsp. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *JCO* 2006; 1-21.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Myeloid Growth factors. V. I. 2007. www.nccn.org
9. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J i wsp. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158-3166.
10. Clark OAC, Lyman GH, Castro AA i wsp. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4198-4214.
11. Sung L, Nathan PC, Alibhali SMH i wsp. Meta-analysis: Effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007; 147: 400-410.
12. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002; 62: 1-15.
13. Lee J. S. The Use of Erythropoietin in Radiation Oncology. *Journal of the Moffitt Cancer Center* 1998.
14. Doweiko JP, Goldberg MA. Erythropoietin therapy in cancer patients. *Oncology* 1991; 5:31-7.
15. Pagel H, Fandrey J i wsp.. The cytokines IL – 1, IL – 6 and TNF inhibit the production of erythropoietin. *Molecular Biology of Hematopoiesis*, 8th Symposium, July 9–13 1993, Basel.
16. Beguin Y. Erythropoietin and the anemia of cancer. *Acta Clin Belg* 1996; 51:36 – 52.
17. Jelkmann W, Fandrey J. Role of inflammatory cytokines in the pathophysiology of erythropoietin response. *Erythropoiesis* 1993; 4: 10–5.
18. Kowalski DM. Leczenie niedokrwistości w raku płuca. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2008; 4 (suppl B): 20-21.
19. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzem G i wsp. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 489-498.
20. Henke M, Laszig R, Rube C i wsp. Erythropoietin to treat head and Neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-1260.
21. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M i wsp. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960-5972.
22. Wright JR, Yee CU, Julian JA i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin to treat patients with non-small cell lung cancer and disease related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1027-1032.
23. Pirker R, Ramlau RA, Schuette W i wsp. Safety and efficacy of darbepoietin alfa in previously untreated extensive stage small cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2342-2349.
24. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C i wsp. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1532-1542.
25. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B i wsp. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer – associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914-924.
26. Winczura P, Jassem J. Rekombinowana ludzka erytropoetyna w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory: nadzieje i zagrożenia. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3: 198-204.

XXVIII. Stany nagłego zagrożenia w onkologii

Janusz MEDER

Wstęp

Stany nagłego zagrożenia występujące u chorych na nowotwory mogą być spowodowane obecnością nowotworu lub mogą być następstwem niepożądanych działań leczenia przeciwnowotworowego. Niekiedy są wywołane przez oba wymienione czynniki. Stany nagłe mogą stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia chorych, jak również mogą prowadzić do zakłócenia zaplanowanego programu leczenia przeciwnowotworowego (w wielu wypadkach o założeniu radykalnym). Prowadzić to może do zmniejszenia szansy wyleczenia. W razie opóźnienia w rozpoznaniu i niepodjęcia odpowiednio wcześniej właściwego leczenia istnieje zagrożenie życia chorych lub ryzyko utrwalonych zaburzeń ważnych narządów, co w przypadku uzyskania wyleczenia nowotworu spowodować może obniżenie jakości życia chorych.

Przedstawione zostały najważniejsze stany nagłe w onkologii z wyjątkiem tych, które opisano w innych rozdziałach podręcznika.

Neurologiczne stany nagłe

Są to stosunkowo rzadko występujące sytuacje nagłego zagrożenia, ale ich wczesne rozpoznanie i leczenie pozwalają na uniknięcie trwałych następstw i zachowania prawidłowego stanu czynnościowego. Diagnostyka neurologicznych stanów nagłych jest łatwiejsza, jeśli stanowią pierwszy objaw nowotworu. Dzieje się tak ze względu na fakt występowania różnorodnych neurologicznych nieprawidłowości w związku z leczeniem przeciwnowotworowym, co utrudnia diagnostykę różnicową. Do grupy najważniejszych neurologicznych stanów nagłych zaliczamy: zespół ucisku rdzenia kręgowego, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, stan padaczkowy i krwawienie mózgowe.

1. Zespół ucisku rdzenia kręgowego

Ucisk rdzenia kręgowego polega na kompresji torebki rdzenia przez guz w przestrzeni nadtworówkowej. Stan ten występuje u około 5% wszystkich chorych z rozpoznaniem nowotworów. Ryzyko wystąpienia rośnie wraz z wydłużeniem przeżycia chorych. Zespół najczęściej dotyczy (w kolejności częstości występowania) chorych na raka piersi, płuca, prostaty, nerki, szpiczaka mnogiego oraz w mięsakach. Umieszczeniem najbardziej typowym jest odcinek piersiowy kręgosłupa, a w dalszej kolejności odcinek lędźwiowo-krzyżowy i szyjny. Rodzaj nowotworu bywa związany z umiejscowieniem zespołu (rak piersi i płuca daje częściej przerzuty do kręgów piersiowych, a rak jelita grubego i nowotwory miednicy do kręgów lędźwiowo-krzyżowych). W około 10-40% przypadków przerzuty są wielopoziomowe. Najczęściej nowotwór nacieka rdzeń przez bezpośrednią inwazję części kostnych kręgów, rzadziej przez naciekanie drogą otworów międzykręgowych (najrzadziej występują bezpośrednie przerzuty do rdzenia kręgowego).

Mechanizm uszkodzenia bywa też niedokrwienny z zamknięciem spłotów żylnych i obrzękiem naczyń pochodnym spowodowanym produkcją czynnika wzrostu śródbłonnika naczyń (VEGF, vascular endothelial growth factor) i prostaglandyny E_2 (PGE_2). Dochodzi wówczas do większego niedokrwienia istoty białej co prowadzi do zawału i trwałego uszkodzenia neurologicznego.

U ponad 90% chorych pierwszym objawem jest ból w okolicy kręgosłupa (często z objawami korzonkowymi), który średnio o około 6-7 tygodni wyprzedza wystąpienie zasadniczych objawów neurologicznych. Ból może nasilać się podczas ruchów zginania kręgosłupa lub unoszenia wyprostowanych kończyn dolnych, skrętach szyi (podobieństwo do dolegliwości w przebiegu dyskopatii). W odróżnieniu od dolegliwości związanych z dyskopatią nasila się w pozycji leżącej i w nocy podczas snu. Wystąpienie dysfunkcji neurologicznych u chorych z bólem kręgosłupa świadczy na ogół o zaawansowaniu procesu i nieodwracalności zaburzeń. Późne rozpoznanie (na etapie zaburzeń neurologicznych, a nie bólu) dotyczy niestety około 75% chorych. Drugim w kolejności występowania objawem jest osłabienie dystalnych mięśni kończyn dolnych (niezależnie od poziomu ucisku). Osłabienie bardziej proksymalnych mięśni świadczy o zaawansowaniu procesu. Niekiedy pierwszym objawem są porażenia, jednak zwykle osłabienie postępuje powoli. Trzecią w kolejności grupą objawów są zaburzenia czucia (parestezje i/lub osłabienie czucia) w obrębie kończyn dolnych, które początkowo dotyczą stóp. W przypadkach z zajęciem ogona końskiego zaburzenia czucia mają charakter dermatomalny i są obustronne. Późnymi objawami są zaburzenia układu autonomicznego (impotencja, zaburzenia w oddawaniu moczu i stolca, zniesienie potliwości, zespół Horner'a), które zawsze występują łącznie z innymi nieprawidłowościami. Sporadycznie występują objawy ataksji.

Badanie kliniczne obejmuje ocenę funkcji motorycznych zginaczy i prostowników, określenie poziomu czucia i napięcia zwieraczy.

Rozpoznanie opiera się na wykorzystaniu badania magnetycznym rezonansem (MR) – nieinwazyjnej metody z wyboru, która obrazuje cały kręgosłup. Podając kontrast gazolina można wykryć masy okołokręgosłupowe i guzy wewnątrzrdzeniowe. Jeśli przeciwwskazane lub niedostępne jest badanie MR stosuje się mielografię i tomografię komputerową (KT) choć są one nieidealne i swoiste. Pod kontrolą MR lub KT można wykonać biopsję diagnostyczną celem uzyskania rozpoznania histopatologicznego przy braku zaburzeń neurologicznych. W różnicowaniu

należy brać pod uwagę, oprócz nowotworu, inne przyczyny (ropień, krwiak nadtworówkowy, naczyniak, dyskopatia, gruźlica kręgow, mielopatia popromienna lub polekowa).

W leczeniu podstawowymi metodami są stosowanie kortykosteroidów, radioterapia i leczenie chirurgiczne. Cel leczenia jest z założenia paliatywny, ponieważ u większości chorych zespół ucisku rdzenia jest wynikiem przerzutów nowotworowych. Wybór metody zależy od ogólnego stanu chorych, zaawansowania nowotworu i związanego z tym rokowania. Leczenie należy rozpocząć od możliwie wczesnego podania analgetyków i kortykosteroidów (efekt przeciwbólowy, przeciwzapalny, przeciwobrzękowy, niekiedy onkolityczny). Najbardziej polecany jest deksametazon w szerokim przedziale dawkowania – od początkowej dawki 8-10 mg dożylnie co 6 godzin z kontynuacją 16 mg/dziennie. W sytuacjach gwałtownie postępujących początkowo podaje się dawkę 100 mg/dziennie. Wiele danych wskazuje na przewagę wyższych dawek (przede wszystkim możliwość szybszego efektu przeciwbólowego i przeciwobrzękowego). Radioterapia jest postępowaniem z wyboru po określeniu poziomu zmian (MR) – na okolice zajęte podawana jest najczęściej dawka 3000 cGy w 10 frakcjach. Istnieje szereg modyfikacji napromieniania (wiele frakcji lub pojedyncze). Nie jest ostatecznie określona rola leczenia chirurgicznego w zespole nadtworówkowego ucisku rdzenia kręgowego. Tradycyjnie stosowano laminektomię w celu dekompresji, ale metoda ta nie pozwala na pełny dostęp do większości guzów położonych od przodu (w tych przypadkach, alternatywą laminektomii jest wycięcie trzonu kręgu z jego stabilizacją). Agresywne leczenie chirurgiczne jest obecnie uważane za wskazane u chorych, u których zespół jest pierwszą manifestacją nowotworu, a także w przypadku ucisku na poziomie poprzednio napromienianym. Wadą leczenia chirurgicznego jest wysoki odsetek powikłań (nawet do 45%, w tym 6-10% śmiertelnych).

Można rozważyć chemo- lub hormonoterapię w przypadkach nowotworów wykazujących wrażliwość na te metody leczenia i przy rozsiewie choroby nowotworowej.

2. Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego

U chorych na nowotwory występuje wiele sytuacji klinicznych, które prowadzą do wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Oprócz przyczyn nowotworowych (pierwotne lub wtórne nowotwory) mogą nimi być krwawienia śródczaszkowe, zakrzepica żylna, zapalenia opon mózgowych, urazy, zawały, ropnie. Większość (m.in. przerzuty) rozwija się podstępnie i nie rzadko pierwsze objawy są związane z wkliniowaniem. W sytuacji podejrzenia wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego należy w ramach diagnostyki skupić uwagę na objawach zagrażającego wkliniowania (zaburzenia świadomości, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, nierówność źrenic, nudności i wymioty, sztywność karku). Chorzy z wymienionymi objawami powinni być poddani natychmiastowej diagnostyce – komputerowa tomografia (TK) mózgu jest badaniem wystarczająco szybkim i dokładnym (MR jest pomocny w konieczności bardziej precyzyjnej diagnostyki).

Stwierdzenie wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego musi bezwzględnie wiązać się z rozpoczęciem leczenia, którego celem jest zapobieganie wkliniowaniu – głównymi metodami są: hiperwentylacja, leczenie osmotyczne (mannitol) i kortykosteroidy. Hiperwentylacja prowadzi do najszybszego obniżenia ciśnienia – chory po zaintubowaniu powinien być wentylowany do $p\text{CO}_2$ 25-30 mmHg, co powoduje zwężenie naczyń mózgowych i w konsekwencji obniżenie ciśnienia. Wentylację należy prowadzić krótko (do kilku godzin), ponieważ

długotrwałe obniżenie $p\text{CO}_2$ może grozić zachwianiem równowagi kwasowo-zasadowej. Jednocześnie należy rozpocząć podawanie mannitolu (roztwór 20% w dawce 0,5-2,0 g/kg wagi dożylnie przez 20-30 minut). Efekt przeciwobrzękowy jest niemal natychmiastowy i polega na wytworzeniu gradientu osmotycznego między krwią i mózgiem (woda przenika przez barierę mózgowo-rdzeniową do krwi, która ma wyższą osmolarność). Czasami wlewy mannitolu należy powtarzać. Deksametazon powinien być podawany w dawce 40-100 mg dożylnie (*bolus*) z następowym podawaniem 40-100 mg/dziennie. Deksametazon jest szczególnie wartościowym postępowaniem w przypadkach przerzutów do mózgu ze wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego i zagrażającym wkliniowaniem (mniej polecany w nie-nowotworowych przyczynach). Jeśli stan neurologiczny nie poprawia się, to może być rozważane leczenie chirurgiczne (ewakuacja krwiaka, wycięcie przerzutu, wszczepienie zastawki). W szczególnych sytuacjach konieczne jest wdrożenie specyficznego leczenia (zakażenie – antybiotyki, zakrzepica – leki przeciwkrzepliwie, małopłytkowość – przetoczenie płytek). Nie należy rozpoczynać radioterapii u chorych z utrzymującym się wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

3. Stan drgawkowy

Jest to stan długotrwałych (ponad 30 minut) ciągłych drgawek lub 2 i więcej epizodów drgawkowych bez pełnej normalizacji. Jednak w praktyce, ze względu na uszkodzenie mózgu w wyniku długotrwałego stanu drgawkowego już po 10 minutach powinno być rozpoczynane leczenie. Najczęstszą przyczyną stanów drgawkowych w onkologii są przerzuty do mózgu lub opon. Inne przyczyny stanowią wczesne lub późne następstwa radioterapii oraz chemioterapii. Wśród leków cytotoksycznych najwyższą neurotoksyczność typu centralnego wykazują antymetabolity (metotreksat i arabinozyd cytozyny), alkaloidy roślinne, niektóre leki alkilujące (ifosfamid, cisplatyna) oraz inhibitory topoizomazy I. W różnicowaniu należy uwzględnić przyczyny analogiczne do opisanych w przypadku wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Stan drgawkowy może powodować następstwa systemowe (kwasica metaboliczna lub oddechowa, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, hiperkaliemia, neurogeny obrzęk płuc, nadmierna potliwość, niewydolność nerek) lub mózgowe (wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, uszkodzenie neuronów, naruszenie ciągłości bariery krew-mózg, obrzęk mózgu, wzrost przepływu mózgowego).

Już w trakcie diagnostyki konieczne jest podejmowanie leczenia – należy podać diazepam lub lorazepam dożylnie, a w przypadku utrzymywania się drgawek fenytoinę lub fenobarbital. Jeśli ostry stan zostaje opanowany diazepamem, to leczenie powinno być kontynuowane przy użyciu pochodnych długodziałających fenytoiny. W skrajnie opornych przypadkach chorzy wymagają pełnej sedacji i opieki w oddziale intensywnej terapii. W czasie leczenia ważna jest kontrola glikemii, jonogramu i utlenowania krwi.

4. Krwotok mózgowy

Krwotok mózgowy wymaga natychmiastowego leczenia ze względu na ryzyko wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego i wgłobienia. U chorych na nowotwory najczęściej występuje w wyniku bezpośredniego naciekania naczyń mózgowych przez nowotwór (przerzuty częściej niż pierwotne guzy mózgu) lub w przebiegu koagulopatii oraz leukostazy. Najczęściej krwawienia do wnętrza przerzutu obserwowane są w czerniaku, nowotworach zarodkowych, raku

nerki. Przerzuty raka płuca względnie rzadko wykazują cechy krwawienia, ale ze względu na ich częstość stanowią istotny problem. Krwawienia w przebiegu koagulopatii stwierdzane są częściej w nowotworach hematologicznych. Małopłytkowość, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, niewydolność wątroby sprzyjają krwawieniom. Leukostaza (akumulacja komórek białaczkowych w drobnych naczyniach mózgowych) najczęściej dotyczy chorych na ostrą białaczkę szpikową z leukocytozą powyżej 100 000/ μ l oraz ostrą białaczką limfatyczną z leukocytozą powyżej 400.000/ μ l. W przypadku ostrego krwawienia dominują drgawki i objawy ogniskowe (afazja, hemiplegia, połowicza utrata czucia, zaburzenia widzenia), przy czym rozwój objawów jest nieco wolniejszy w krwawieniach z powodu koagulopatii.

Leczenie powinno być zależne od przyczyny i uwzględniać stany towarzyszące (np. kontrola współistniejącego nadciśnienia tętniczego). Ważne jest opanowanie zaburzeń układu krzepnięcia. Poza postępowaniem swoistym dla przyczyny bezpośredniej konieczne jest oprowadzanie wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. W wybranych przypadkach wskazane jest podjęcie leczenia chirurgicznego.

Kardiologiczne stany nagłe

Poza ogólnie występującymi kardiologicznymi stanami nagłego zagrożenia, u chorych na nowotwory mogą występować ostre powikłania ze strony układu krążenia w wyniku nowotworu lub jego leczenia. Do grupy ostrych powikłań w przebiegu nowotworu należą: tamponada serca w wyniku naciekania nowotworowego osierdzia, ostra niewydolność w przebiegu guzów nowotworowych serca, ostra niewydolność krążenia w przebiegu zespołu rakowiaka i guzów chromochłonnych oraz zapalenia wsierdzia. Do grupy zaburzeń w następstwie prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego należą: ostra niewydolność krążenia po chemioterapii lub radioterapii oraz polekowa niewydolność wieńcowa. Leczenie kardiologicznych stanów nagłych nie odbiega w zasadzie od ogólnie przyjętych zasad postępowania. Co więcej, w okresie intensywnego leczenia przeciwnowotworowego należy monitorować stan wydolności krążenia i prowadzić możliwe najlepsze leczenie współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego. Niezbędna jest świadomość ryzyka zaostrzenia istniejących obciążeń kardiologicznych przez nowotwór lub jego produkty (katecholaminy, serotonina) oraz kardiotoksyczne leki przeciwnowotworowe i napromienianie. Specyficzne postępowanie w tych ostatnich sytuacjach może zasadniczo wpłynąć na wyniki leczenia i jakość dalszego życia chorych.

Do objawów związanych z zajęciem osierdzia należą: duszność, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, kaszel, lęk, czkawka, gorączka, skąpomocz i obrzęki. W badaniu fizykalnym stwierdza się tachykardię, osłabienie tonów serca, tarcie osierdziowe i obrzęki obwodowe.

W tamponadzie serca występują; nadciśnienie tętnicze, arytmia, wzrost ośrodkowego ciśnienia żylnego, tętno paradoksalne, spadek objętości wyrzutniowej z możliwością wstrząsu kardiogenego. Dla sprecyzowania rozpoznania wykonuje się przede wszystkim echokardiografię dwuwymiarową. Dla chorych otyłych lub z współistnieniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc pomocne jest KT klatki piersiowej.

Po stwierdzeniu objawów tamponady serca należy dążyć do wykonania nakłucia osierdzia i płyn z worka osierdziowego należy przesłać na badania biochemiczne, cytologiczne i bakteriologiczne.

U chorych bezobjawowych i bez zaburzeń hemodynamicznych z rozpoznaniem nowotworów chemiowrażliwych (rak piersi, chłoniaki, rak płuca drobnokomórkowy) stosuje się

typowe leczenie systemowe lub radioterapię zależnie od wskazań indywidualnych. W pozostających sytuacjach klinicznych należy też rozważyć wykonanie okienka opłucnowo-osierdziowego (perikardiostomia) z ewentualnym podaniem do worka osierdziowego cytostatyków obliterujących takich jak bleomacyna lub doksorubicyna. W ostrym popromiennym zapaleniu osierdza podaje się niesteroidowe leki przeciwzapalne i glukokortykoidy.

Antracykliny są najbardziej kardiotoksycznymi spośród leków przeciwnowotworowych (w mniejszym stopniu uszkodzenie serca jest powodowane przez mitoksantron, fluorouracyl, cyklofosfamid, taksoidy, trastuzumab). Antracykliny prowadzą zwykle do postępującej kardiomiopatii z włóknieniem serca, co może powodować niekiedy objawy ostrej niewydolności krążenia. Poantracyklinowe uszkodzenie serca sporadycznie pojawia się po podaniu dawki sumarycznej 200 mg/m² doksorubicyny. Ocenia się, że po przekroczeniu dawki 400 mg/m² niewydolność serca dotyczy około 5% chorych. Początkowym objawem jest tachykardia, następnie pojawia się nietolerancja wysiłków. W stadium rozwiniętym występuje obraz niewydolności lewej komory z obniżeniem frakcji wyrzutu. Ostra niewydolność lewokomorowa jest rzadka i powinna być leczona typowo (leki moczopędne, leki inotropowe, inhibitory konwertazy, leki antagonistyczne dla angiotensyny II). Oczywiście jest odstawienie antracyklin. Uszkodzeniu poantracyklinowemu mięśnia serca można zapobiec poprzez kontrolę nadciśnienia i krążenia wieńcowego oraz unikanie przewadniania chorych w czasie chemioterapii, dobór chorych bez istotnych obciążeń, monitorowanie w czasie stosowania antracyklin (echokardiografia z oceną frakcji wyrzutowej). Stosowanie zapobiegawcze deksrazoksanu jest kontrowersyjne. Spośród innych leków, ostre epizody dolegliwości wieńcowych mogą występować w czasie podawania fluorouracylu w ciągłych wlewach 5-dniowych. Pod koniec wlewu dochodzić może u chorych z wcześniejszą niewydolnością wieńcową do gwałtownego skurczu naczyń, a w konsekwencji niedomogi wieńcowej z zaburzeniami rytmu i cechami zawału serca. W postępowaniu szczególnie skuteczne są natychmiast podawane blokery kanału wapniowego (np. diltiazem) i β -blokery. Ostre powikłania towarzyszyć mogą leczeniu cyklofosfamidem w dawkach wysokich (powyżej 120 mg/kg) – w wyniku ostrego zapalenia osierdza i mięśnia serca dochodzi do tamponady serca.

Radioterapia chorych z rozpoznaniem chłoniaków oraz raka piersi często w nieunikniony sposób prowadzi do ekspozycji serca na działanie promieniowania. Popromienne zmiany obejmują szerokie spektrum zaburzeń – od podostrych zapaleń osierdza do tamponady i ostrej niewydolności wieńcowej. Niewydolność wieńcowa i zawał mięśnia serca może ujawniać się po wielu latach od zakończenia leczenia nowotworu.

Niemiarowości serca u chorych na nowotwory mają zwykle charakter zaburzeń nadkomorowych. Najczęstszą przyczyną nowotworową jest naciekanie mięśnia serca oraz działanie kardiotoksyczne leków (antracykliny, fluorouracyl), a także katecholamin w przebiegu guza chromochłonnego. W leczeniu objawowym skuteczny jest amiodaron, ale zawsze trzeba rozważyć leczenie przyczynowe.

Rakowiaki wytwarzają serotoninę, która w nadmiarze powoduje pogrubienie wsierdza i zastawek serca. Najczęściej sytuacja ta występuje w przypadku przerzutów rakowiaka do wątroby (upośledzenie oczyszczania serotoniny). Częściej zmiany dotyczą prawej połowy serca. Występuje niewydolność prawokomorowa z niedomykalnością zastawki trójdzielnej oraz zwężeniem tętnicy płucnej.

Pulmonologiczne stany nagłe

Stany nagłego zagrożenia z zakresu układu oddechowego mogą wynikać z niedrożności dróg oddechowych lub naczyń klatki piersiowej oraz nieprawidłowości mięszu płucnego i opłucnej. Najczęstszym i najpoważniejszym pulmonologicznym stanem nagłego zagrożenia u chorych na nowotwory jest zespół żyły głównej górnej. Innymi stanami nagłymi są: niedrożność dróg oddechowych, zatorowość płucna i ostre choroby mięszu płuc o etiologii infekcyjnej, polekowej, popromiennej lub związane z nowotworowym zajęciem (masywne przerzuty).

1. Zespół żyły głównej górnej

Jest to częsty stan zagrożenia życia w onkologii o etiologii związanej bezpośrednio z nowotworem lub przyczynami nienowotworowymi. W około 85-95% przyczyną jest nowotwór w klatce piersiowej. W pierwszej kolejności prowadzą do niego pierwotne nowotwory płuca (występuje u 5-15% chorych na raka płuca), następnie chłoniaki przedniego śródpiersia (3-8% chorych z tym rozpoznaniem) i przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia innych nowotworów litych (rak piersi i nowotwory jądra). Najczęstszą przyczyną nienowotworową jest zakrzepica.

Klasycznymi objawami zespołu żyły głównej górnej są obrzęk twarzy i szyi, duszność, kaszel, zaczerwienienie skóry twarzy. Ponadto chorzy skarżą się niekiedy na trudności w łykaniu, chrypkę, zawroty i bóle głowy, bóle w klatce piersiowej. W badaniu przedmiotowym stwierdza się obrzęk twarzy i kończyn górnych, poszerzenie żył powierzchownych, sinicę, wytrzeszcz. Podstawą dla rozpoczęcia leczenia jest ustalenie etiologii (rodzaj nowotworu). Rokowanie jest różne – średnie przeżycie wynosi około 7-8 miesięcy, ale istnieją znaczne różnice zależnie od rodzaju nowotworu (np. chorzy z zespołem w przebiegu pierwotnych nowotworów klatki piersiowej żyją średnio poniżej 5 miesięcy). Lepsze rokowanie jest udziałem chorych, u których wystąpienie zespołu jest pierwszym sygnałem obecności nowotworu.

Leczenie może polegać na chemioterapii, radioterapii, leczeniu trombolitycznym i przeciwkrzepliwym oraz metodach inwazyjnych (protezowanie, angioplastyka, naczyniowe przeszczepy omijające). Wybór metod jest ściśle uzależniony od przyczyny zespołu (np. drobnokomórkowy rak płuca – chemioterapia, niedrobnokomórkowy rak płuca – radioterapia). W niektórych przypadkach wartościowe jest skojarzenie obu metod (np. chłoniaki). Dodatkowo, chorzy wymagają leczenia wspomagającego (diuretyki, kortykosteroidy). Wybór leków w programie chemioterapii uzależniony jest od rodzaju nowotworu – niesłuszne jest stosowanie chemioterapii jednolekowej. Należy uwzględniać stan ogólny chorych i założenie leczenia (radykalne lub paliatywne). Radioterapia powinna być metodą z wyboru u chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii oraz w przypadku nowotworów o niewielkiej chemiowrażliwości. Najczęściej stosowane jest frakcjonowane napromienianie w dawkach 2.000 cGy/tydzień – 4000 cGy/4 tygodnie. W razie leczenia radykalnego dawki powinny być wyższe. U chorych z gwałtownie narastającymi objawami zespołu można rozpocząć leczenie od dawki 800 cGy i kontynuować napromienianie niższymi dawkami frakcyjnymi (180-200 cGy) po uzyskaniu poprawy. W związku z częstym współistnieniem zakrzepicy należy rozważyć możliwość leczenia trombolitycznego (urokinaza lub streptokinaza) lub przeciwkrzepliwego. W przypadku braku efektu lub niemożności zastosowania chemioterapii czy

napromieniania, metodami ratującymi mogą być zabiegi protezowania żyły głównej górnej, angioplastyki lub przeszczepów omijających. W leczeniu wspomagającym diuretyki pozwalają uzyskać szybki efekt przeciwozbrzękowy, a kortykosteroidy (hydrokortyzon 100-500 mg dożylnie jednorazowo) doraźną poprawę wydolności oddechowej.

2. Niedrożność dróg oddechowych

Ostra niedrożność dróg oddechowych może występować na poziomie krtani, tchawicy oraz oskrzeli. W celu dokładnego określenia poziomu zwężenia konieczne jest wykonanie laryngoskopii lub bronchoskopii. Przyczyną niedrożności może być zajęcie krtani przez nowotwór, porażenie nerwów krtaniowych, naciekanie nowotworowe tchawicy lub oskrzeli lub ich ucisk z zewnątrz przez powiększone węzły chłonne. Leczenie zależy od poziomu i rozległości zwężenia, przyczyny (np. guz wewnątrzoskrzelowy lub zewnątrzoskrzelowy), stanu ogólnego chorych. Alternatywnymi metodami leczenia są: tracheostomia, wycięcie zmiany, protezowanie, zabiegi laserowania, terapia fotodynamiczna, brachyterapia (samodzielnie lub w skojarzeniu z napromienianiem zewnętrznym). Są to metody leczenia paliatywnego wskazane w przypadku gwałtownie narastającej niedrożności. Ewentualne stosowanie leczenia o założeniu radykalnym jest związane z określeniem rodzaju nowotworu (jego chemio- lub promieniowrażliwości).

3. Ostra zatorowość płucna

W przebiegu nowotworów istnieje wysokie ryzyko zakrzepicy żył głębokich. Komórki nowotworowe uszkadzają ścianę naczyń, wytwarzają trombinę oraz czynniki prokoagulacyjne. Dodatkowo, ryzyko wzrasta przy stosowaniu centralnych cewników żylnych. Wymienione sytuacje usposabiają do występowania zatorowości płucnej. W przypadku klinicznych podejrzeń zatorowości płucnej należy w pierwszej kolejności wykonać scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną (nie jest to badanie całkowicie przesądzające, ale u chorych z nieprawidłową perfuzją i dodatkowo dodatnim wynikiem badania poziomu D-dimerów w krwi uzasadnione jest podejmowanie leczenia w sytuacji stanu nagłego zagrożenia. Wykonywanie innych badań (angiografia, badanie KT spiralną) jest uzasadnione tylko u chorych, u których nie ma wskazań do natychmiastowego leczenia. Poziom D-dimerów jest czułym wskaźnikiem zakrzepicy żył głębokich (czułość powyżej 90%), ale nie jest testem specyficznym (podwyższone wartości obserwowane są po zawałach serca, w zapaleniach płuc, w nowotworach bez zakrzepicy, w okresie pooperacyjnym).

Leczenie chorych z hemodynamicznie stabilną zatorowością płucną polega w pierwszym rzędzie na stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej lub niskocząsteczkowej. Obie postacie heparyny są jednakowo skuteczne. Powinny być podawane w dawkach zależnych od wagi. W przypadku masywnej zatorowości (zamknięcie przynajmniej 2 naczyń płatowych w angiogramie lub spadek o ponad 50% perfuzji w scyntygramie) może dojść do niestabilności hemodynamicznej z wysoką śmiertelnością chorych (ponad 80% w ciągu 6 godzin). Zagrożeniem jest wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej i niewydolność prawokomorowa, co wykrywa echokardiografia. Stan ten jest wskazaniem do leczenia trombolitycznego (w ciągu 24 godzin dochodzi do poprawy hemodynamicznej). Należy pamiętać, że leczenie trombolityczne jest obciążone ryzykiem powikłań krwotocznych (3-krotnie wyższe niż przy stosowaniu heparyny – szczególnie częstym u chorych na nowotwory) i nie należy go podejmować u chorych

w stanie stabilnym hemodynamicznie oraz u chorych z krwawieniami w wywiadzie (ostatnie 6 miesięcy), po przebytych w ciągu ostatnich 10 dni leczeniu chirurgicznym i u chorych z patologią ośrodkowego układu nerwowego. Wśród leków trombolitycznych w zatorowości płucnej stosowane mogą być urokinaza, streptokinaza i aktywator plazminogenu.

4. Stany nagłe w przebiegu chorób mięszu płuc

Stany nagłego zagrożenia w chorobach mięszu płuc u chorych na nowotwory mogą być związane z przyczynami infekcyjnymi, jatrogennymi, progresją nowotworu lub połączeniem wymienionych. Poniżej przedstawione są powikłania jatrogenne (inne – patrz odpowiednie rozdziały). Przyczyny jatrogenne obejmują popromienne zapalenia płuc oraz zapalenie pęcherzyków po chemioterapii. W obu może dochodzić do nagłego wystąpienia duszności, suchego kaszlu i niekiedy gorączki oraz objawów niewydolności oddechowej. Zapalenie popromienne na ogół występuje 2-4 miesiące po zakończeniu radioterapii – u większości chorych ma charakter subkliniczny (ostry stan dotyczy około 5-10% chorych). W radiogramie klatki piersiowej widoczne są pasmowate zacienienia (zwłaszcza w obrębie pól wlotowych radioterapii). Płukanie oskrzelikowo-pęcherzykowe może ujawnić stan zapalny. Po wykluczeniu tła zakaźnego i progresji nowotworu należy niezwłocznie rozpocząć podawanie kortykosteroidów (1 mg/kg metylprednizolonu). Popromienne zapalenie jest szczególnie często po skojarzeniu napromieniania z chemioterapią z udziałem leków pneumotoksycznych).

Zapalenie polekowe występuje szczególnie często po leczeniu bleomycyną, rzadziej po leczeniu busulfanem, karmustyną, cyklofosfamidem, mitomycyną. Przebieg zapalenia polekowego jest bardzo różnorodny – od stanów ostrych do przewlekłych bez dolegliwości. Może ono rozpoczynać się jeszcze w trakcie chemioterapii lub dopiero po jej zakończeniu. Ważne jest szybkie ustalenie rozpoznania i podjęcie leczenia kortykosteroidami oraz antybiotykami w razie powikłań infekcyjnych. Chorzy z zapaleniem po bleomycynie powinni mieć ograniczone do minimum stosowanie tlenu (bleomycyna uczuła płuca na suplementację tlenem i stwarza ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej po tlenoterapii).

Urologiczne stany nagłe

Najczęściej obserwowanymi urologicznymi nagłymi stanami w onkologii są powikłania krwawień pęcherza moczowego, niedrożności dróg moczowych i zakażeń.

1. Krwawienia pęcherza moczowego

Wiele sytuacji klinicznych w onkologii prowadzi do wystąpienia krwawienia z pęcherza moczowego – najczęściej bywa pierwszym objawem nowotworów pęcherza lub objawem nowotworów miednicy naciekających drogi moczowe (rak jelita grubego lub narządu płciowego u kobiet), następstwem popromiennego lub polekowego zapalenia pęcherza, objawem zakażenia lub wynikiem zaburzeń układu hemostazy. Stan nagłego zagrożenia w przypadku krwawienia z pęcherza moczowego najczęściej występuje w zapaleniu krwotocznym po cyklofosfamidzie i ifosfamidzie (patrz – „Metody zmniejszania ryzyka narządowych powikłań leczenia systemowego”), a także zapaleniu popromiennym i krwotocznym zapaleniu wirusowym pęcherza moczowego. Wiele czynników toksycznych powoduje rozlany stan zapalny pęcherza z krwawieniami – m.in. leki alkilujące (cyklofosfamid i ifosfamid). Ostre krwawienie po cyklofosfamidzie na ogół pojawia się w ciągu kilku dni po leczeniu z zastosowaniem wysokich

dawek tego leku (dyzuria, hematuria). Bezpośrednim czynnikiem toksycznym są metabolity cyklofosfamid (zwłaszcza akroleina), które powstają w wątrobie. Obecnie częstość zapalenia pęcherza po lekach alkilujących jest niższa z uwagi na stosowanie osłony mesnej (Uromiteksanem) oraz innych czynności zapobiegawczych (nawadnianie, utrzymanie diurezy). Około 20% chorych napromienianych z powodu nowotworów miednicy małej doświadcza różnego stopnia powikłań ze strony pęcherza moczowego. Może również wystąpić ostre krwawienie w wyniku uszkodzenia drobnych naczyń w przebiegu popromiennego włóknienia śluzówki pęcherza. Krwawienia w przebiegu wirusowego zapalenia pęcherza dotyczą przede wszystkim chorych leczonych chemioterapią wysokodawkowaną z przeszczepem komórek szpiku. Immunodeficyt u tych chorych sprzyja zakażeniom wirusami typu BK, które wywołują krwotoczne zapalenie (krwawienie występuje u około 50% chorych z zidentyfikowanym wirusem).

Nieleczone odpowiednio wcześniej krwawienie prowadzić może do retencji moczu w wyniku tworzenia skrzepów i niedrożności. Należy płukać pęcherz roztworem fizjologicznym NaCl przez cewnik o odpowiednio dużej średnicy w celu ewakuacji skrzepów. W przypadku rozległego krwawienia postępowanie polega na instalacji preparatów hemostatycznych w pęcherzu w ogólnym znieczuleniu. W sytuacji niemożności opanowania krwawień rozważyć trzeba interwencję chirurgiczną.

2. Niedrożność dróg moczowych

Niedrożność jednego lub obu moczowodów może być następstwem bezpośredniego naciekania nowotworowego (pierwotny lub z narządów sąsiednich), ucisku przez masy węzłowe (pozaotrzewnowe lub miednicy) oraz przerzutów z odległych umiejscowień. Wśród nowotworów, które powodują niedrożność moczowodów w około 70% jest związana z rakiem prostaty, rakiem szyjki macicy lub rakiem pęcherza (pozostałe 30% – rak piersi, chłoniaki i nowotwory układu pokarmowego). Rzadkimi przyczynami są zwłóknienia pozaotrzewnowe po leczeniu chirurgicznym lub radioterapii.

Ostra niedrożność moczowodowa objawia się najczęściej silnym bólem o typie kolki z oligurią lub anurią w zależności od zajęcia jednego lub obu moczowodów. Leczenie polega na szybkim wykonaniu nefrostomii przezskórnej lub protezowania moczowodu w celu uzyskania szybkiej dekompresji.

Gastroenterologiczne stany nagłe

Charakterystyka gastroenterologicznych stanów nagłego zagrożenia u chorych na nowotwory jest podobna do analogicznych stanów w całej populacji. Postępowanie u chorych na nowotwory również nie różni się zasadniczo od ogólnie przyjętych zasad, aczkolwiek zawsze trzeba mieć na uwadze specyficzne uwarunkowania onkologiczne. U chorych na nowotwory najczęściej obserwowanymi gastroenterologicznymi stanami nagłego zagrożenia są: krwawienia z przewodu pokarmowego, niedrożność, perforacje jelitowe, ostra niewydolność wątroby. Poniżej przedstawione są jedynie specyficzne dla onkologii cechy wymienionych sytuacji.

1. Krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego

Nowotwory są niezbyt częstą bezpośrednią przyczyną krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (jedynie w 10-17% przypadków, natomiast znacznie częściej u cho-

rych na nowotwory krwawienia są spowodowane przez współistniejący krwotoczny nieżyt lub owrzodzenie oraz żyłaki przełyku). Należy pamiętać, że wielu chorych na nowotwory może nie zgłaszać dolegliwości dyspeptycznych przed wystąpieniem krwawienia. Ryzyko występowania krwawienia jest szczególnie wysokie u chorych przewlekle przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (zwłaszcza, jeśli stosowane są u nich kortykosteroidy i/lub leki przeciwkrzepliwie). W przypadku wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego należy w pierwszej kolejności ocenić jego intensywność oraz wpływ na stan hemodynamiczny. U chorych z masywnym krwawieniem i objawami wstrząsu konieczne jest leczenie operacyjne (podobnie jak u chorych z przewlekłym krwawieniem, u których konieczne są częste przetoczenia krwi). Alternatywą są endoskopowe zabiegi (laser, elektrokoagulacja i inne). U 80% chorych z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego wystarcza leczenie zachowawcze oparte na stosowaniu leków z grupy antagonistów receptora H_2 .

2. Krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Krwawienia z dolnej części przewodu pokarmowego stanowią generalnie mniejsze zagrożenie dla życia (przykładowo, wstrząs w przebiegu krwawienia z górnego odcinka dotyczy około 35%, a z dolnego niespełna 20% chorych). Rzadziej występuje konieczność przetoczeń krwi (odpowiednio, około 65% i 35% chorych). Podobnie do krwawienia z górnego odcinka, również w przypadku krwawienia z dolnego odcinka najważniejsza jest ocena wpływu na stan hemodynamiczny. W dalszej kolejności należy ustalić przyczynę krwawienia i rozpocząć leczenie oraz ewentualne zapobieganie nawrotom krwawienia. Drogą kolonoskopii możliwe jest zastosowanie leczenia miejscowego z użyciem podobnych metod, jak w przypadkach krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

3. Niedrożność

Niedrożność występuje u około 25-40% chorych poprzednio leczonych z powodu nowotworów (w tym, u około 1/3 chorych przyczyna nie jest związana z nowotworem). Natomiast wśród chorych z przerzutami niedrożność z reguły jest przyczynowo związana z nowotworem. Najczęściej niedrożność występuje w rozsiałym raku żołądka, jelita grubego, trzustki i jajnika. Niedrożność pochodzenia nowotworowego częściej dotyczy jelita grubego niż cienkiego. Symptomatologia niedrożności u chorych na nowotwory nie odbiega od typowego obrazu. Leczenie zależy od etiologii zwężenia i możliwości wykonania resekcji. U chorych z niedrożnością w przebiegu pierwotnego raka jelita grubego polega na wykonaniu kolostomii lub subtotalnego (segmentalnego) wycięcia jelita z wytworzeniem anastomozy. W przypadku zmian nieoperacyjnych alternatywą są zabiegi endoskopowe (rozszerzanie, laserowanie, terapia fotodynamiczna, stenty).

Bibliografia

1. Posner JB: Neurologic complications of cancer. Philadelphia, Davis, 1995.
2. Byrne TN: Spinal cord compression from epidural metastases. N Engl J Med. 1992, 327: 614-619.
3. Loblaw DA, Lapierre NJ: Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. J Clin Oncol 1998, 16: 1613-1624.

4. Schiff D, Batchelor T, Wen PY: Neurologic emergencies in cancer patients. *Neurol Clin* 1998, 16: 449-483.
5. Makris A, Kunkler IH: Controversies in the management of metastatic spinal cord compression. *Clin Oncol* 1995, 7: 77-81.
6. Stieg PE, Kase CS: Intracranial hemorrhage: diagnosis and emergency management. *Neurol Clin* 1998, 16: 373-390.
7. Frushman WH, Tee HCM, Keefe D i wsp: Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. *Curr Probl Cancer* 1997, 21: 301-360.
8. Singal P, Iliskovic N: Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998, 339: 900-905.
9. Keefe DL: Cardiovascular emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000, 27: 244-255.
10. Goldharber SZ: Pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1998, 339: 93-104.
11. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. *Chest* 1998, 113: 499-504.
12. Aurora R, Milite F, van der Els J: Respiratory emergencies. *Semin Oncol* 2000, 27: 256-269.
13. Russo P: Urologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000, 27: 284-298.
14. Schnoll-Sussman F, Kurtz RC: Gastrointestinal emergencies in the critically ill cancer patient. *Semin Oncol* 2000, 27: 270-283.

XXIX. Powikłania metaboliczne nowotworów

Tadeusz PIENKOWSKI

Zaburzenia metaboliczne występujące u chorych na nowotwory mogą utrudniać ich rozpoznanie i leczenie. Stanowią również stan bezpośredniego zagrożenia życia chorych. Z tych powodów wynika konieczność zapobiegania ich wystąpieniu, wczesnego rozpoznawania i właściwego leczenia.

Zaburzenia metaboliczne występować mogą zarówno w związku z prowadzonym leczeniem jak i być wynikiem samej choroby nowotworowej. Stanowią one duże wyzwanie w codziennej praktyce lekarskiej. Ich rozpoznanie może być utrudnione z uwagi na objawy choroby nowotworowej. Dodatkowo mogą dotyczyć chorych, u których uzyskano remisję i którzy rokują wyleczenia. Zaburzenia te mogą być stanami bezpośredniego zaburzenia życia i wymagają podjęcia szybkich działań diagnostycznych i terapeutycznych. Do najważniejszych z punktu widzenia praktyki klinicznej należą: zespół ostrego rozpadu guza, hiperkalcemia, hiperurikemia, hiponatremia oraz kwasica mleczanowa [1].

Zespół ostrego rozpadu guza

Naturalna lub spowodowana leczeniem śmierć komórek nowotworowych może prowadzić do wystąpienia złożonych, gwałtownie występujących zaburzeń metabolicznych określanych terminem zespół ostrego rozpadu guza. Uwolnienie i katabolizm kwasów nukleinowych uwolnionych w skutek rozpadu guza powoduje hiperurikemię. Zawartość fosforu w komórkach nowotworowych jest większa niż w komórkach fizjologicznych. Uwolnienie z nich fosforu prowadzi do hiperfosfatemii. Hipokalcemia spowodowana jest wiązaniem wapnia przez związki fosforu. Rozpoznanie zespołu ostrej lizy guza stanowi wskazanie do podjęcia natychmiastowego leczenia. Rokowanie w tym zespole jest poważne.

Zespół ostrego rozpadu guza występuje najczęściej u chorych na białaczkę i chłoniaki szczególnie chłoniaka Burkitta. Nowotwory te cechują się szybkim podwajaniem masy guza i znaczną chemiowrażliwością. Częstość występowania zespołu ostrej lizy guza u chorych

na nowotwory hematologiczne wynosi około 20%. U chorych na nowotwory lite zespół ten występuje znacznie rzadziej i jego częstość wynosi około 1%. Przebieg kliniczny zależy od szybkości narastania zaburzeń biochemicznych i waha się od przypadków bezobjawowych do ciężkich zagrażających życiu stanów.

Zespół ostrej lizy guza występuje zwykle po podaniu skutecznej chemioterapii, może pojawiać się wskutek napromieniania, opisany został jako powikłanie po lekach hormonalnych i przeciwciałach monoklinalnych. Zwykle zespół rozpadu guza pojawia się w ciągu kilku godzin lub dni od rozpoczęcia leczenia.

W obrazie klinicznym dominują objawy niewydolności nerek, zaburzenia w obrazie elektrokardiograficznym.

Rozpoznanie zespołu ostrej lizy guza ustalane jest na podstawie zaburzeń biochemicznych i objawów klinicznych. Do ustalenia rozpoznania niezbędne jest stwierdzenie zaburzeń w badaniach laboratoryjnych i co najmniej jednego objawu klinicznego.

Zespół ostrej lizy guza klasyfikowany jest wg skali Cairo i Bishopa [2, 3]

Tabela 29.1. Klasyfikacja zespołu ostrej lizy guza wg Cairo i Bishopa

Objaw	Stopień					
	0	1	2	3	4	5
Kreatynina w surowicy	$\leq 1,5$ x pow. normy	1,5 x pow. normy	$> 1,5 - 3,0$ x pow. normy	$3,0 - 6,0$ x pow. normy	$> 6,0$ x pow. normy	Zgon
Zaburzenia rytmu serca	Brak	Bez wskazań do leczenia	Wskazania do leczenia	Objawowe; kontrolowane farmakologicznie lub kardiowersja, defibrylacja	Zagrażające bezpośrednio życiu, niewydolność krążenia, hipotonia, wstrząs	Zgon
Zaburzenia świadomości	Brak	Brak	Drżenia lub ogniskowe drgawki ustępujące po lekach przeciwdrgawkowych; niezakłócające aktywności	Drgawki słabo kontrolowane farmakologicznie	Nawracające uogólnione drgawki trudne do kontroli, stan padaczkowy	Zgon

Wg [2]

Czynnikami ryzyka wystąpienia zespołu ostrej lizy guza są:

- chłoniak Burkitta
- białaczka limfoblastyczna
- ostra białaczka limfatyczna

- lite nowotwory o wysokim indeksie proliferacji i dużej wrażliwości na leczenie
- masywne zmiany nowotworowe (>10 cm)
- wysoka leukocytoza (>25 000/uL)
- podwyższony poziom LDH (>2 x norma)
- wysoki poziom kwasu moczowego (>7,5 mg/DL)
- współistniejąca niewydolność nerek
- oliguria
- podawanie leków nefrotoksycznych
- odwodnienie
- skąpomocz [2,3]

Ze względu na ciężki przebieg i zagrożenie dla życia należy u wszystkich chorych przed podjęciem leczenia ocenić ryzyko wystąpienia zespołu ostrej lizy guza i podjąć leczenie profilaktyczne. Najlepszym sposobem leczenia zespołu ostrej lizy guza jest zapobieganie jego wystąpieniu.

Chorzy z czynnikami ryzyka powinni mieć zapewnione odpowiednie nawodnienie przed i w czasie prowadzenia leczenia. W ramach profilaktyki konieczne jest prowadzenie bilansu płynów, nawodnienie chorych i wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych. Zapobiegawczo należy podać allopurinol, wskazana jest alkalizacja moczu gdyż kwaśny odczyn moczu jest również czynnikiem wystąpienia tego powikłania.

Objawy kliniczne zespołu lizy guza są niecharakterystyczne. Możliwe jest występowanie przypadków skąpoobjawowych lub nawet bezobjawowych. Objawy kliniczne są skutkiem zaburzeń elektrolitowych i ostrej niewydolności nerek. U chorych z zespołem ostrej lizy guza wystąpić mogą: zaburzenia rytmu serca i nagłe zatrzymanie krążenia, zaburzenia czynności mięśni, nerwów obwodowych, drgawki, skurcz mięśni.

Rozpoznanie zespołu ostrej lizy guza stawiane jest w oparciu o stwierdzenie podwyższenia surowicy poziomu kwasu moczowego, kreatyniny, fosforanów i potasu, obniżenia poziomu wapnia, stwierdzenia niewydolności nerek i objawów klinicznych. U wszystkich chorych z zespołem lizy guza wskazane jest natychmiastowe podjęcie leczenia, gdyż stan ten bezpośrednio zagraża życiu chorym. W czasie leczenia należy monitorować stężenie elektrolitów, kwasu moczowego, fosforanów, wapnia i kreatyniny. Częstość wykonywania oznaczeń powinna zależeć od stanu klinicznego pacjenta. Leczenie powinno obejmować utrzymanie odpowiedniej podaży płynów i diurezy. Nawodnienie chorych jest najistotniejszym postępowaniem. Zalecana dawka wynosi 3000 ml/m² dziennie. Przy prowadzeniu nawodnienia konieczne jest podawanie diuretyków pętlowych. Alkalizacja moczu ma na celu zapobieganie krystalizacji kwasu moczowego. Postępowanie to budzi jednak pewne kontrowersje, gdyż podawanie dwuwęglanów sodu celem jego wywołania może prowadzić do pogorszenia neurologicznych objawów hipokalcemii. Drugim istotnym elementem jest leczenie hiperkaliemii. Zalecane jest stosowanie hipertonicznych roztworów glukozy, leków nasilających wydalanie potasu przez jelita. Hiperfosfatemia i związana z tym hipokalcemia powinny być leczone przez podawanie doustne leków wiążących fosfor. Preparaty wapnia powinny być stosowane w przypadku wystąpienia objawów klinicznych hipokalcemii. Leki te mogą powodować, bowiem powstawanie zwapnień.

Hiperurykemia powinna być intensywnie leczona. Wskazane jest stosowanie allopurinolu, lek ten obniża poziom kwasu moczowego przez hamowanie oksydazy ksantynowej.

Enzym ten odgrywa główną rolę w przemianie ksantyn w kwas moczowy. Ze względu na swój mechanizm działania poziom kwasu moczowego po podaniu allopurinolu obniża się dopiero po 48 do 72 godzin. Allopurinol podawany jest doustnie, najczęściej w dawce 300 mg dziennie. Lek ten może być stosowany w wyższej dawce nawet 400 mg/m² dziennie. Innym sposobem obniżania kwasu moczowego jest podanie razburikazy. Jest to enzym, który katalizuje przemianę kwasu moczowego do alantoiny i szybko obniża poziom kwasu moczowego. Lek ten podawany jest dożylnie. W przypadku leczenia, razburikinazą nie ma wskazań do alkalizacji moczu [4,5,6].

W czasie całego leczenia niezbędne jest prowadzenie bilansu płynów, stałe monitorowanie elektrolitów i czynności nerek. W przypadku utrzymywania się objawów niewydolności nerek konieczne jest wykonywanie hemodializy [4,5,7].

Hiperkalcemia

Hiperkalcemia jest najczęstszym metabolicznym powikłaniem nowotworów i występować może nawet u 10% wszystkich chorych na nowotwory. Ryzyko wystąpienia zależy od szeregu czynników, rodzaju nowotworu, postępowania przerzutów do układu kostnego, rodzaju stosowanego leczenia. Najczęściej hiperkalcemia występuje w raku piersi, szpiczaku mnogim, raku płuca i raku nerki. Powikłanie to może wystąpić zarówno u chorych z przerzutami do układu kostnego jak i u chorych bez przerzutów w tej lokalizacji. W patomechanizmie tej choroby dochodzi do wydzielania substancji podobnej do parathormonu. W patomechanizmie tego zespołu największą rolę odgrywają substancje o charakterze mediatorów humoralnych, są one wydzielane przez komórki nowotworowe i w konsekwencji oddziaływania na układ kostny powodują uwalnianie wapnia.

Hiperkalcemia może przebiegać jako bezobjawowa lub objawowa. Podstawowe znaczenie w diagnostyce ma wywiad i badanie kliniczne. Dolegliwości zgłaszane przez chorych są pochodną zaburzeń elektrolitowych. Najczęściej występuje wzmożone pragnienie, oliguria, występować mogą zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, osłabienie, senność aż do zaburzeń świadomości i śpiączki włącznie. Występuje bradykardia i arytmia. Częstym objawem są nudności i wymioty, odwodnienie przy nadmiernym pragnieniu. U chorych nieleczonych może wystąpić niedrożność o charakterze niedrożności porażennej. W EKG obserwuje się skrócenie QT i wydłużenie PR. Podstawowe znaczenie ma stwierdzenie podwyższonego poziomu wapnia w surowicy. Rozpoznanie hiperkalcemii może nastręczać trudności gdyż jej objawy występować mogą u chorych na nowotwory i inne choroby. W rozpoznawaniu hiperkalcemii istotne jest oznaczenie tzw. Skorygowanego poziomu wapnia według następującego wzoru – skorygowany poziom Ca (mg/dl) = oznaczony poziom Ca (mg/dl) – poziom albumin (g/dl) + 4,0 (stężenie w mg/dl można zamienić na mmol/l przez pomnożenie przez 0,2495) [8].

Leczenie zależy od stanu klinicznego chorych i poziomu wapnia. W przypadku chorych bezobjawowych lub skąpoobjawowych z poziomem wapnia poniżej 12 mg/dl, u których możliwe jest podawanie doustne płynów nie ma wskazań do hospitalizacji i leczenie może być prowadzone ambulatoryjnie. Podstawowe znaczenie ma zapewnienie odpowiedniej podaży płynów, odstawienia leków nefrotoksycznych oraz fizykoterapia. U chorych tych zalecane jest stosowanie doustnych lub dożylnych bisfosfonianów.

W przypadku chorych, u których występują objawy kliniczne i są w złym stanie ogólnym konieczna jest hospitalizacja. W pierwszym rzędzie u chorych tych należy wyrównać niedobory płynów, podać leki moczopędne, zatem zwiększyć przepływ krwi przez nerki i zwiększyć wydalanie moczu. Objętość podanych płynów zależy od stopnia odwodnienia, stanu układu krążenia i wydolności nerek. Najczęściej zaleca się podanie 250 – 500 ml/h. Tego rodzaju nawodnienie należy prowadzić 12 lub 24 h. Jako nawodnienie należy stosować sól fizjologiczną i płynu Ringera. Po wyrównaniu niedoborów konieczne jest dalsze utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia. W przypadku uzyskania prawidłowego nawodnienia wskazane jest podanie diuretyków pętlowych np. furosemidu w dawce 20 – 40 mg i.v. Częstość podawania diuretyków zależy od poziomu elektrolitów i stanu nawodnienia. Konieczna jest stała kontrola poziomu potasu, wapnia, sodu, fosforu, wapnia zjonizowanego oraz prowadzenie bilansu płynów. Podawanie diuretyków pętlowych jest przedmiotem kontrowersji, gdyż leki te mogą być neurotoksyczne oraz mogą przez nadmierne wydzielanie sodu hamować wydzielanie wapnia. Stosowanie diuretyków przed uzyskaniem właściwego nawodnienia jest absolutnym przeciwwskazaniem.

Lekami o podstawowym działaniu w leczeniu hiperkalcemii nowotworowej są bisfosfoniany. Substancje te hamują resorpcję wapnia przez zahamowanie czynności osteoklastów. W leczeniu ostrej hiperkalcemii konieczne jest zastosowanie bisfosfonianów dożylnych. Istnieje kilka preparatów, które znajdują zastosowanie w leczeniu hiperkalcemii, są to np.: kłodronian, pamidronian, zoledronian. Podanie 90 mg pamidronianu w długotrwałym wlewie dożylnym powoduje wystąpienie normokalcemii u 60 do 100% chorych. Kłodronian powinien być stosowany przez 5 kolejnych dni w dawce 300 mg i.v. zoledronian podaje się w dawce 4 mg i.v [9,10,11].

Zastosowanie kortykosterydów może być pomocne w przypadku hiperkalcemii w przebiegu chłoniaków, raka piersi. Leczenie to ma charakter pomocniczy. U chorych z niewydolnością nerek, u których zastosowanie bisfosfonianów jest niemożliwe zalecane jest podawanie kalcytoniny łososiowej. Kalcytonina powoduje dość szybko obniżenie poziomu wapnia, ale efekt jest krótkotrwały.

Podawanie mitramycyny z uwagi na toksyczność tego preparatu jest obecnie zarzucone. Azotan galu jest lekiem bardzo skutecznym, podobnie efektywnym jak bisfosfoniany, ale z uwagi na wysoką skuteczność tych ostatnich jest również praktycznie niestosowany. W przypadku nieskuteczności klasycznego leczenia istnieją wskazania do wykonywania dializy. Chorzy, u których istnieje możliwość prowadzenia leczenia przeciwnowotworowego powinni takie leczenie otrzymać.

Istotne znaczenie ma zapobieganie hiperkalcemii. Czynnikiem, które zmniejszają ryzyko jej wystąpienia jest przyczynowe leczenie przeciwnowotworowe, zapewnienie właściwej podaży płynów i unikanie odwodnienia. Niezwykle istotne jest prowadzenie aktywności fizycznej.

U chorych, u których wystąpiły przerzuty do układu kostnego istnieją wskazania do zastosowania bisfosfonianów. Prowadzenie takiego leczenia zmniejsza ryzyko kolejnych epizodów kostnych i złamań [7,8].

Hiperurykemia

Podwyższenie poziomu kwasu moczowego w surowicy, czyli hiperurykemia najczęściej występuje u chorych na białaczkę, chłoniaki, czerwienicę. Może być związana z samym

przebiegiem nowotworu jak i zastosowanym leczeniem. Zwiększone ryzyko hiperurykემii związane jest ze stosowaniem tiazydów, furosemidu, kwasu edakrynowego, etambutolu, pirazymidu oraz leków z grupy antymetabolitów. Zwiększone ryzyko hiperurykემii występuje u chorych na szybko rosnące nowotwory z dużą wyjściową masą guza, dużą limfocytózą w przypadku białaczek, u których podanie cytostatyków doprowadziło do znacznej remisji. W wyniku podwyższania się poziomu kwasu moczowego i jego krystalizacji w kanalikach nerkowych dochodzi do wystąpienia niewydolności nerek. Powikłanie to ma największe znaczenie w przebiegu hiperurykემii. Obraz klinicznie jest niecharakterystyczny. W związku z niewydolnością nerek występować mogą nudności, wymioty, zaburzenia świadomości. Inną grupę objawów to bóle stawów i chrząstek. Rozpoznanie opiera się na wykazaniu zwiększonego poziomu kwasu moczowego w surowicy, podwyższonym poziomie kreatyniny i mocznika. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie podwyższonego poziomu kwasu moczowego w surowicy. Leczenie polega na zapewnieniu właściwego nawodnienia, kontrolowania poziomu elektrolitów. W przypadku wystąpienia bezmoczności występują wskazania do leczenia dializami. Klasyczne leczenie polega na podawaniu allopurinolu w dawkach 300-600 mg/dziennie. Lek ten działa z pewnym opóźnieniem. Innym sposobem leczenia jest podawanie rasburitakazy. Preparat ten hamuje powstawanie kwasu moczowego. U chorych z niewydolnością nerek istnieją wskazania do przeprowadzenia hemodializ. Leczenie dializami jest bardzo skuteczne w tym powikłaniu.

Czynnikami ryzyka hiperurykემii jest rozpoznanie szybko rosnącego nowotworu, odwodnienie, podeszły wiek i przewidywana bardzo dobra odpowiedź na leczenie przyczynowe. U chorych z czynnikami ryzyka istotne jest przeprowadzenie właściwej profilaktyki. Profilaktyka polega na odstawieniu leków nefrotoksycznych i leków zwiększających ryzyko hiperurykემii. Należy wyrównać niedobory płynów i elektrolitów, wykonać alkalizację moczu. W czasie leczenia należy starannie monitorować poziom kwasu moczowego i elektrolitów [4,5,6].

Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego

Komórki nowotworowe mogą wydzielać hormon antydiuretyczny, w konsekwencji tego dochodzi do wystąpienia tego zespołu. Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego może wystąpić w przypadku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, krwawień w tej okolicy, zaburzeniami czynności płuc i obrzękami. Najistotniejszym objawem jest hiponatremia, szczególnie groźna, gdy dochodzi do dużego i szybkiego spadku poziomu sodu w surowicy.

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie stwierdzenia współistnienia czterech objawów laboratoryjnych: hiponatremii (poziom sodu poniżej 135 mg/l), hiposmotycznego osocza (osmolarność osocza poniżej 280 mOsm/kg), hiperosmotycznego moczu (osmolarność moczu powyżej 500 mOsm/kg) oraz hipernatremię w moczu (poziom sodu w moczu powyżej 20 mEq/l). Objawami klinicznymi hiponatremii są osłabienie, brak łaknienia, senność, trudność w skupieniu uwagi, śpiączka. Wystąpić może obrzęk mózgu oraz neurologiczne objawy ogniskowe. Leczenie polega na odstawieniu leków mogących prowadzić do zaburzeń czynności wydalania wody. Wśród leków stosowanych w onkologii morfina, winkrystyna, cyklofosfamid mogą to powodować. Leczenie jest wskazane u chorych z objawami szczególnie, gdy poziom sodu jest poniżej 125 mEq/l. Celem leczenia jest zapewnienie odpowiedniej diurezy

oraz właściwej podaży sodu i potasu. Wskazane jest podawanie hipertonicznych roztworów chlorku sodu i furosemidu. Podstawowe znaczenie ma prowadzenie leczenia przyczynowego. U chorych bezobjawowych lub skąpobjawowych zaleca się ograniczenie podaży płynów do poziomu 500-1000 ml/dobę [12].

Kwasica mleczanowa

Przyczyną kwasicy mleczanowej jest zmniejszenie perfuzji tkanek i hipoksja w efekcie, czego dochodzi do wytwarzania mleczanów w środowisku beztlenowym. Kwasica mleczanowa może wystąpić przy wstrząsie, posocznicy, ciężkiej niedokrwistości. U chorych na nowotwory zdarza się w przebiegu gwałtownie rozwijających się nowotworów układu krwiotwórczego. W guzach litych występuje bardzo rzadko. Wystąpieniu kwasicy mleczanowej sprzyjać może uszkodzenie wątroby lub zajęcie jej przez przerzuty. W przypadku nowotworów hematologicznych stanowi część pierwotnego obrazu klinicznego i ustępuje w przypadku uzyskania remisji. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie stwierdzenia poziomu mleczanów powyżej 4 mEq/l i zmniejszeniu rezerwy zasadowej. W leczeniu podstawowe znaczenie ma systemowe leczenie przyczynowe. Istotne jest utrzymanie odpowiedniego ciśnienia tętniczego, nawodnienie chorych. Zastosowanie dializ jest bardzo skutecznym sposobem postępowania [13].

Bibliografia

1. Flombaum C.D.: Metabolic emergencies In the cancer patient. *Semin Oncol* 2000, 27;322.
2. 2. Cairo M, Bishop M: Tumor lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004, 127;3-11.
3. Drakos P, Bar-Ziv J., Catane R: Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1994, 17:502.
4. Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001, 28, (2 Suppl 5):9.
5. Coiffier B, Altman A, Pui CH, i wsp. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*, 2008, 26:2767-2778.
6. Jeha S, Kantarjian H, Irwin D i wsp. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), In the management of malignancy associated hyperuricemia in pediatric and adult patients. Final Results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005;19;34-38.
7. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C i wsp. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Hematologica* 2008;98;1877-1885.
8. Mundy G.R., Guise T.A.: Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med.* 1997,103:134.
9. Esbrit P, Hypercalcemia of malignancy – new insights in to and old syndrom. *Clin Lab.* 2001;47;67.
10. Purohit O, Radstone C, Anthony C. i wsp. A randomized double blind comparison of intra versus pamidronate and clodronate in the hypercalcemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995;72;12;89.
11. Carteni G, Bordonaro R, Giotta F i wsp. Efficacy and safety of zoledronic acid in patients with breast cancer metastatic to bone: A multicenter clinical trial. *Oncologist* 11:841-848.
12. Raftopoulos H : diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 15:1341-1347,2007.
13. Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA i wsp. Lactic acidosis a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. *Cancer* 2001;92 2237.

XXX. Rehabilitacja w onkologii

Hanna TCHÓRZEWSKA-KORBA

Celem rehabilitacji w onkologii jest zmniejszenie ujemnych następstw chorób nowotworowych i ich leczenia, w sferze fizycznej, psychicznej, zawodowej i społecznej [1].

W Polsce rehabilitację w onkologii zapoczątkował w 1972 roku prof. Andrzej Kułakowski, organizując w Instytucie Onkologii w Warszawie pierwszą placówkę rehabilitacji dla kobiet po radykalnej operacji raka piersi, przekształconą w 1984 roku w Zakład Rehabilitacji w strukturach Centrum Onkologii.

Rehabilitacja psychofizyczna powinna być integralną częścią leczenia onkologicznego.

Postrzeganie człowieka jako całości warunkuje poczucie tożsamości psychofizycznej. W wyniku leczenia onkologicznego bardzo często dochodzi do zaburzenia tego poczucia i dlatego wszelkie dostępne metody szeroko rozumianej rehabilitacji powinny być wykorzystane w celu zapewnienia odpowiedniej jakości życia chorych.

Szczególnie w sytuacji gdzie leczenie powoduje okresowe lub trwałe kalectwo fizyczne pacjent powinien być kierowany do odpowiednich placówek w celu podjęcia usprawniania. Celem fizjoterapii (leczenia ruchem) jest również pokazanie pacjentom, że można żyć lepiej i w trakcie leczenia onkologicznego bez oznak kalectwa fizycznego (peruki, sprzęt ortopedyczny, rehabilitacyjny, protezy piersi).

Uszkodzenie ciała może powodować zaburzenie koherencji społecznej a co za tym idzie wypadanie z różnych ról społecznych.

Rehabilitacja ruchowa (fizjoterapia) jest jedną z metod przekonania pacjenta onkologicznego o własnej skuteczności w poprawie stanu fizycznego i wpływie na swój los w czasie choroby rekonwalescencji.

W wyniku wieloletnich doświadczeń opracowano zasady postępowania usprawniającego u chorych o różnym umiejscowieniu nowotworów:

- rehabilitacja po leczeniu raka gruczołu piersiowego,
- rehabilitacja chorych przed i po rozległych operacjach odtwórczych,
- metody zapobiegania i leczenia zachowawczego obrzęku chłonnego,



- rehabilitacja chorych na nowotwory płuca,
- rehabilitacja chorych leczonych z powodu guzów tkanek miękkich i kości,
- rehabilitacja chorych po leczeniu nowotworów głowy i szyi,
- rehabilitacja chorych po zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej (rak jelita grubego, rak żołądka, operacje ginekologiczne i urologiczne),
- rehabilitacja niedowładów i porażień będących następstwem zabiegów operacyjnych, radioterapii i chemioterapii,
- fizjoterapia u chorych w okresie leczenia paliatywnego [2].

Fizjoterapia po leczeniu raka piersi

Celem programu jest ograniczenie niekorzystnych fizycznych następstw leczenia raka piersi: brak piersi po amputacji lub zmiana konsystencji i wyglądu po leczeniu oszczędzającym, ograniczenie zakresu ruchu i siły mięśniowej kończyny i obręczy barkowej strony operowanej, wtórny obrzęk chłonny kończyny, wady postawy wynikające z zaburzenia statyki tułowia. Program kompleksowego usprawniania obejmuje:

1. Rehabilitację psychofizyczną w czasie pobytu w szpitalu. W tym okresie prowadzi się ćwiczenia indywidualne i zespołowe mające na celu utrzymanie ruchomości stawów obręczy barkowej strony operowanej, stosuje się wstępną profilaktykę przeciwobrzękową – specjalistyczny masaż wspomagający przepływ chłonki, wysokie układanie kończyny (elewacja kończyny).
2. Postępowanie rehabilitacyjne po opuszczeniu szpitala (6 tygodni), prowadzone w zakładach lub przychodniach rehabilitacyjnych. W okresie tym stosuje się profilaktykę przeciwobrzękową – ćwiczenia oddechowe oraz naukę automasażu, usprawnianie kończyny i pasa barkowego strony operowanej oraz indywidualne i zbiorowe zajęcia psychoterapeutyczne.
3. Postępowanie specjalne podejmowane w przypadku wystąpienia obrzęku chłonnego oraz wad postawy, będących następstwem zabiegu operacyjnego. W wypadku wystąpienia

obrzęku stosuje się kompleksową terapię obrzęku, wodolecznictwo oraz kinezyterapię. W wypadku wystąpienia odstającej łopatki lub uniesienia czy obniżenia barku wykonuje się różne formy masażu, elektrostymulacje nerwów i mięśni oraz kinezyterapię.

Rehabilitacja przed i po rozległych operacjach odtwórczych

Postępowanie usprawniające przed zabiegiem operacyjnym obejmuje:

– przygotowanie mięśni wykorzystywanych w zabiegach naprawczych – ćwiczenia, różne formy masażu, elektrostymulacja – przygotowanie miejsca bioreczgo poprzez zastosowanie różnych form masażu i jonoforezy jodu w celu zmiękczenia blizn po wcześniejszej operacji.

Postępowanie po zabiegach odtwórczych obejmuje: usprawnianie w miejscu wykonanej rekonstrukcji, usprawnianie w miejscu bioreczym – kompensacja funkcji użytych do przeszczepu grup mięśniowych.

Warto podkreślić, że zabiegi fizykalne wspomagające proces rehabilitacji wykazują zwykle działanie bodźcowe. Mogą być stosowane po konsultacji z prowadzącym lekarzem onkologiem, który określi zakres i rodzaj zabiegów [3].

Profilaktyka i zachowawcze leczenie obrzęku

Występowanie obrzęku chłonnego u chorych leczonych z powodu nowotworów jest częstym powikłaniem [4]. Podstawowe znaczenie ma prowadzenie profilaktyki przeciwobrzękowej czyli propagowanie zachowań prozdrowotnych i prowadzenie profilaktycznego automasażu. Obrzęk jako powikłanie późne może wystąpić w czasie od 6 miesięcy do kilkunastu lat od zakończenia leczenia, a prawdopodobieństwo jego wystąpienia narasta w czasie. Według części autorów, dominacja ręki, wiek pacjentek oraz otyłość są również czynnikami ryzyka powstania obrzęku. Z uwagi na fakt, że leczenie obrzęku limfatycznego jest metodą żmudną, a w przypadkach zaawansowanych – stosunkowo mało skuteczną, ważne jest zapobieganie jego wystąpieniu. **Aby uniknąć obrzęku należy:**

- do odpoczynku i spania układać kończynę górną w elewacji, dwa razy dziennie wykonywać automasaż i ćwiczenia ruchowe;
- unikać spania na operowanym boku;
- unikać wykonywania w rękę zastrzyków;
- unikać szarpnięć np. smyczą psa lub w środkach lokomocji;
- unikać dźwigania, przegrzewania ręki (stosowania maści rozgrzewających, gorących kąpielii, opalania);
- nie uciskać ręki np. zbyt obcisłymi rękawami, bransoletkami, zegarkiem, aparatem do pomiaru ciśnienia krwi;
- unikać urazów, takich, jak użądlenia owadów, ukłucia, skaleczenia, oparzenia;
- dbać o prawidłową wagę, otyłość sprzyja obrzękom;
- należy uprawiać jakąś formę ruchu, dbać o aktywność fizyczną – wskazane pływanie, nordic walking.

W razie wystąpienia obrzęku wskazane jest wdrożenie kompleksowej zachowawczej terapii polegającej na specjalnie dobranych ćwiczeniach fizycznych w pozycjach wysokich, drenażu limfatycznym i różnych formach kompresoterapii [5].

Rehabilitacja chorych na nowotwory płuca

Celem rehabilitacji u pacjentów leczonych operacyjnie z powodu raka płuca jest:

- korekcja istniejących jeszcze przed zabiegiem zaburzeń mechanizmu oddychania,
- zapobieganie niekorzystnym następstwom zabiegu,
- leczenie powstałych po zabiegu nieprawidłowości i zaburzeń w mechanizmie oddychania.

Ważnym elementem rehabilitacji są ćwiczenia oddechowe, których podstawą jest umiejętność rozluźnienia mięśniowego mięśni tak, aby po swobodnym wydechu mógł nastąpić głęboki wdech zapewniający dostateczną wentylację. Rehabilitacja oddechowa zawiera ćwiczenia oddechowe mających na celu poprawę mechaniki oddychania oraz naukę oddychania różnymi torami, naukę odruchu wywoływania kaszlu i efektywnego odkasztuszania, ćwiczenia ogólnokondycyjne, pozycje ułożeniowe. W razie potrzeby zarówno w grupie leczonej operacyjnie jak i u chorych po radioterapii wykonuje się ćwiczenia mięśni szyi i pasa barkowego oraz ćwiczenia korekcyjne w obrębie klatki piersiowej i kręgosłupa.

Rehabilitacja chorych leczonych z powodu guzów tkanek miękkich i kości

Leczenie chirurgiczne mięsaków powoduje różnego rodzaju kalectwo fizyczne, od niewielkiego zaburzenia czynności mięśni aż do amputacji kończyny włącznie. Program ten obejmuje odpowiednie ćwiczenia, rozpoczynane możliwie wcześnie po operacji, uruchomienie chorego – właściwe zaopatrzenie w ortozy (łuski, tutorzy, temblaki, pasy usztywniające) oraz inny sprzęt ortopedyczny, jak balkoniki, kule, protezy kończyn.

Postępowanie usprawniające po leczeniu chirurgicznym z zachowaniem kończyny, następować radioterapią lub chemioterapią (zależnie od rozległości operacji i następstw radioterapii) obejmuje: ćwiczenia usprawniające, utrzymujące ruchomość w sąsiednich stawach i wzmacniające siłę mięśni, profilaktykę przeciwobrzękową (różne formy masażu, ćwiczenia fizyczne, wysokie układanie kończyny) zaopatrzenie kończyny w sprzęt podtrzymujący (temblaki, szyny, łuski).

Postępowanie usprawniające po amputacji kończyny dotyczy głównie: zapobiegania zaburzeniom krążeniowo-oddechowym, profilaktyce przeciwprzycieczom mięśniowo-stawowym higieny i hartowania kikutu oraz jego ćwiczeń, oraz nauki i doskonalenia chodu lub nauki kompensacji funkcji.

Po zakończeniu leczenia nadzór rehabilitacyjny konieczny jest przez długi czas, minimum 24 miesiące. Przyciecz, a nawet niedowłady mogą wystąpić i nasilać się aż do całkowitej utraty sprawności kończyn w wiele miesięcy po zakończeniu leczenia. Dlatego też częste (co 2-3 miesiące) kontrolne badania sprawności chorego są obowiązkowe po zakończeniu cyklu wczesnej rehabilitacji, mającej miejsce tuż po zakończeniu leczenia.

Rehabilitacja chorych po leczeniu nowotworów głowy i szyi

Stany po leczeniu tych nowotworów stanowią bardzo poważny problem rehabilitacji onkologicznej. Lokalizacja anatomiczna oraz niekiedy bardzo radykalne postępowanie lecznicze, zwłaszcza chirurgiczne, powoduje wystąpienie ubytków morfologicznych i czynnościowych. Dotyczą one zwykle mięśni mimicznych, a przy bardziej rozległych zabiegach chirurgicznych mogą wystąpić ograniczenia ruchomości szyjnego odcinka kręgosłupa, zmniejszenie zakresu ruchów w stawach obręczy barkowej, często występujący obrzęk twarzoczaszki.

Rehabilitacja po leczeniu w tej okolicy musi być indywidualnie dostosowana do stanu chorego. Rehabilitacja ruchowa obejmuje w tych wypadkach mięśnie mimiczne, mięśnie karku, szyi, pasa barkowego i kręgosłupa. Specyficznym problemem jest usprawnianie mięśni mimicznych, które często ulegają niedowładom lub porażeniu w następstwie uszkodzenia nerwu twarzowego w trakcie zabiegu operacyjnego. Stosuje się zatem ćwiczenia ruchowe tych mięśni oraz specjalną formę masażu. Jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania prądu elektrycznego, wykonuje się elektrostymulację wybiórczą niedowładnych lub porażonych mięśni.

Podstawowym zadaniem rehabilitacji po całkowitej laryngektomii z powodu raka krtani jest wytworzenie tzw. zastępczej mowy przełykowej. Może być również użyta do tego celu tzw. sztuczna krtąń, czyli elektryczny wibrator, który przyciśnięty do tkanek szyi przenosi drgania na słup powietrza w gardle i jamie ustnej.

Rehabilitacja chorych po zabiegach w obrębie jamy brzusznej

Sposób rehabilitacji chorych z wylonioną stomią zależy od rodzaju przetoki. Postępowanie usprawniające u osób, u których wytworzono sztuczny odbyt można podzielić na dwa okresy, a mianowicie przed- i pooperacyjny.

W okresie przedoperacyjnym rehabilitacja psychiczna polega na przekonaniu chorego, że przetoka jest następstwem operacji ratującej życie oraz na wyrobieniu motywacji do uczestnictwa w procesie rehabilitacji fizycznej. Nauka wykonywanych w tym okresie ćwiczeń dotyczy zapobiegania powikłaniom pooperacyjnym (głównie zakrzepom) oraz wykonywania ćwiczeń oddechowych torem piersiowym z asekuracją okolicy zabiegu operacyjnego.

W okresie pooperacyjnym rehabilitacja obejmuje: ćwiczenia oddechowe, profilaktykę przeciwzakrzepową, pozycje ułożeniowe i pionizację, ćwiczenia mięśni tułowia, naukę czynności higienicznych i pielęgnacyjnych w zależności od rodzaju przetoki.

Zabiegi chirurgiczne w zakresie jelita grubego, w wyniku których należy wytworzyć sztuczny odbyt mają istotny wpływ na seksualność osób poddanych tym operacjom. Rehabilitacja seksualna wymaga podejścia do spraw seksu w szerokim zakresie, poczynając od uznania, że chory na raka może być atrakcyjnym i wartościowym partnerem w miłości, mimo uszkodzeń związanych z chorobą, aż do przekonania współpartnera o różnych wartościach współżycia.

Należy zauważyć, że stomia nie jest żadnym przeciwwskazaniem do prokreacji i rodzielstwa. Młode kobiety, które mają wylonioną stomię mogą zachodzić w ciążę, jeżeli nie ma ku temu innych przeciwwskazań. Również u mężczyzn stomia nie stanowi przeciwwskazań do ojcostwa. W rehabilitacji fizycznej chorych ze sztucznym odbytem kładzie się szczególnie nacisk na wyrobienie u nich umiejętności regulowania wypróżnienia, naukę czynności higienicznych, pielęgnacyjnych oraz obsługi pasa i worka stomijnego, wreszcie zasad postępowania w życiu codziennym na wypadek zaburzeń w prawidłowym funkcjonowaniu przetoki.

U pacjentów z rozpoznanymi innymi nowotworami w obrębie jamy brzusznej i miednicy małej prowadzona fizjoterapia ma na celu przede wszystkim niedopuszczenie do powikłań pooperacyjnych (profilaktyka przeciwzakrzepowa, przeciwozłonowa, przeciwoleżynowa) a w późniejszych okresach ukierunkowanie ćwiczeń na poprawę stanu miejscowego oraz ogólnokondycyjnego.

U pacjentów z problemami gubienia moczu (po operacjach ginekologicznych lub urologicznych) prowadzi się specjalistyczne ćwiczenia wpływające na zmniejszenie tego problemu.

Rehabilitacja niedowładów i porażień będących następstwem zabiegów operacyjnych, radioterapii i chemioterapii

Ten kierunek rehabilitacji jest bardzo zróżnicowany w zależności od przyczyny niedowładu czy porażenia. W niedowładach i porażeniach, których przyczyną było uszkodzenie lub przerwanie ciągłości nerwu w czasie zabiegu operacyjnego, postępowanie usprawniające nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad. Istnieje jednak w danym przypadku ograniczenie związane z lokalizacją nowotworu oraz możliwością jego wznowy. Stąd wszczęcie odpowiedniego postępowania usprawniającego, a w szczególności zabiegów fizykalnych, wymaga wnikliwej oceny miejscowego i ogólnego stanu chorego przez lekarza onkologa. W przypadku braku przeciwwskazań stosuje się stymulację wybiórczą mięśni, umiarkowane zabiegi ciepłne, masaż, a po wystąpieniu ruchów dowolnych – odpowiednio dawkowane ćwiczenia ruchowe.

Specyfika porażennych następstw radioterapii polega na tym, że mogą wystąpić w bardzo odległym w czasie. Leczenie niedowładów i porażień, będących następstwem napromieniania zależy przede wszystkim od stopnia uszkodzenia układu nerwowo-mięśniowego i wymaga dużego doświadczenia rehabilitanta oraz stałej konsultacji onkologicznej i neurologicznej.

Przy ćwiczeniach czynnych zaleca się dużą ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia złamań w obrębie napromienianych przed laty kości.

W wypadku niedowładów i porażień powstałych w następstwie chemioterapii postępowanie usprawniające nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad. Należy w nim jednak uwzględnić ogólną wydolność chorego zmniejszoną toksycznym wpływem leków.

Postępowanie z chorymi w leczeniu paliatywnym

U chorych w terminalnym okresie choroby nowotworowej należy zwrócić uwagę na odpowiednie pozycje ułożenia oraz profilaktykę przeciwobrzękową i przeciwoleżynową. Należy stosować ćwiczenia ruchowe, głównie dystalnych części kończyn, ćwiczenia relaksacyjne i oddechowe. Szczególnie w tym okresie pacjent powinien odczuwać pomoc i nasze współuczestnictwo w walce z chorobą i cierpieniem.

Rehabilitacja w onkologii, podobnie jak w innych działach medycyny opiera się na współpracy szeroko rozumianego zespołu. Współpraca zatem lekarzy i pielęgniarek z fizjoterapeutami, psychologami, protetykami, logopedami i pracownikami socjalnymi sprawia, że oprócz ratowania życia chorego człowieka – możemy wpływać na poprawę jakości jego życia w chorobie.

Bibliografia

1. Herman C.D., Jr. Greenberg R.: Rehabilitacja. W: D.K.Hossefeld (red); Podręcznik onkologii klinicznej Warszawa-Kraków; Wyd. Naukowe PWN, 1994, 179.
2. H.Tchórzewska Rehabilitacja w chirurgii onkologicznej W A. Jeziorski; A. Szawłowski; E.Towpik, (red): Chirurgia onkologiczna, Wyd. lek. PZWL 2008 t. 2 str. 503-508.
3. Tchórzewska H.; Rehabilitacja w leczeniu raka piersi. W: M.Pawlicki (red): Rak piersi – nowe nadzieje i możliwości leczenia. Bielsko-Biała, Wydawnictwo Alfa-Medica Press, 2002, 88.
4. K. Krzemieniecki: Obrzęk limfatyczny; W: K.Krzemieniecki (red): Leczenie wspomagające w onkologii wyd. Termedia 2008; 223-229.
5. H. Tchórzewska: Choroby układu chłonnego. W: J. Domaniecki; K. Klukowski: Rehabilitacja w chorobach naczyń obwodowych. Wydawnictwo Dydaktyczne 2009; 91-110.

XXXI. Psychoonkologia – Wybrane aspekty psychologiczne funkcjonowania w chorobie nowotworowej

Mariola KOSOWICZ

Pośród wszystkich chorób somatycznych, nowotwory nadal wywierają najsilniejszy wpływ na psychikę człowieka i oznaczają wszechogarniający kryzys w życiu chorego.

W chwili otrzymania diagnozy choroby nowotworowej, pacjent musi zmierzyć się z wieloma problemami na poziomie psychicznym i fizycznym. Uciążliwe leczenie, lęk o przyszłość, zwolnienie tempa życia, utrata ról społecznych, zmierzenie się z pytaniami natury egzystencjalnej, weryfikacja trwałości związków z ludźmi, to tylko niektóre problemy, z którymi każdy chory onkologiczny musi się zmierzyć. Bycie pacjentem onkologicznym, najczęściej oznacza życie z „piętnem” cierpienia i w konsekwencji rychłej śmierci. Począwszy od podejrzenia choroby, poprzez diagnostykę, aż do potwierdzenia rozpoznania, chory żyje w ciągłym poczuciu niewiadomej, co generuje silny stan napięcia emocjonalnego.

Wizja choroby przewlekłej, to wiele znaków zapytania i wątpliwości, na które czasami nie ma odpowiedzi. Taka sytuacja wyzwala u chorych wiele różnorodnych emocji i zachowań, które z zewnątrz mogą wydawać się niezrozumiałe lub przesadzone w swojej ekspresji, np. silna złość, jako odpowiedź na sytuację, której człowiek nie chce w swoim życiu, gniew, graniczący z agresją, rozpacz, czarnowidztwo, zamknięcie się w sobie, a nawet próby samobójcze. Thomas Gordon i W. Sterling Edwards [1] podkreślają, że poważna choroba somatyczna powoduje zagrożenia zdrowia i życia, ale również wywołuje silne reakcje emocjonalne, takie jak: lęk, niepokój, gniew, złość. Zmusza także chorego do refleksji nad własnym istnieniem, wprowadza wiele zmian i ograniczeń w życiu chorego, weryfikuje jego zasoby zaradcze, ogranicza lub pozbawia ról społecznych, okalecza, co może mieć wpływ na samoocenę, ujawnia prawdę o życiu osobistym, zawodowym, powoduje poczucie degradacji i uprzedmiotowienia, wpływa negatywnie na kondycję fizyczną (ból, słabość), psychiczną (silne negatywne emocje, które mogą prowadzić do depresji) sprzyja poczuciu naznaczenia –stygmatazacji chorobą,

wymusza potrzebę opieki osób drugich nad chorym, wpływa na izolację i nasila egocentryzm pacjenta. Wielu innych autorów [2,3,4,5] również wskazuje na istotną rolę w funkcjonowaniu psychofizycznym strat, jakich wskutek choroby doświadczają pacjenci. Najważniejsze z nich to: utrata sił fizycznych, kontroli, ról społecznych, utrata rzeczy mających unikatowe znaczenie dla danej jednostki, utrata kondycji finansowej, kontaktów interpersonalnych, funkcji seksualnych, utrata integracji psychofizycznej, nadziei i wreszcie utrata integralności umysłowej.

Z perspektywy choroby i związanych z nią niewiadomych, wiele spraw nabiera innego wymiaru. Rzeczy, które przed chorobą były ważne, często przestają mieć jakiegokolwiek znaczenie, a te, które wydawały się nieważne, wysuwają się na pierwszy plan rozważań i troski. Często świat staje się wrogi i nieprzewidywalny, a stres związany z chorobą, leczeniem i niewiadomą przyszłością staje się stanem chronicznym. Objawy choroby, obok cierpienia, odbierane są jako zwiastun niekorzystnych następstw, a przyjęcie roli chorego wiąże się z podporządkowaniem systemowi leczenia i związanych z nim ograniczeń. Choroba przewlekła, to również naruszenie wartości, które dla danego człowieka były filarem bezpieczeństwa. Utrata kontroli nad swoim zdrowiem, a co za tym idzie, w jakimś sensie również życia, wprowadza człowieka w stan żałoby. W jednej chwili doświadcza on tak wielu strat, że nierzadko, aby to zaakceptować musi uruchomić różne mechanizmy obronne, dzięki którym ma szansę zyskać czas potrzebny do akceptacji tego, co się dzieje w jego życiu. Umysł broni się przed prawdą o chorobie i wynikającymi z niej skutkami ubocznymi, które na dany moment przerastają zasoby adaptacyjne danej jednostki i uruchamia adaptacyjne mechanizmy obronne m.in. zaprzeczenia i wyparcia „To niemożliwe, to musi być pomyłka, to nie może być prawdą, zawsze byłam zdrowa, robiłam badania kontrolne...”. Używając metafory Maggie Callan [6] można powiedzieć, że na pewnym etapie przeżywania trudności – „*zaprzeczenie jest niczym cudownie mocna podpora, podtrzymująca osobę, która nie jest jeszcze emocjonalnie gotowa stanąć twarzą w twarz ze wszystkim, co się dzieje*”. Taki stan umysłu, z jednej strony pomaga odroczyć na chwilę prawdę, z drugiej strony wprowadza dużo zamieszania w życiu chorego np. słyszy on wybiórczo to, co mówią do niego lekarz, rodzina. Zniekształca rzeczywistość i z tego powodu może zadawać te same pytania, ze złością udowadnia, że coś zostało lub nie zostało powiedziane. To czas, kiedy potrzeba zaprzeczenia prawdzie o chorobie jest tak silna, że nierzadko chory i jego rodzina odwiedzają wielu lekarzy, bioenergoterapeutów, znachorów tylko po to, aby usłyszeć inną diagnozę. Niektórzy zatrzymują się w tym biegu i zaczynają konwencjonalne leczenie. Niestety, inni pozostają w stanie wyparcia i odrzucają to, co proponuje medycyna na rzecz leczenia alternatywnego, które w konsekwencji źle się kończy. Warto dodać, że reakcja zaprzeczenia chorobie – skutecznie broniąca chorego przed lękiem – jest zarazem antagonistyczna w stosunku do instrumentalnej funkcji radzenia sobie w sytuacjach trudnych. Zaprzeczając istnieniu problemu, chory nie angażuje się w leczenie i ma poczucie, że robi to dla innych. Im silniejszy i coraz mniej kontrolowany lęk, tym dłużej może trwać stan zaprzeczenia, wyparcia. W odpowiedzi na chorobę pojawiają się też inne mechanizmy obronne – szukanie racjonalnego wytłumaczenia na występujące dolegliwości, dalekie od związku z chorobą, tłumienie (niczego się nie boję), wyszukiwanie tylko pomyślnych informacji o chorobie z pominięciem informacji trudnych, projekcja, czyli przypisywanie własnych emocji innym ludziom, sublimacja, dzięki której nieakceptowane emocje zmienia się w bardziej

akceptowane, magiczne myślenie, przejawiające się przypisywaniem zdrowotnego działania jakimś przedmiotom lub zachowaniom np. picie „cudownych” mikstur. Te wszystkie reakcje obronne mogą występować w bardzo różnej kolejności i na każdym etapie leczenia.

De Walden-Gałuszko [7] dzieli mechanizmy obronne, prezentowane przez chorych onkologicznych na:

- represywne – zaprzeczanie, wypieranie, tłumienie, unikanie, racjonalizacja;
- sensorytywne – wyrażające się w koncentracji chorego na chorobie: zachowania magiczne, rozszczepienie obrazu choroby, selektywne przetwarzanie informacji dotyczących własnego stanu zdrowia.

W literaturze tematu podkreśla się również ważną rolę lęku o charakterze antycypowanego, który nierzadko podporządkowuje myśli chorego o niewiadomej przyszłości (w sensie negatywnym) i determinuje jego życie na wielu poziomach jego funkcjonowania [8].

Rak sprawia, że ufność w dalszy rozwój jednostki ulega zachwianiu. Rodzi uczucie rezygnacji i braku nadziei. Strach przed śmiercią, bezradność i utrata nadziei wyczerpują wewnętrzną energię psychiczną (siłę „ja”) potrzebną do stawiania czoła problemom [9]. Oczywiście, reakcje na chorobę i leczenie są bardzo indywidualne i w dużej mierze zależą od, wypracowanych przed chorobą, sposobów radzenia sobie w sytuacjach trudnych.

Holland [8] wskazuje na czynniki determinujące odpowiedź emocjonalną danej jednostki na chorobę i związane z nią straty i ograniczenia:

- **Indywidualne rozumienie choroby.** W przeciwieństwie do innych obszarów wiedzy, obraz choroby nowotworowej zawiera informacje kluczowe z punktu widzenia egzystencji człowieka, które dotyczą tak podstawowych wartości, jak życie i śmierć. Dlatego też istnieje tak silne powiązanie pomiędzy wiedzą, a emocjami. Gdy posiadane wiadomości czy wyobrażenia na temat własnej choroby zawierają w sobie potencjalne lub realne zagrożenie życia, to w konsekwencji prowadzą do niekontrolowanego lęku. Im trudniejsze i boleśniejsze wytłumaczenie powodu powstania choroby, np. jako kary za aborcję, złe życie lub jako przejaw życiowego pecha, tym więcej negatywnych reakcji emocjonalnych, przeniesionych na personel medyczny, bliskich i szukania powodu do odreagowania napięcia. Przyjmując „rolę ofiary”, człowiek skupia się przede wszystkim na negatywnych aspektach choroby. Vauhkonen i wsp. [10] wskazują na częste występowanie u chorych poczucia winy i szukania przyczyn choroby w swoich wcześniejszych zachowaniach, a sam nowotwór jest postrzegany jako „magiczna kara”. Dużo lepiej radzą sobie osoby, które przyjmują swoją chorobę jako doświadczenie życiowe. Anthonovsky [13] podkreśla, że poczucie koherencji (SOC) pozwala jednostce podejmować wyzwania i nie tracić sensu życia. W tym ujęciu jednostka posiada trwałe poczucie pewności, że pomimo występujących trudnych wydarzeń, życie ma sens, że w każdej sytuacji można podejmować działania zaradcze i że podejmowanie tych działań się opłaca. „Ludzie z silnym SOC potrafią odnaleźć sens nawet w najgorszych sytuacjach. Mają również poczucie pewności, że albo potrafią poradzić sobie z samym stresem albo z własną reakcją na stresor.- **Przeszłe doświadczenia z chorobą nowotworową.** Mogą to być doświadczenia własnej choroby, ale też osób bliskich, znajomych, czy też postaci fikcyjnych (film, książka). W chwili choroby powstaje tak wiele niewiadomych, że siłą rzeczy mózg ludzki porządkuje wiedzę o zaistniałej sytuacji na podstawie tego, co już wie i nie dba o to, czy jest to wiedza

rzetelna, czy też nie. Nierzadko, niewiedza staje się wiedzą i determinuje zachowania pacjenta i jego rodziny. W sytuacji nawrotu choroby, istotnym problemem są własne, wcześniejsze doświadczenia. Nakładanie się obrazów z kiedyś na sytuacje przeżywane obecnie, może wywołać wiele trudnych reakcji na poziomie emocjonalnym, poznawczym i behawioralnym. Poważnym problemem przy nawrocie choroby staje się świadomość prawdziwego i namacalnego zagrożenia utraty życia.

- **Płeć.** Psychiczne objawy depresji i niepokoju obserwuje się częściej u kobiet niż u mężczyzn, chociaż samobójstwa występują częściej u mężczyzn. Prawdopodobnie wynika to z faktu, iż większość mężczyzn nie ma dostępu do swoich uczuć i tłumi je. Kobiety częściej mówią o swoich niepokojach, natomiast mężczyźni racjonalizują swój stan, bądź go wypierają.
- **Choroba psychiczna w przeszłości.** Pacjenci, którzy w przeszłości doświadczili depresji, nerwicy lub innych chorób psychicznych, są bardziej zagrożeni ryzykiem ich nawrotu.
- **Problemy życiowe.** Choroba ogranicza, a niekiedy zabiera, możliwości funkcjonowania sprzed choroby. Czynniki, które mogą negatywnie wpływać na jakość funkcjonowania jednostki w kryzysie choroby są m.in.: **okoliczności życiowe**, w jakich doszło do postawienia diagnozy choroby np. w tym czasie choruje mąż, ktoś bliski stracił pracę, jest w żałobie, właśnie miał realizować ważny cel życiowy, **znaczenie strat** dla funkcjonowania chorego i jego bliskich, m.in. praca, dochody, stanowisko, prestiż, samodzielność, **brak wsparcia społecznego**, wynikającego z postawy samego pacjenta, jak również z zachowań bliskich (udawanie, że nic się nie stało i pozostawienie chorego z problemami dnia codziennego, co w odczuciu bliskich ma go mobilizować do życia, unikanie rozmów o uczuciach, aby nie pogłębiać problemu itp.), **nadmierne przywiązanie do bliskich**, które determinuje ciągły lęk o ich przyszłość, ogranicza rozmowy do tematów bezpiecznych – „ochrona w imię miłości”, **problemy finansowe** – niemożność wykupu leków, zadbania o odpowiednią dietę, ale również utrata standardu życia z bardzo wysokiego na dużo niższy.

Osobowość. Nie ma jednej słusznej definicji osobowości, ale można określić ją jako wewnętrzny system regulacji, pozwalający na adaptację i wewnętrzną integrację myśli, uczuć i zachowań w określonym środowisku i wymiarze czasowym (poczucie stabilności). Idąc przez życie, człowiek uczy się właściwego dla siebie sposobu myślenia, oceny świata, siebie, różnego rodzaju zachowań, w tym również obronnych i można powiedzieć, że w ten sposób zostaje wyposażony w indywidualne podpory psychiczne, dzięki którym lepiej lub gorzej radzi sobie w świecie radości, smutku, spokoju i zagrożeń. Im większy stres, tym bardziej niektóre z nich nabierają znaczenia i determinują działania człowieka. Dlatego tak ważne jest, aby wiedzieć, kim jest człowiek, którego mamy wspierać, jaki wykonywał zawód, co lubi, a czego nie lubi, czy ma wsparcie w bliskich, czy jest z kimś skonfliktowany, a przede wszystkim, jak przed chorobą radził sobie w obliczu zagrożeń. Osoby spokojne zazwyczaj stają się jeszcze spokojniejsze, a osoby zamartwiające się całe życie o innych, jeszcze bardziej zaczynają się martwić o bliskich i chcąc ich chronić, unikają obciążania ich swoimi problemami, starają się być samowystarczalne. Osoby roszczeniowe, które w życiu nauczyły się żądać, w obliczu utraty kontroli nad swoim ciałem, życiem, mogą wyrażać potok żądań, które z zewnątrz wydają się nienormalne. Osoby, które wartość swojego życia upatrywały w pracy, snują plany zawodowe i bez względu na to, jak się czują, muszą mieć przy sobie laptopa. Z czasem praca przenosi się w obszar marzeń o tym, co jeszcze jest do zrobienia. Osoby o naturze cholerycznej, agresywnej, awanturniczej, mogą stać

się jeszcze bardziej nerwowe. Osoba, która za wiele sytuacji w swoim życiu czuła się winna, teraz może pogłębić w sobie to poczucie. Ważnym czynnikiem osobowościowym człowieka w radzeniu sobie z zagrożeniami jest umiejscowienie przez jednostkę kontroli. Osoba zewnętrzsterowna charakteryzuje się zachowaniem konformistycznym, oczekuje, że inni będą podejmować za nią decyzje i z trudem toleruje niejednoznaczności. Natomiast człowiek wewnętrzsterowny kieruje swoim zachowaniem samodzielnie. Jest aktywny, niezależny od innych ludzi, zdolny do podejmowania decyzji i brania za nie odpowiedzialności. Optymalna przewaga poczucia wewnętrznej lokalizacji kontroli i poczucia sprawstwa sprzyja zdrowiu i lepszemu funkcjonowaniu w chorobie. W literaturze znajdziemy również określenie „osobowość rakowa C”. Pojęcie to, pierwszy raz wprowadzili w 1981 roku Morris i Green, chcąc w ten sposób określić osobę charakteryzującą się brakiem ekspresji emocjonalnej i rozwoju poczucia bezradności w sytuacjach trudnych i stresowych [11]. Natomiast Dolińska-Zygryd przedstawiła typ zachowania C, jako zachowanie charakteryzujące się cechami kooperatywności, spokojnego, cierpliwego, nieasertywnego, ukrywającego negatywne emocje, uległego wobec autorytetów. *„Typ C może być traktowany jako właściwości osobowości, jak i styl radzenia sobie (rozumiany jako dyspozycja), charakterystyczny dla osób zapadających na nowotwory. Sposób radzenia sobie jest zmienną modyfikującą związek stresu z chorobą nowotworową i jest on uwarunkowany m.in. cechami osobowości.”* (tamże, s.117). Nauka nie ma jednak dowodów, że ww. zachowania mają istotny wpływ na choroby nowotworowe, ale wskazuje na pewną specyfikę zachowań przebadanych chorych onkologicznych. Wiedza ta, może pomóc lekarzowi w odczytaniu pewnych predyspozycji osobowościowych pacjenta do danych zachowań, również związanych z funkcjonowaniem w chorobie, co w istotny sposób może mieć wpływ na komunikację lekarz – pacjent. *„(...) wśród pacjentów cierpiących na chorobę nowotworową już w pierwszym dniu leczenia, niepokojąco duży procent chorych (85%) wymaga udzielenia kompleksowej pomocy ze względu na manifestowanie objawów nadmiernego zmęczenia, depresji, bólu czy leku. Objawy te wpływają niekorzystnie na wolę walki chorego i podważają wiarę w możliwości leczenia. Same w sobie są źródłem cierpienia. Zwłaszcza może niepokoić duża liczba pacjentów zgłaszająca zmęczenie, czasami określane jako „najgorsze, jakie można sobie wyobrazić”. Biorąc pod uwagę fakt, że pacjenci ci zostali zakwalifikowani do długotrwałego i wyczerpującego leczenia, a objawy w takim nasileniu występują w pierwszym dniu terapii, sugeruje, że powinni oni być objęci szczególną opieką”* [12]. Beck [13] wymienia pewne typy deformacji poznawczych człowieka, które, szczególnie w sytuacjach kryzysowych, wpływają na zachowania destrukcyjne m.in.: katastroficzność, nadmierne uogólnienie, selektywne abstrahowanie, wyciąganie arbitralnych i negatywnych wniosków, powiększanie i pomniejszanie zdarzeń, rozumowanie oparte na emocjach, tworzenie tożsamości opartej na wadach lub nadmiernym zachwycie, wiązanie ze sobą doświadczeń, które nie mają ze sobą związku, myślenie dychotomiczne (białe albo czarne), postrzeganie siebie jako ofiary zdarzeń. G. Caplan [14] wyróżnił 4 etapy radzenia sobie z kryzysem.

1. Faza konfrontacji z wydarzeniem wywołującym kryzys. Tu jednostka doświadcza nieskuteczności wykorzystywanych dotąd sposobów radzenia sobie w sytuacjach trudnych i braku umiejętnego wsparcia z zewnątrz. W efekcie pojawia się intensywna reakcja emocjonalna charakteryzująca się głównie wzrostem napięcia, obecnością niepokoju i lęku.
2. Faza pojawienia się przekonania, że nie jest się w stanie poradzić sobie z zaistniałą trudnością. Pacjent ma odnosi wrażenie „bycia pokonanym”, utraty kontroli nad własnym życiem.

To powoduje dalszy wzrost napięcia i jednocześnie oddziałuje destruktywnie na poczucie własnej wartości jednostki.

3. Faza mobilizacji, uruchomienia wszelkich dostępnych zasobów sił psychicznych osoby. Tutaj możliwe są dwie dalsze ścieżki: albo pokonanie kryzysu i odzyskanie przedkryzysowej równowagi lub pozorne uporanie się z problemem przy wykorzystaniu mechanizmu zaprzeczania, co stwarza zagrożenie przejścia kryzysu w stan chroniczny. Jeżeli żadna z tych możliwości się nie uaktualni to dochodzi do następnego etapu.
4. Faza, którą można byłoby określić mianem dekompensacji jest rezultatem niemożliwego do wytrzymania napięcia. Dochodzi do zniekształcenia procesów poznawczych (zniekształcenie spostrzegania), poczucia wewnętrznego chaosu. W relacjach interpersonalnych dochodzi do wycofania się z kontaktów. Pojawiają się również zachowania „wentylacyjne”, które mogą mieć charakter agresywny, autoagresywny (zachowania suicydalne), lub prowadzić do nadużywania substancji zmieniających nastroj (alkohol, narkotyki).

Depresja – im więcej cierpienia fizycznego i psychicznego, smutku, samotności, poczucia winy, niezgody na to, co się dzieje, lęku przed przyszłością i utratą wpływu na swoje życie, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia depresji. Obraz tego zaburzenia może zlewać się z właściwą chorobą i jej skutkami. Warto pamiętać, że ten problem istnieje, a chorzy niepotrzebnie cierpią. Zbyt często opiekunowie, rodzina, reakcje chorego przypisują chorobie. *Każdy na miejscu chorego byłby tak załamany, nie ma co panikować. Z czego on ma się cieszyć.* Oczywiście trzeba odróżnić smutek towarzyszący ludziom w sytuacjach trudnych od zespołu depresyjnego, który wymaga farmakoterapii i psychoterapii. Jeżeli 50% czasu nieprzeznaczonego na sen wypełnia choremu smutek, traci on zainteresowanie tym, co wcześniej sprawiało mu przyjemność (anhedonia), ma zaburzenia snu (płytki, przerywany sen, koszmary senne), silne lęki, zaburzenia koncentracji, słabość lub bóle niewspółmierne do stanu somatycznego, drażliwość, agresję, wahania nastroju, coraz częściej wspomina o tym, że najchętniej sam skończyłby swoje cierpienia, to nie należy tych objawów ignorować i tłumaczyć chorobą lub zmęczeniem chorego. Zaburzenia depresyjne, szczególnie obniżenie nastroju, występuje pod wpływem licznych czynników depresogennych, które związane są z chorobą nowotworową: lęk o swoje życie, utrata kontroli nad tym, co się dzieje z ciałem chorego i innymi aspektami jego życia, niepewność swojej przyszłości, utrata nadziei i celów w życiu, poczucie stygmatyzacji, izolacja. Krystyna de Walden-Gałuszko w swoich pracach na temat opieki paliatywnej zwraca uwagę na problem depresji u pacjentów terminalnych i wskazuje na szczególną wrażliwość dotyczącą objawów, które nie zawsze są proste do zdiagnozowania. *Niekiedy obserwuje się [...] zespół depresyjny nietypowy – w jego obrazie klinicznym pojawiają się bardzo różne objawy somatyczne (bóle, wrażenie duszności, parestezję, itp.), a zaburzenia snu przybierają nierzadko formę wzmożonej senności całonocowej lub odwrotnie – całkowitej bezsenności. Ten typ depresji bywa nazwany depresją maskowaną, ponieważ często jest nierozpoznawalna i leczona błędnie jako choroba somatyczna* [15]. Oczywiście, należy pamiętać, że stosowane leki lub postępująca choroba mogą dawać podobne reakcje, ale dla dobra pacjenta warto zgłosić problem lekarzowi, który fachowo oceni stan chorego i podejmie konieczne leczenie. *Osobną grupę depresji stanowią czynniki biologiczne. Należą do nich sytuacje kliniczne uwarunkowane pierwotną lokalizacją nowotworu [zespół depresyjny występuje często w przypadku nowotworu trzustki, głowy i szyi oraz ośrodkowego układu nerwowego – w okolicach układu limbicznego*

lub płata skroniowego jako ośrodków zawiadujących niższymi funkcjami emocjonalnymi (pędami)]. Stosunkowo często zdarzają się także depresje polekowe [16]. Tym bardziej ważna jest trafna diagnoza, dzięki której można uzyskać wiedzę, czy istnieje możliwość skutecznej pomocy choremu w tym problemie.

KILKA SŁÓW O REAKCJACH PACJENTÓW W OKRESIE TERMINALNYM.

„Dorośli dotknięci lękiem przed śmiercią to nie jakieś dziwne zwierzęta, które zapadły na zamorską chorobę, ale mężczyźni i kobiety, dla których rodzinom ani kulturze nie udało się uszyć odpowiedniego ubrania ochronnego, żeby byli w stanie znieść lodowaty chłód śmiertelności”[17].

Choroba nowotworowa, to w wielu przypadkach sytuacja, kiedy medycyna nie może już wyleczyć, ale może zapobiec niepotrzebnemu cierpieniu odchodzenia (m.in. ból, duszności, odleżyny). Okres terminalny, to szczególnie trudny okres w życiu pacjenta i jego bliskich. Kubler –Ross [18] wymienia kilka zachowań adaptacyjnych do choroby nowotworowej (szczególnie w okresie opieki paliatywnej):

1. Zaprzeczenie i izolacja od ludzi
2. Złość gniew, zazdrość
3. Targowanie się z Bogiem
4. Depresja
5. Pogodzenie się z sytuacją, co wcale nie musi oznaczać spokojnej akceptacji.

Otrzymanie informacji o zaprzestaniu leczenia przyczynowego i odesłanie pacjenta do leczenia objawowego (lekarz rejonowy lub z hospicjum), to ogromny szok i kryzys dla chorego. W obliczu umierania pacjent traci w jakimś sensie (ograniczonym i dosłownym) swój dotychczasowy świat – rodzinę, dom, pracę, przyjaciół, ciało, umysł, jednym zdaniem WSZYSTKO. Jest to jedyny stan, w którym wszystkie straty łączą się w jedną ogromną, druzgocącą stratę. Chory ma wiele czasu na myślenie, w jego głowie powstaje wiele pytań, refleksji i oczekiwań. Świadomość zbliżającej się śmierci przeplata się z odrobiną nadziei, że może jednak coś się wydarzyć i jeszcze będzie dobrze. Nadzieja i strach, to przeplatające się emocje. Dlatego należy pamiętać, że perspektywa nadziei z punktu widzenia chorego, może być dla zdrowego człowieka niezrozumiała. Najpierw może to być „duża” nadzieja, że może znajdzie się jakiś lek lub inny sposób i wyzdrowieje, z czasem jednak zamienia się ona w „małą”, gdzie każdy przeżyty dzień staje się wyjątkowo ważny. Najmniejsza aktywność, np. możliwość samodzielnego pójścia do toalety, zadbania o higienę, spacer, odwiedziny bliskich z perspektywy utraty sił, urasta do najważniejszych zdarzeń danego dnia. Następny trudny etap odchodzenia, to stan, kiedy do pacjenta coraz bardziej dociera jego stan fizyczny, pojawiają się objawy psychoterminalne: silny egocentryzm, nadmierna drażliwość, unikanie myślenia o przyszłości, przy sprzyjających warunkach artykułowania myśli o śmierci. Trzeci etap to stan dominujących objawów fizycznych, zmniejszona aktywność psychoruchowa pacjenta, pogorszenie funkcji poznawczych, zmiany w sferze afektu (zubożenie). *„Ci, którzy mają przywilej towarzyszenia komuś w ostatniej fazie życia, wiedzą, że wkraczają w chwile najbardziej osobiste. Osoba ta będzie starała się przed śmiercią przekazać otoczeniu to, co dla niej najistotniejsze. Czy będzie to gest, czy słowo, czy tylko spojrzenie, będzie starała się powiedzieć to, co naprawdę ważne, a co nie zawsze mogła lub potrafiła powiedzieć”[19].* De Walden-Gałuszko [20] podkreśla, że reakcja na stan terminalny zdeterminowana jest stopniem dojrzałości chorego i jego bliskich. Jeżeli sama choroba obnaża prawdę o życiu chorego, zmusza do refleksji nad dotychczasowym życiem, wzbudza poczucie winy i wiele innych emocji, to wszystkie te reakcje

mają również miejsce w okresie terminalnym. Czym spokojniej i dojrzej chory ocenia swoje dotychczasowe życie, potrafi rozmawiać o swojej sytuacji, dba o jakość tego ostatniego czasu, to tym bardziej spokojnie przyjmuje perspektywę śmierci. Nie jest to jednak częste. Większość pacjentów uruchamia wiele z wymienionych wcześniej mechanizmów obronnych i dzięki nim radzi sobie z obciążeniem bolesnej prawdy.

Bibliografia

1. Gordon T. Edwards W.S. (2009). *Rozmawiać z pacjentem*. Warszawa: Wyd. Akademika SWPS.
2. Wirsching M. (1994). *Wokół raka*. Gdańsk: GWP s. 43.
3. Barraclough J. (1997). *Rak i Emocje*. Warszawa: Wyd. Sanmedica.
4. Simonton J. (1993). *Triumf Życia. Jak pokonać raka? Wskazówki dla pacjentów i ich rodzin*. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne.
5. Łosiak W. (1980), Lęk a wiedza o chorobie u pacjentów onkologicznych. *Zeszyty Naukowe. UJ*, 31, s.57-65.
6. Callan M. (2008). *Final Journeys: A Practical Guide for Bringing Care and Comfort at the End of Life*. Bantam Dell, A Division of Random House, Inc., New York. s. 13.
7. De Walden-Gałuszko K. (1992) Wybrane zagadnienia psychoonkologii i psychotanatologii. Gdańsk: Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego.
8. Kubacka-Jasiecka D. (1999), Problematyka lęku i zmaganie się z lękiem w chorobie nowotworowej; W: pod redakcją; Kubacka-Jasiecka D., Łosiak W., (1999). *Zmagając się z chorobą nowotworową*. Kraków: Wydawnictwo UJ.
9. Holland J.C., Rowland J.H. (1989). *Handbook of Psychooncology*. New York: Oxford University Press.
10. Vauhkonen M.L., Achte K., Achte A.M., (1980). Depression in the Cancer Patients. W: Psychopathology of Depression, Proceedings of Symposium by the Section of Clinical Psychopathology of the World Psychiatric Association. Psychiatria Fennica, Supplementum. Helsinki: Kyriirioy.
11. Ogińska-Bulik N., Juczyński Z., (2008). *Osobowość, Stres a Zdrowie*. Warszawa: Wydawnictwo Centrum Doradztwa i Informacji Delfin s. 117.
12. Pyk M., Michno M., Nowak-Szymańska M., (2003) Ból, lęk, depresja u pacjentów onkologicznych, *Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej*, Tom 1, s. 157, Instytut Kształcenia Medycznego Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach.
13. Pilecka B., (2004). *Kryzys Psychologiczny. Wybrane zagadnienia*. Kraków: Wydawnictwo UJ.
14. Caplan G.,(1964). *Principles of Preventive Psychiatry*. New York.
15. Pużyński S., Choroby afektywne nawracające. [w:] Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J., (red.), *Psychiatria kliniczna. T. II*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002, s. 343-415. Cyt. za: de Walden-Gałuszko K., *Zespół depresyjny...*, op. cit., s. 88.
16. De Walden-Gałuszko K. (1992) Wybrane zagadnienia psychoonkologii i psychotanatologii. Gdańsk: Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego.
17. Yalom I.D., (2008). *Patrząc w słońce. Jak przezwyciężyć groźbę śmierci* (tłum. Anna Dodziuk). Warszawa: Wydawnictwo Instytut Psychologii Zdrowia. Polskie Towarzystwo Psychologiczne, s. 104.
18. Kubler-Ross E., (1998). *Rozmowy o śmierci i umieraniu*. Poznań; Wydawnictwo Media Rodzina.
19. Marie de Hennezel. (1998). *Śmierć z bliska* (tłum. Agnieszka i Jerzy Brzozowscy). Kraków: Społeczny Instytut Wydawniczy Znak.
20. De Walden-Gałuszko K., (2003). *Zespół depresyjny u chorych w stanie terminalnym*. „Polska Medycyna Paliatywna” t. 2, nr 2, s. 88.

XXXII. Nowotwory uwarunkowane dziedzicznie. Poradnictwo genetyczne. Zasady opieki nad rodzinami wysokiego ryzyka

Dorota NOWAKOWSKA

Większość zachorowań na nowotwory występuje sporadycznie, natomiast w około 5% – 10% przypadków zachorowań stwierdza się dziedzicznie uwarunkowaną predyspozycję. Dziedziczne uwarunkowania zachorowań należy podejrzewać przede wszystkim wówczas, gdy raka rozpoznano w bardzo wczesnym wieku, jeżeli taki sam typ nowotworu pojawił się u kilku blisko spokrewnionych osób, gdy rak wystąpił obustronnie (np. obustronny rak piersi, obustronny rak nerki), jeśli pojawiały się zachorowania synchroniczne lub metachroniczne, a także w przypadku szczególnego fenotypu (np. rak piersi u mężczyzny, rak jelita grubego współistniejący z mnogimi gruczolakami jelita grubego, nowotwory związane z nerwiakowłókniakowością). Dotychczas opisano około 200 zespołów związanych z występowaniem raka na tle dziedzicznej predyspozycji, a dla istotnej części z nich znaleziono geny, których mutacje stanowią czynnik patogenetyczny. Niedawno opublikowano wyniki dużych badań, z udziałem tysięcy chorych na nowotwory i osób z grup kontrolnych, które pozwoliły na wykrycie ponad 30 loci związanych z podatnością na raka płuca, gruczołu krokowego, piersi, jelita grubego. W tych badaniach, obejmujących analizę całego genomu, oceniano setki tysięcy polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP – single nucleotide polymorphism) pod kątem ich związku z ryzykiem zachorowania na nowotwór w określonym umiejscowieniu. Jednak jak dotąd, znaczenie kliniczne nosicielstwa takiej zmiany w większości przypadków jest bardzo ograniczone i nie umożliwia lepszego doboru np. badań mających na celu wcześniejsze wykrycie raka [1].

Rozpoznanie zespołu dziedzicznie uwarunkowanej predyspozycji do zachorowania na nowotwór opiera się na diagnozie klinicznej i badaniach molekularnych. Rozpoznanie jest pewne w przypadku potwierdzenia nosicielstwa mutacji w znanym genie predyspozycji.

Najczęściej wykrywa się mutacje genów supresorowych lub genów naprawy DNA. Wyjątek stanowi zespół wielonarządowej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2), którego przyczyną jest mutacja okogenu *RET*.

Mutacje w danym genie predyspozycji stanowią czynnik ryzyka zachorowania na nowotwory w kilku różnych umiejscowieniach, natomiast nowotwór zlokalizowany w danym narządzie może rozwinąć się w wyniku nieprawidłowego działania jednego z kilkudziesięciu możliwych genów predyspozycji. Na przykład mutacje genu *BRCA1* są czynnikiem ryzyka raka piersi i jajnika, raka prostaty, a także innych nowotworów, mutacje genu *PTEN* są czynnikiem ryzyka nowotworów przewodu pokarmowego, błony śluzowej trzonu macicy, piersi, tarczycy, skóry. Z kolei do raka piersi mogą predysponować mutacje w jednym z kilkudziesięciu możliwych genów (np.: *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, *NBS1*, *PTEN*, *ATM*, *STK11*).

Badania genetyczne, zwłaszcza u osoby dotychczas zdrowej, powinna poprzedzić konsultacja lekarska mająca na celu przedstawienie pacjentowi potencjalnych następstw diagnostyki [2,3]. W trakcie porady powinno się omówić kwestie ryzyka zaburzeń lękowych i depresyjnych, utrudnienia dostępu do niektórych form ubezpieczenia, możliwość zaburzenia relacji rodzinnych, itp.. W każdym przypadku należy zapewnić ochronę danych osobowych pacjenta. Osoby z grupy najwyższego ryzyka powinny zostać skierowane do odpowiedniego programu opieki.

Dziedzicznie uwarunkowany rak piersi i jajnika

Zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi stwierdza się u nosicielek mutacji wielu różnych genów: *BRCA1,2* w zespole dziedzicznego raka piersi i jajnika, *p53* w zespole Li – Fraumeni, *PTEN* w zespole Cowdena, *STK11* w zespole Peutza-Jeghersa, a także u heterozygotycznych nosicielek mutacji genu *ATM* lub *NBS1* i wielu innych.

Zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika

Obecnie najczęściej rozpoznawanym na świecie zespołem dziedzicznie uwarunkowanej predyspozycji do zachorowania na nowotwory złośliwe jest zespół dziedzicznego raka piersi i jajnika, powodowany przez mutacje genów *BRCA1* lub *BRCA2*. W Polsce u chorych na raka piersi lub jajnika najczęściej wykrywa się mutacje w genie *BRCA1*. Rak piersi wywołany mutacją genu *BRCA1* najczęściej występuje przed menopauzą, często jako postać potrójnie ujemna receptorowo, częściej wieloogniskowo, częściej w wyższym stopniu złośliwości histologicznej. Nowotwory te charakteryzuje często duża dynamika wzrostu.

W każdym przypadku, gdy na raka piersi choruje mężczyzna powinno się proponować badania genetyczne (*BRCA1*, *BRCA2*), a w przypadku podejrzenia zespołu Klinefeltera również badanie cytogenetyczne (kariotyp).

Rokowanie w przypadku raka piersi związanego z obecnością mutacji w genie *BRCA1* zasadniczo nie różni się od rokowania w przypadkach sporadycznych zachorowań, jednak zaobserwowano odrębną wrażliwość guza na niektóre stosowane cytostatyki (wysoką wrażliwość na leczenie antracyklinami, cisplatyną, gorsze wyniki leczenia taksanami), na określone terapie celowane (inhibitory polimerazy poliADP-rybozy – PARP), a także na promieniowanie jonizujące (wyższe ryzyko wznów miejscowych u chorych leczonych oszczędzająco, bez różnic odsetku przerzutów odległych i ryzyka zgonu).

Nosicielki mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* od okresu dorosłości powinny być objęte programem opieki nakierowanym na wcześniejsze wykrycie nowotworów złośliwych. Ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia u nosicielek mutacji genu *BRCA1* sięga 80%, ryzyko raka jajnika 40%. Nieco niższe ryzyko dotyczy nosicielek mutacji genu *BRCA2* [4].

Podstawowe znaczenie dla wczesnego wykrywania raka piersi ma badanie tomografii komputerowej magnetycznego rezonansu, którego czułość u nosicielek mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* wielokrotnie przewyższa czułość mammografii i badania ultrasonograficznego [5].

Ponad 10% przypadków zachorowań na raka jajnika w Polsce ma związek z nosicielstwem mutacji w genie *BRCA1*.

Dotychczas nie jest znany skuteczny sposób wczesnego wykrywania raka jajnika, z tego względu zaleca się, aby nosicielki mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2* po zrealizowaniu planów macierzyńskich i ukończeniu 35. roku życia poważnie rozważyły opcję profilaktycznego obustronnego usunięcia jajników i jajowodów. Kobietom, które nie wyraziły zgody na taki zabieg, a także tym, które nie ukończyły 35. r.ż., proponuje się powtarzane co pół roku oznaczenie markera Ca-125 we krwi obwodowej oraz badanie ultrasonograficzne narządu rodneho. Trwają badania nad farmakologiczną prewencją raka piersi w tej grupie ryzyka. W sposób jednoznaczny wykazano korzyści ze stosowania tamoksyfenu u nosicielek mutacji *BRCA2* przed menopauzą. U nosicielek mutacji w genie *BRCA1*, u których dominują nowotwory nie wykazujące ekspresji receptorów estrogenowych i progestagenowych nie udowodniono korzyści ze stosowania tamoksyfenu, możliwości chemoprewencji w tej grupie ryzyka są przedmiotem badań klinicznych.

Mężczyźni, u których wykryto nosicielstwo mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2* w porównaniu z populacją ogólną są bardziej narażeni na zachorowanie na raka prostaty (ryzyko życiowe około 7%).

Dziedzicznie uwarunkowane zachorowania na raka jelita grubego

Najczęściej rozpoznawanymi zespołami dziedzicznie uwarunkowanej predyspozycji do zachorowania na raka jelita grubego są zespół Lyncha, zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej, zespół polipowatości związanej z genem MYH, zespół Peutza-Jeghersa, zespół polipów młodzieńczych.

Zespół Lyncha

Zespół Lyncha jest stwierdzany w około 2-5% zachorowań na raka jelita grubego. Przyczyną tego zespołu są dziedziczne mutacje w genach naprawy DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Podejrzenie tego zespołu jest szczególnie uzasadnione w przypadku spełnienia kryteriów amsterdamskich lub wytycznych z Bethesda (przedstawiono w Tabeli 32.1).

Nosiciele mutacji w genach naprawy należą do grupy wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory ze spektrum zespołu Lyncha (raka jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, jajnika, nerki lub moczowodu, żołądka, jelita cienkiego, dróg żółciowych). Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego przekracza u nich 70%, podobnie wysokie ryzyko raka błony śluzowej trzonu macicy stwierdza się u kobiet, wobec tego od około 20.-25. r.ż. powinni zostać objęci nadzorem endoskopowym, uwzględniającym kolonoskopię z ewentualnymi polipektomiami w odstępach 1 – 2-letnich [6], u kobiet konieczne jest wykonywanie badania ul-

trasonograficznego narządu rodne, uzupełnionego niekiedy biopsją błony śluzowej trzonu macicy. Zalecana jest również gastroscopia od około 30. r.ż. co około 2-3 lata [7].

Ponieważ odpowiedzialne mutacje udaje się zidentyfikować tylko u około połowy chorych z rodzin spełniających kryteria amsterdamskie, konieczne jest objęcie odpowiednim programem opieki również chorych i członków tych rodzin, w których nie znaleziono mutacji markerowej.

Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej

Przyczyną wysokiego ryzyka (około 100%) zachorowania na raka jelita grubego w tym zespole są mutacje genu APC. Fenotypowa ekspresja zespołu zależy od lokalizacji mutacji. U znacznej części nosicieli mutacji liczne gruczolaki w jelicie grubym stwierdza się od okresu wczesnej dorosłości, jeżeli nie jest możliwe ich endoskopowe usunięcie leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie jelita grubego. Obecnie stosowane techniki leczenia chirurgicznego (proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika z jelita cienkiego i odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego) pozwalają na zachowanie dobrej jakości życia w tej grupie chorych. Jedynie pacjenci z zespołem gruczolakowatej polipowatości rodzinnej o niepełnej ekspresji (AFAP) mogą być bezpiecznie leczeni przy pomocy powtarzanych endoskopowych zabiegów polipektomii.

Wykrycie licznych gruczolaków w jelicie grubym jest wskazaniem do gastroscopii. Klasyfikacja Spiegelmana ułatwia określenie odstępów pomiędzy kolejnymi badaniami endoskopowymi górnego odcinka przewodu pokarmowego. Pacjenci po kolektomii powinni co około 6 miesięcy zgłaszać się na badanie endoskopowe nakierowane na wczesne wykrycie gruczolaków w pozostawionym odcinku odbytnicy.

Nosicielstwo mutacji w genie *APC* wiąże się z występowaniem nowotworów wieku dziecięcego (wątrobiak płodowy, rdzeniak płodowy), raka tarczycy, guzów desmoidalnych, kostniaków. Z tego względu członkowie rodzin z zespołem FAP powinni pozostawać pod opieką wyspecjalizowanych ośrodków.

Zespół polipowatości związanej z genem *MUTYH*

Zespół polipowatości związanej z genem *MUTYH* (MAP – *MUTYH* – associated polyposis) dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Jego fenotypową manifestacją jest obecność licznych gruczolaków w jelicie grubym, co znacznie zwiększa ryzyko zachorowania na raka jelita grubego. W niektórych populacjach częstość polipowatości związanej z genem *MUTYH* dorównuje częstości rejestrowanej dla zespołu gruczolakowatej polipowatości rodzinnej związanego z dziedziczeniem autosomalnym dominującym mutacji w genie *APC*. W zespole polipowatości związanej z genem *MUTYH* również wykrywa się gruczolaki w dwunastnicy.

Zalecenia dotyczące nadzoru endoskopowego u pacjentów są podobne do tych, które rekomenduje się pacjentom z zespołem gruczolakowatej polipowatości rodzinnej. Odpowiednim programem opieki obejmuje się rodzeństwo chorych.

Zespół Li-Fraumeni

Zespół Li-Fraumeni jest przyczyną wysokiej dziedzicznie uwarunkowanej predyspozycji do zachorowania na mięsaki tkanek miękkich i kości, na raka piersi w młodym wieku, na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, raka kory nadnerczy, a także szereg innych nowotworów.

Klasyczne kryteria rozpoznawania zespołu Li-Fraumeni zakładają rozpoznanie mięsaka u chorego przed 45. r.ż., posiadającego krewnego pierwszego stopnia chorego na raka przed 45. r.ż. i innego krewnego pierwszego lub drugiego stopnia z tej samej linii, u którego raka w dowolnym umiejscowieniu rozpoznano przed 45. r.ż. lub mięsaka w dowolnym wieku [9].

Znany jest również zespół Li-Fraumeni – podobny, którego kryteria rozpoznania zakładają stwierdzenie u chorego nowotworu wieku dziecięcego lub mięsaka, lub nowotworu ośrodkowego układu nerwowego, lub raka kory nadnerczy przed 45. r.ż., przy czym u jednego krewnego pierwszego lub drugiego stopnia powinien zostać wykryty nowotwór z typowego spektrum zespołu Li-Fraumeni oraz u innego krewnego pierwszego lub drugiego stopnia rozpoznano raka przed 60. r.ż. Potwierdzeniem klinicznego rozpoznania tego zespołu jest wykrycie mutacji w genie *p53* [10].

Możliwości wczesnego wykrywania nowotworów w tej grupie ryzyka są bardzo ograniczone. W zasadzie dotyczą one kobiet, którym zaleca się samodzielne badanie piersi co miesiąc od 18. r.ż., a od 20. r.ż. również badanie lekarskie piersi co pół roku i raz w roku badanie piersi za pomocą tomografii komputerowej rezonansu magnetycznego [11].

Dziedziczne uwarunkowania nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego

W grupie chorych na nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego mutacje odpowiednich genów predyspozycji najczęściej wykrywa się w przypadku rozpoznania rdzeniastego raka tarczycy (mutacje genu *RET*) i chromochłonnych guzów nadnerczy (mutacje *VHL*, *SDHB-D* i inne). Najlepiej poznanymi zespołami predysponującymi do nowotworów układu wewnątrzwydzielniczego są zespół MEN1 spowodowany mutacją w genie *MEN1* kodującym meninę oraz zespół MEN2A i MEN2B, w których wykrywa się mutacje genu *RET*.

Do spektrum zespołu MEN1 zalicza się gruczolaki przytarczyc (lub hiperplazję), nowotwory trzustki, nowotwory przewodu pokarmowego (w tym rakowiaki), gruczolaki przysadki (najczęściej prolactinoma). Często MEN1 jest najpierw rozpoznawany klinicznie jako zespół Zollingera – Ellisona. Opieka nad pacjentami z tym zespołem powinna uwzględniać coroczne oznaczenie prolaktyny, wapnia i gastryny na czczo, tomografię komputerową rezonansu magnetycznego głowy co roku, tomografię komputerową jamy brzusznej co roku [12].

Spektrum zachorowań w zespole MEN2A, związanym z mutacjami w genie *RET*, obejmuje raka rdzeniastego tarczycy, guzy chromochłonne, gruczolaki przytarczyc (lub hiperplazję). Rozpoznanie tego zespołu jest pewne w przypadku wykrycia mutacji w genie *RET*.

W zespole MEN2B wykrywa się przede wszystkim zachorowania na raka rdzeniastego tarczycy, guzy chromochłonne i podśluzówkowe nerwiaki. Potwierdzeniem klinicznego rozpoznania jest wykrycie mutacji genu *RET* w kodonie 918. Podstawowym zaleceniem dla nosicieli mutacji w genie *RET* jest profilaktyczne usunięcie tarczycy. Moment przeprowadzenia tego zabiegu uzależnia się od typu mutacji [13].

Tabela 32.1. Kryteria amsterdamskie i zmodyfikowane wytyczne z Bethesda, kwalifikujące do badań pod kątem nosicielstwa mutacji genów naprawy

Kryteria amsterdamskie
raka jelita grubego rozpoznano w 2 kolejnych pokoleniach u 3 krewnych, z których jeden jest krewnym pierwszego stopnia dla dwóch pozostałych, jedno z zachorowań wykryto przed 50. r.ż., wykluczono zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej.
Kryteria amsterdamskie II
<p>zachorowania na nowotwory ze spektrum zespołu Lynch (rak błony śluzowej trzonu macicy, jajnika, nerki lub moczowodu, żołądka, jelita cienkiego, dróg żółciowych) stwierdzono w 2 kolejnych pokoleniach u 3 krewnych, z których jeden jest krewnym pierwszego stopnia dla dwóch pozostałych, jedno z zachorowań wykryto przed 50. r.ż., wykluczono zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej.</p> <p>Zmodyfikowane wytyczne z Bethesda</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. raka jelita grubego wykryty przed 50. r.ż. 2. zachorowania synchroniczne lub metachroniczne na raka jelita grubego lub nowotwory ze spektrum zespołu Lynch, niezależnie od wieku 3. rak jelita grubego wykryty przed 60. r.ż., z cechami niestabilności mikrosatelitarnej (także z naciekami limfocytarnymi, rak z komórek sygnetowatych, rak śluzowy) 4. rak jelita grubego u osoby z ≥ 1 krewnym pierwszego stopnia chorym na nowotwór ze spektrum zespołu Lynch, gdy przynajmniej jedno z zachorowań rozpoznano przed 50. r.ż. 5. rak jelita grubego u osoby posiadającej ≥ 2 krewnych pierwszego lub drugiego stopnia, u których wykryto nowotwór ze spektrum zespołu Lynch, niezależnie od wieku.

Bibliografia

1. Pharoah P., Antoniou AC, Easton DF i wsp.: Polygenes, Risk Prediction, and Targeted Prevention of Breast Cancer N Eng J Med 2008; 358:2796-2803.
2. American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 2003; 15:2157-2169.
3. Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka: Zastosowanie biologii w medycynie a godność osoby ludzkiej PWN 2006.
4. Antoniou A, Pharoah PD, S. Narod i wsp. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. J Med Gen 2005; 42:602-603.
5. Kuhl C, Weigel S, i wsp.: Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1450-7.
6. Vasen HF, Abdirahman M, i wsp.: One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. Gastroenterology. 2010 Jun;138(7):2300-6.
7. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, i wsp.: Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 118:829-834,2000.
8. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW: Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome:a systematic review. JAMA 2006;296:1507 – 151.
9. Li, F.P., Fraumeni, J.R., cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res. 48: 5358-5362, 1988.
10. Gonzalez KD, Noltner KA i wsp.: Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1250-6.
11. NCCN Practice Guidelines in Oncology – version 1. 2010.
12. Brandi ML, Gagel RF i wsp.: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 5658–71.
13. American Thyroid Association Guidelines Task Force; Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009; 19: 565–612.

XXXIII. Podstawy farmakoekonomiki w onkologii

Magdalena WŁADYSIUŁ

Miejsce i rola HTA w medycynie

Idea HTA powstała w latach 70. w celu zmniejszenia niepewności w podejmowaniu decyzji refundacyjnych (z czasem również cenowych) przez decydentów. Ocena technologii medycznych (*Health Technology Assessment*, HTA) jest interdyscyplinarną dziedziną, wykorzystującą wiedzę z zakresu m.in. epidemiologii, biostatystyki, ekonomii, prawa i etyki, w celu systematycznej oceny technologii medycznych. Umożliwia podejmowanie decyzji regulatorom ochrony zdrowia w oparciu o wiarygodne badania naukowe oraz wyniki analiz ekonomicznych i finansowych w warunkach specyficznego dla danego kraju systemu ochrony zdrowia. Słowo **technologia medyczna** obejmuje nie tylko zastosowanie w określonym wskazaniu leku, lecz także technologii nielekowych tj. wyrobu medycznego, operacji, procedury diagnostycznej, programu zdrowotnego i przesiewowego oraz rozwiązań organizacyjno-administracyjnych [1,2].

W ramach raportu HTA poszczególne analizy odpowiadają na zasadnicze pytanie w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych (Tabela 33.1).

Tabela 33.1. Elementy raportu HTA i pytania w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych

Przegląd systematyczny (analiza kliniczna, analiza efektywności klinicznej)	Czy jest to technologia o udowodnionej efektywności? Jaka jest siła interwencji w porównaniu z opcjami alternatywnymi? (Która z opcji jest najbardziej efektywna i o ile przewyższa pozostałe?)
Analiza ekonomiczna	Która z opcji jest najbardziej opłacalna i o ile przewyższa pozostałe?
Analiza wpływu na budżet (wpływu na system)	Czy uzasadnione jest finansowanie technologii w ramach dostępnych środków? Jakie zmiany wywoła przyznanie technologii uprzywilejowanej pozycji rynkowej (refundacja)?

Analiza kliniczna – przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny jest kluczowym elementem raportu HTA pozwalającym w sposób systematyczny i kompleksowy ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania danej technologii medycznej w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w określonym wskazaniu. Celem kolejnych etapów prac jest odnalezienie wszystkich wiarygodnych badań klinicznych (eksperymentalnych oraz ewentualnie obserwacyjnych) spełniających kryteria włączenia do analizy. Ocena skuteczności jest przede wszystkim oparta o ilościowe zestawienie wyników badań randomizowanych z grupą kontrolną (*randomized controlled trial*), zaś ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona o wyniki badań obserwacyjnych [3].

Efekty zdrowotne (punkty końcowe) oceniane w zależności od stopnia znaczenia dla pacjenta, czy klinicystów dzieli się na:

- istotne dla pacjenta (*patient important endpoints*), np. czas do objawowej progresji, zgon, działania niepożądane,
- surogaty (*surrogates*) [4] – prezentujące pośrednio korzyść dla pacjenta (np. czas do progresji, poziom wapnia we krwi [5,6,7]).

Ocena skuteczności i wielkości uzyskiwanych efektów, czyli siła interwencji stanowi coraz częściej podstawę do uzyskania statusu innowacyjności (*added value*) nowych technologii medycznych.

Rodzaje analiz ekonomicznych a granica opłacalności

Szacowanie potencjalnych kosztów związanych z uzyskaniem dodatkowego nakładu (efektu zdrowotnego) w stosunku do opcjonalnej technologii medycznej jest istotą oceny ekonomicznej. W zależności od jednostek pomiaru efektów zdrowotnych wyróżnia się następujące 4 typy analiz ekonomicznych (tabela poniżej).

Tabela 33.2. Typy analiz ekonomicznych

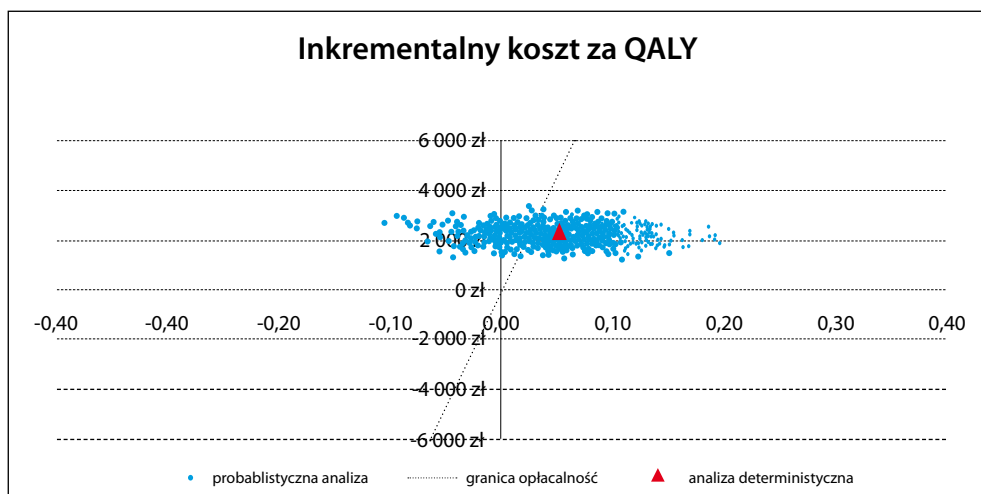
Typ analizy	Jednostka pomiaru kosztów	Jednostka pomiaru wyników analizy klinicznej
Analiza minimalizacji kosztów	jednostki monetarne	brak (wymagane udowodnienie identycznej lub zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa)
Analiza kosztów efektywności	jednostki monetarne	jednostki naturalne (LYG – <i>life years gained</i>)
Analiza kosztów użyteczności	jednostki monetarne	QALY
Analiza wydajności kosztów	jednostki monetarne	jednostki monetarne

W większości krajów europejskich, w tym także w Polsce wymagane jest opracowywanie analizy kosztów użyteczności, w której efektem zdrowotnym jest rok życia ze skorygowaną jakością (*quality adjusted life year*). QALY kompiluje dwie informacje – długość życia oraz

użyteczność stanu zdrowia odpowiadająca jakości życia pacjenta (z uwzględnieniem skuteczności, lecz i działań niepożądanych stosowanych interwencji). Uwzględnienie użyteczności (*utility*) jako wspólnego mianownika w ICUR (inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności) pozwala na porównanie technologii stosowanych w różnych wskazaniach i stworzenie listy rzeczywistych innowacji [8].

W ramach procesu oceny technologii medycznych zarówno w Polsce jak i na świecie główny strumień zainteresowania decydentów skupia się na nowych, drogich, potencjalnie innowacyjnych technologiach medycznych, szczególnie w onkologii. Wzrastające wydatki na ochronę zdrowia i jednocześnie, z roku na rok wzrastająca liczba technologii wprowadzanych na ten rynek, nie pozwalają na finansowanie wszystkich nowości pojawiających się na rynku. Pojawiła się więc idea finansowania technologii w podejściu *value based approach*, czyli wyceny w oparciu o dodatkową wartość, jaką niesie za sobą technologia [9].

Zgodnie z zaleceniami WHO ocenę efektywności kosztów terapii, w oparciu o parametry QALY (czyli wartość ICUR) czy LYG (czyli wartość ICER) należy odnieść do PKB per capita w danym kraju (3 x PKB per capita). Obecnie w Polsce granica ta wynosi około 105 tys. złotych za uzyskanie jednego QALY, co oznacza, że wszystkie terapie z ICUR (ICER) poniżej tej wartości są uznawane za opłacalne (czyli warte finansowania) w polskim systemie zdrowia.



Rysunek 1. Przykład graficznej prezentacji wyników analizy ekonomicznej wraz z probablistyczną analizą wrażliwości

Ze względu na priorytetowe traktowanie w polityce zdrowotnej terapii stosowanych w onkologii granica opłacalności dla tych technologii jest przestrzegana mniej rygorystycznie niż w innych obszarach terapeutycznych. Przykładem może być wprowadzony w styczniu 2009 roku w Wielkiej Brytanii typ terapii nazwany „*end of life*” dotyczący pacjentów w stanach niewyleczalnych. Terapie „*End of life*” zostały zdefiniowane w przypadku spełnienia następujących kryteriów:

- oczekiwana długości życia pacjentów nie przekracza 24 miesięcy,
- jeżeli dowody naukowe wskazują, że zastosowanie terapii pozwoli na przedłużenie życia o co najmniej 3 miesiące w porównaniu z obecnie stosowanym leczeniem,
- terapia jest zarejestrowana lub istnieją wskazania dla małej liczby pacjentów.

W takim przypadku uzyskane wartości QALY w fazie terminalnej choroby powinny być policzone z założeniem, że uzyskany czas przeżycia charakteryzuje się maksymalną jakością życia identyczną jak dla osób zdrowych w tym samym wieku. Zastosowanie tego wskaźnika powinno mieć miejsce w tych grupach pacjentów w celu wykazania opłacalności w wskazanych granicach przez NICE (poniżej 3000 £ za uzyskanie jednego QALY) [10].

Wskazania rejestracyjne (on label) i pozarejestracyjne (off/soft label)

Zgodnie z wymogami ustawowymi refundacja technologii medycznych uwzględnia przede wszystkim wskazania rejestracyjne. Jednakże ze względów etycznych oraz praktyki klinicznej może również obejmować stosowanie leków poza wskazaniami pozarejestracyjnymi i jest podejmowane w oparciu o opublikowane badania kliniczne w tych wskazaniach (tzw. *soft label*) czy jedynie na doświadczeniu lekarzy (tzw. *off label*). W onkologii ze względu na szybki rozwój nowych terapii, nieskuteczność obecnych metod i innych przyczyn – możliwości leczenia „*off label*” i „*soft label*” są bardzo częstym rozwiązaniem stosowanym w praktyce klinicznej, szczególnie w pediatrii.

Ocena wskazań *soft label* jest możliwa w ramach oceny technologii medycznych w oparciu o ukazujące się doniesienia naukowe – przede wszystkim eksperymentalne czy opisy serii, czy pojedynczych przypadków. Ocena zasadności stosowania technologii we wskazaniach „*off label*” nie jest możliwa w ramach raportu HTA i może być jedynie poddana ocenie eksperckiej.

Porozumienia podziału ryzyka

Raporty HTA wykorzystywane do podejmowania decyzji refundacyjnych, są coraz częściej źródłem informacji nie tylko dla decydentów, lecz także pacjentów, lekarzy, przemysłu czy instytucji naukowych i akademickich. Ocena technologii medycznych jest w wielu krajach podstawą podejmowania różnych decyzji w zakresie ochrony zdrowia, także w celu ustalania cen technologii medycznych i wyceny świadczeń zdrowotnych, edukacji i promocji zdrowia, tworzenia wytycznych postępowania klinicznego, a także w celu identyfikacji problemów i obszarów badawczych (R&D) [11].

Ciekawym przykładem jest wykorzystanie raportów HTA, a szczególnie wyników analiz klinicznych oraz ekonomicznych w poszukiwaniu nowych rozwiązań finansowania drogich terapii. W przypadku niepewności oszacowań dotyczących osiąganych korzyści z zastosowania danej technologii np. braku danych na temat istotnych dla pacjentów punktów końcowych (całkowita przeżywalność), proponowane są porozumienia podziału ryzyka (*risk sharing agreements*). Na ściśle określonych warunkach, finansowanie danej technologii medycznej jest podzielone pomiędzy producenta a płatnika w zależności od określonych warunków zawartych w porozumieniu. Raport HTA pozwala na wskazanie potencjalnych ograniczeń związanych z charakterystyką populacji, długością leczenia, oceną bezpieczeństwa, które mogą być podstawą do zawarcia tego typu porozumień.

Tabela 33.3. Porozumienia o podziale ryzyka w onkologii w UK [12]

Lek/wskazanie	Nazwa programu	Typ porozumienia o podziale ryzyka
Bortezomib (Velcade)/szpiczak mnogi	Velcade Repose Scheme (VRS)	W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po określonej liczbie cykli koszt leczenia pacjentów jest zwracany płatnikowi przez producenta.
Sunitinib/przerzuty rak nerki	x	Koszt pierwszego cyklu leczenia jest pokrywany przez producenta, zaś w kolejnych cyklach producent redukuje cenę o 5%.
Rituximab (Mabthera)/chłoniak nieziarniczy guzkowy	Maintenance Rituximab: Follicular Lymphoma In-license Support Programme	Koszt pełnego leczenia dla pierwszych 300 pacjentów w programie jest pokrywany przez producenta.
Cetuximab (Erbix)/przerzutowy rak jelita grubego	Cetuximab Cost Share Programme	Rabat oferowany jest bezpośrednio do PCT (Primary Care Trust) za każdą fiolkę u każdego pacjenta, u którego nie uzyskano oczekiwanego efektu zdrowotnego po 6 tygodniach leczenia.
Pemetrexed (Alimta)/mезotelioma i niedrobnokomórkowy rak płuc	x	Producent jest zobowiązany do obniżenia ceny po osiągnięciu określonej wielkości budżetu przy proponowanej cenie.

Na podstawie doświadczeń światowych, w tym coraz częściej polskich nie ma wątpliwości, że Ocena Technologii Medycznych (HTA), jest obecnie najlepszym narzędziem racjonalizującym działania decydentów poprzez spojrzenie nie tylko przez pryzmat kliniki czy ekonomii, lecz także innych istotnych elementów dotyczących zastosowania i finansowania technologii medycznych.

Bibliografia

- Łanda K. Ocena nielekowych technologii medycznych. Problemy zarządzania, 2004, nr 4, z. 6, s. 99-110.
- Banta D, Błaszczyk M, Chapman S, Łanda K. Ocena technologii medycznych (HTA) jest metodą, która zapewnia nowoczesne podejście do podejmowania decyzji refundacyjnych i cenowych w Europie i na świecie. 24 lutego 2004. Dostępny w Internecie: http://www.hta.pl/dok/artukul_opublikowany.pdf (24 kwietnia 2010).
- Ryś P, Władysiek M, Skrzekowska-Baran I, Małecki MT. Review articles, systematic reviews and meta-analyses: which can be trusted? Pol Arch Med Wewn. 2009 Mar, Nr 119, z. 3, s. 148-56.
- Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definitions and operational criteria. Statistics in Medicine 1989, nr 8 s. 431-440.
- Frank R, Hargreaves R. Clinical biomarkers in drug discovery and development. Nature Reviews Drug Discovery 2003, Nr 2, s. 566-580.
- Katz R. Biomarkers and surrogate markers: an FDA perspective. NeuroRx 2004. 1:189-195.
- Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Buyse M. A perspective on surrogate endpoints in controlled clinical trials. Statistical Methods in Medical Research 2004, nr 13, s. 177-206.

8. Jayadev A, Stiglitz J. Two Ideas To Increase Innovation And Reduce Pharmaceutical Costs And Prices. *Health Affairs*, 2009, nr. 28, z. 1, s. 165-168.
9. Łanda K, Wendykowska K, Lis J, Adamski J, Bondaryk K, Głogowski C, Budasz-Świdarska M., Ofierska-Sujkowska G, Skrzekowska-Baran I, Władysiuk M. Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. Kraków/Warszawa 2009.
10. NICE – National institute for Health and Clinical Excellence Appraising life-extending, end of life treatments [dostęp 26 lipca 2010] Dostępny w Internecie www.nice.org.uk/media/88A/F2/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf
11. Łanda K, Wendykowska K, Lis J, Adamski J, Bondaryk K, Głogowski C, Budasz-Świdarska M., Ofierska-Sujkowska G, Skrzekowska-Baran I, Władysiuk M. Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. Kraków/Warszawa 2009.
12. David Thomson. BOPA – British Oncology Pharmacy Association. Position Statement on “Risk Sharing” Schemes in Oncology. Endorsed by BOPA for use in NHS England Cancer Network Pharmacists Forum. Yorkshire 2009.

XXXIV. Zasady praktyki lekarskiej i badania kliniczne leków onkologicznych

Piotr SIEDLECKI

Planując podjęcie leczenia należy zastanowić się czy daną metodą możemy chorego wyleczyć, a jeżeli nie to czy można w istotny sposób wydłużyć jego życie, ale także czy zastosowane leczenie może poprawić jego jakość życia [1]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi uzyskany w badaniu ma wartość we wstępnych ocenach leków, nie może być jednak podstawą dla ustalenia wskazań do zastosowania jakiejś metody. Praktycznie tylko dwie pierwsze sytuacje mają znaczenie. Poprawienia jakości życia w odniesieniu do chemioterapii, z uwagi na towarzyszące jej istotne objawy niepożądane, należy liczyć się z zamianą jednych dolegliwości na inne i dlatego często trudno ocenić czy to przyniesie istotną korzyść choremu.

Obserwując stosowanie chemioterapii – dość często podawana jest w sposób nieprawidłowy np. ordynowana w nowotworach opornych na tę metodę. Dość często stosuje się kryteria: Pacjent zawsze wybierze czynną aktywną postawę. Łatwiej jest lekarzowi coś choremu zaproponować niż rozłożyć ręce, a w prywatnej opiece zdrowotnej lekarz „żyje” z leczenia pacjentów. Firmy farmaceutyczne są zainteresowane promocją i sprzedażą leków. Zawsze może się zdarzyć, że to choremu pomoże. Dobrze jeżeli NFZ lub firma ubezpieczeniowa zrefunduje to leczenie [2].

Wprowadzając nowy lek wykazujący aktywność w badaniach przedklinicznych poddaje się badaniom fazy I mających na celu określenie dawkowania leku, następnie w drugiej fazie ocenia się jego aktywność i dopiero w trzeciej fazie porównuje się z obowiązującym standardem a gdy taki nie istnieje z placebo.

Medycyna oparta na faktach (Evidence based medicine – EBM) termin utworzony w latach 80. w McMaster Medical School w Kanadzie i mający na celu określenie strategii uczenia nauk medycznych [3].

Zdaje sobie sprawę, że niektórzy poddają tę metodę krytyce. Niestety przy szybkim rozwoju nauk medycznych trudno o lepszą metodę oceny. EBM jest procesem systematycznych poszukiwań, oceny aktualnych wyników badań jako podstawy dla decyzji klinicznych. Kolej-

ne etapy to: formułowanie pytania na podstawie problemu chorego, następnie poszukiwanie odpowiedniego piśmiennictwa i jego krytyczna ocena pod względem ważności i użyteczności, wreszcie wprowadzenie znalezisk do praktyki klinicznej.

Dość często spotykamy się w praktyce codziennej z tzw. medycyną opartą na „emincencji” (Eminenc based medicine), czyli ogromnym własnym doświadczeniu (często głównie na zwierzętach laboratoryjnych) wysokich tytułów samodzielnych pracowników nauki [4]. Przykłady – to oparcie się w ocenie na wyrwykowych parametrach tzw. „surogaty odpowiedzi” np. zmiany poziomu PSA.

Na jednym z kongresów Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej każdą prezentację sesji poświęconej rakowi gruczołu krokowego poprzedzało przeżrocze z napisem „powiedzcie swoim pacjentom, że mają się czuć lepiej, ponieważ obniżyło się im PSA”. Czy opinia, że kastracja chirurgiczna jest gorsza od farmakologicznej. Kontynuacja trastuzumabu przy ewidentnej progresji, sądząc że jest to korzystne, ponieważ wydaje im się, że komórki stopniowo nabierają oporności i nadal część wrażliwa odpowiada, choć brak dowodów na zasadność takiego postępowania.

W ocenie badań klinicznych kierujemy się skalą poziomów wiarygodności danych. Osobiście na pierwszym miejscu stawiam dobrze skonstruowane, poprawnie wykonane badanie z losowym doбором chorych obejmujące dużą reprezentatywną grupę badanych.

Przy ogromie publikacji trudno ogarnąć wszystkie dostępne publikacje. Najbardziej wiarygodne źródło to Baza Cochran Library z Wielkiej Brytanii. Nadal ta baza nie jest finansowana przez przemysł farmaceutyczny.

Odnośnie metaanalizy dostępnych badań z losowym doбором chorych to po okresie zachwytów obecnie podchodzi się do tej metody ze znaczną ostrożnością. W wielu sytuacjach klinicznych ta metoda wprowadziła w błąd. Np. jedna z pierwszych znanych mi metaanaliz dotyczących onkologii wskazywała na szkodliwość uzupełniającego napromieniania w leczeniu raka piersi, obecnie szeroko stosowanej metody w leczeniu oszczędzającym. Pierwsza metaanaliza dotycząca uzupełniającego leczenia raka jelita grubego przyniosła wynik negatywny a dziś takie postępowanie jest standardem [5]. Problemem metaanalizy jest, że grupuje badania z różnych okresów (pomija stały postęp w diagnostyce i terapii), ocenia badania o różnych kryteriach naboru i różniących się technikami leczenia. Metoda metaanaliz została bardzo skrytykowana w pracy opublikowanej w New England Medical Journal porównującej 19 metaanaliz z 12 dobrymi dużymi badaniami klinicznymi z losowym doбором chorych tylko 5 (12%) z 40 porównań było zgodne [6].

Następnie kilka uwag na temat tzw. kontroli historycznej – w mojej ocenie mająca coraz mniejszą wartość, również ta metoda była przyczyną wielu pomyłek. Obserwuje się tu fenomen Willa Rogersa czyli migrację stopni [7]. Jednym z przykładów może być ocena roli leczenia uzupełniającego w kostniakomięsaku. Przed erą chemioterapii wyleczalność dzieci wynosiła 20%, po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej 80% i więcej. Niewielkie doświadczenie z losowym doбором chorych wykonane w Klinika Mayo wykazało w grupie kontrolnej nie leczzonej chemicznie wyleczenia w 60%. Wywołało to burzę w środowisku onkologów, stawianie pytań, czy zmieniła się biologia tego nowotworu. Odpowiedź była dość prozaiczna, zmierzono średnią średnicę guza przed erą chemioterapii skąd pochodziły dane historyczne z aktualnymi i okazało się, że w połowie lat osiemdziesiątych średnica była dwukrotnie mniejsza [8].

Już jako anegdotę przytoczę kryterium oceny, z którym przyszło mi się zmierzyć kilkanaście lat temu w publicznej dyskusji na temat roli wysokich dawek metotreksatu w leczeniu kostniakomięsaka. Znany profesor argumentował przeciw mojemu zdaniu o brak dowodów z badań klinicznych, że to musi działać, ponieważ tylko w bieżącym roku firma zorganizowała na ten temat szereg zjazdów m.in. na Krecie, Paryżu itd. Nazwałem to kryterium od nazwiska tego profesora.

W ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę na aktywność firm farmaceutycznych w mediach [9], tworzenie i finansowanie grup pacjentów Amazonki, Gladiatorzy, ostatnio chorzy na chłoniaki złośliwe.

Osobnym zagadnieniem jest wpływ przemysłu farmaceutycznego na publikowanie tylko korzystnych dla nich wyników prac [10].

Posłużę się przykładem erytropoetyn. W 1993 r. zarejestrowane przez FDA do leczenia niedokrwistości w onkologii. W 2002 r. ASCO i ASH wydają wspólne rekomendacje. Rzeczywiście większość badań wskazuje, że korzystne jest zwalczanie niedokrwistości, że poprawia to jakość życia chorych, teoretycznie może poprawiać skuteczność leczenia. Jedyny problem to ekonomia. Następne dwa lata wprowadziły dużą dozę niepokoju. Cytowana praca z losowym doбором chorych, pierwsza w leczeniu napromienianiem nowotworów terenu głowy i szyi wykazuje szybsze występowanie nawrotu i krótsze przeżycie w grupie otrzymującej erytropoetynę mimo istotnej poprawy hematologicznej [11]. Następnie szokująca informacja o nagłym przerwaniu doświadczenia stosowania erytropoetyny u chorych na raka piersi z dramatyczną nadumieralnością w grupie otrzymującej erytropoetynę [12]. Dodatkowo praca dotycząca stosowania erytropoetyny w przypadkach nowotworów ginekologicznych leczonych napromienianiem w których zauważono skrócenie przeżycia chorych otrzymujących erytropoetynę [13].

Jedynie w USA wywołało to widoczną reakcję, 4 maja 2004 r. FDA zwołało naradę zaniepokojone wyżej cytowanymi doniesieniami i wydało zalecenia odnośnie dalszych koniecznych badań ze zwróceniem uwagi na: przeżycie i ustalenie czy dotyczy to tylko niektórych typów nowotworów lub rodzaju terapii onkologicznej. W czerwcu 2004 r. zgłoszono problem w EMEA ale tam do dziś trwają dyskusje. W sierpniu 2004 r. FDA rozsyła list z informacją o planowanych zmianach w charakterystyce środka. W grudniu 2004 r. wprowadzono istotne zmiany we wszystkich informacjach o leku: ostrzeżenia o potencjalnej możliwości promocji wzrostu nowotworu [14].

W Europie problem nie istnieje: EORTC wydaje swoje zalecenia nie zauważając potencjalnego problemu. Ale czy można się dziwić, jeżeli wszyscy autorzy wskazują na istniejący konflikt interesu, a co jest już chyba bez precedensu – dziękują za wnikliwe przejrzanie tej pracy firmom produkującym te leki [15].

Również polskie i inne europejskie prace nie wspominają nic o ewentualnej potencjalnej szkodliwości tych preparatów [16, 17, 18]. Sensowne omówienie problemu erytropoetyn można znaleźć w pracy z 2007 r. [19].

Bibliografia

1. Siedlecki P. „Kontrolowane doświadczenia kliniczne: punkt widzenia lekarza praktyka” *Nowotwory* 1996, 46, supl. 2, 36-40.
2. Siedlecki P. „Chemioterapia nowotworów – Quo vadis? *Nowotwory* 1997, 47, 20-25.
3. Rosenberg W., Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995, 310, 1122.
4. Isaacs D., Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine. *BMJ* 1999, 319, 1618.
5. Buyse M. I in. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988, 259: 3571.
6. LeLorier i in. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trial. *NEJM* 1997, 337, 536.
7. Einstein A.R., Sosin D.M. i Wells C.K. The Will Rogers phenomenon. *NEJM* 1985, 312, 1604.
8. Siedlecki P.: Chemioterapia guzów kości. w: *Postępy diagnostyki i terapii nowotworów kości* pod red. W. Hańskiego i W. Ruki Centrum Onkologii, Warszawa 1990.
9. Sikora i wsp. „Essential drugs for cancer therapy: A World Health Organization consultation”. *Annals of Oncology*, 1999, 10, 385-390.
10. Friedberg i wsp. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology *JAMA* 1999, 282, 1453-1457.
11. Henke M. i in. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, 362, 1255.
12. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncology* 2003, 4, 459.
13. Wun T. i in. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. *Cancer* 2003, 98, 1514.
14. www.fda.gov
15. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. i in. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins In anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004, 40, 2201.
16. Dwilewicz-Trojaczek J. Niedokrwistość a choroba nowotworowa. *Współczesna Onkologia* 2004, 8, 15.
17. Mackiewicz J., Wysocki P.J., Mackiewicz A. Miejsce erytropoetyny w leczeniu niedokrwistości. *Współczesna Onkologia* 2005,9 , 231.
18. Engert A. Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments *Annals of Oncology* 2005, 16, 1584.
19. Winczura P., Jassem J. Rekombinowana ludzka erytropoetyna w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory: nadzieje i zagrożenia. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007, 3, 198.

XXXV. Medycyna niekonwencjonalna w onkologii

Piotr SIEDLECKI

Medycyna niekonwencjonalna, nazywana również alternatywną, odgrywa znaczącą rolę, niepocholebną rolę w leczeniu nowotworów. Często propagatorzy używają dla jej określenia błędnego terminu leczenie wspomagające.

Według ankiet ze Stanów Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii jest to zjawisko częste, ponad 50% chorych w czasie trwania choroby stosuje te metody. W Stanach Zjednoczonych wydatki ponoszone przez społeczeństwo na metody niekonwencjonalne są wyższe niż na klasyczne metody.

Gdzie leżą przyczyny tak szerokiego akceptowania i stosowania przez chorych tych metod? Sądzę, że jednym z powodów jest ograniczona skuteczność metod konwencjonalnych. Średnio jesteśmy w stanie wyleczyć zaledwie 50% chorych na nowotwory i te 50% procent niepowodzeń to kandydaci do tych metod. Ponad to konwencjonalne metody takie jak chirurgia, radioterapia i chemioterapia obciążone są istotnymi objawami niepożądanymi i w efekcie ratując życie narażają chorych na istotne objawy, a nawet mogą prowadzić do trwałych okaleczeń i przemijającej lub trwałej niepełnosprawności. Następnie brak powszechnej praktyki mówienia prawdy chorym pogarsza opinię o chorobach nowotworowych a zwłaszcza o skuteczności ich leczenia.

Wiara i naiwność wielu osób w prawdę słowa pisanego, a tematy cudownych uzdrowień są bardziej atrakcyjne dla większości środków przekazu niż osiągnięcia metod konwencjonalnych. Dla szeregu propagatorów metod alternatywnych stanowią one źródło istotnych korzyści materialnych i stać ich na publikowania artykułów promocyjnych, atrakcyjnych ogłoszeń prasowych, czy wręcz wydawanie własnych czasopism i innych wydawnictw.

Rodzaje metod niekonwencjonalnych stosowanych w „leczeniu” nowotworów:

- bioenergoterapia, akupresura, „piramidki”, lecznicze wkładki do butów
- „energetyczne”, elektryczne, hypertermia
- produkty biologiczne: antyneoplastony (Burzyńskiego), „szczepionki”
- preparaty ziołowe: Vilcacora (Koci pazur), preparat torfowy Tołpy, Esiac, Ukrain, herbata indiańska, Iscador, Ecomer, Chrząstka rekina, Zioła chińskie

- witaminy i mikroelementy (Novit, TP1 i TP2 Podbielskiego, Selen, wit.A, C, E)
- diety > 40 rodzajów
- psychologiczne np. metoda Simontonów

Jak wytłumaczyć przypadki wyleczeń przedstawiane przez propagatorów tych metod:

- chory nie miał nowotworu
- wyleczenie metodą konwencjonalną, a sukces przypisany metodom alternatywnym
- mylna ocena postępu choroby jako poprawa
- spontaniczna regresja.

Przy ocenianiu metod konwencjonalnych opieramy się na następujących kryteriach: wyleczenie, wydłużenie życia, poprawa jakości życia. Powyższe dane uzyskujemy na podstawie recenzowanych czasopism publikujących prace dotyczące badań klinicznych wg stopnia wiarygodności (duże badanie z losowym doбором chorych, metaanaliza kilku badań z losowym doбором chorych). Korzyści ze stosowanej metody muszą przewyższać objawy niepożądane. Metoda musi być całkowicie jawna (np. skład i sposób uzyskania leku, oraz jego stosowania). Koszt badań nowej metody po uzyskaniu zgody odpowiednich gremiów (w przypadku leku – zgoda Komisji Leków i Komisji Etycznej) pokrywa jej twórca czy propagator.

Ponieważ, metody alternatywne opierają się na wierze propagatorów w jej zbawienne działanie, a nie posiadają odpowiednich badań przedklinicznych i klinicznych oraz dotyczących ich publikacji, dla ich oceny przydatne może być znalezienie następujących cech wspólnych:

- Oparte są na nie udowodnionej teorii, hipotezie (czasem tylko specjalista wskaże na luki i nieścisłości, a całość wydaje się logiczna).
- Są zazwyczaj nieszkodliwe, nietoksyczne, bez objawów niepożądanych.
- Publikacje można znaleźć tylko w nie recenzowanych pismach, często wydawanych przez samych propagatorów, jako piśmiennictwo stanowią listy od chorych i informacje ustne.
- Wyniki badań klinicznych o ile takie istnieją są porównywalne z placebo.
- Promotorzy często dla uniknięcia konfliktu zalecają łączenie ich z metodami konwencjonalnymi nazywając leczeniem wspierającym, wspomagającym.
- Przeciwnikami najczęściej są zwolennicy metod konwencjonalnych i firmy farmaceutyczne dla których metody alternatywne stanowią, zdaniem propagatorów istotną konkurencję, a w efekcie zajęcie ich miejsca. Firmy farmaceutyczne utraciły by intratny interes, a lekarze stosujący metody konwencjonalne tracili by potencjalnych pacjentów.
- Tylko wtajemniczeni mogą i potrafią te metody stosować (np. zbiór roślin o określonej porze fazy księżyca Jemiola w Iskadorze, wilcacora z określonego zbocza górskiego itp.).

Dlaczego przedstawiciele metod konwencjonalnych tak zdecydowanie opowiadają się przeciw promowaniu metod alternatywnych? Powodem jest wysoka szkodliwość. Uznając za alternatywę wielu chorych wybiera te metody w miejsce proponowanych klasycznych metod, przez co opóźnia leczenie i traci szansę na wyleczenie. Stosując te dwie metody łącznie, nie są znane interakcje między nimi, a nawet może to w efekcie pogarszać skuteczność metod konwencjonalnych. Nie bez znaczenia są ponoszone koszty materialne i psychologiczne.

Ostatnia „walka o wilcacorę” i preparat antyneoplaston Burzyńskiego jest dobrym przykładem metod alternatywnych. W obu sytuacjach można, poza wyżej wspomnianymi cechami, dopatrzeć się i podejrzewać doskonałego zyskownego interesu na naiwności ludzi. Na szczęście sprawa preparatu torfowego Tołpy znalazła swój niepochlebny epilog w komisji rejestracji leków, która nie przedłużyła

rejestracji tego preparatu z uwagi na zupełny brak danych świadczących o aktywności leczniczej tego preparatu. Niestety wiele osób, za agresywną promocję tego preparatu w środkach masowego przekazu, zapłaciło bardzo wysoką cenę (utrata szansy wyleczenia z choroby nowotworowej).

Problem metod alternatywnych nie dotyczy tylko Polski. W Stanach Zjednoczonych na polecenie Kongresu utworzono dział w Narodowym Instytucie Zdrowia badania metod alternatywnych przeznaczając na ten cel istotne środki budżetowe. W każdym kraju są lokalne metody alternatywne np. na Węgrzech „Krople Beresza”, w Niemczech „Preparat dr Krebsa”, we Włoszech „metoda dr di Belli”, w Austrii „Ukrain”, w Szwajcarii „Iscador”, w Szwecji „Ecomer”, w Polsce „Vilcacora”, „Novit”, TP1 i 2 Podbielskiego. Niestety najczęściej wysoką cenę za naiwność płać pacjenci.

Bibliografia

1. Basch E.M. I in.: Complementary, alternative, and integrative therapies. W DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A.: Principles and practice of oncology. ed. 8, 2007, s. 2950-2964.
2. Cassileth B.R.: Evaluating complementary and alternative therapies for cancer patients. CA Cancer J Clin 1999, 49, s. 362-375.
3. Ernst E.: The role of complementary and alternative medicine in cancer. THE LANCET Oncology 2000,1, s. 176-180.
4. Lowenthal Ray M.: Public illness: how the community recommended complementary and alternative medicine for a prominent politician with cancer. MJA 2005, 183 nr 11/12, s. 576-579.
5. Markman M.: Safety Issues in Using Complementary and Alternative Medicine, J Clin Oncol 2002, 20, s. 39-41.
6. Schmidt K., Ernest E.: Assessing websites on complementary and alternative medicine for cancer, Annals of Oncology 2004,15 s. 733-742.
7. Vicker A.: Alternative Cancer Cures: “Unproven” or “Disproven”. CA Cancer J Clin 2004; 54, s. 110-118

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego
„Kształcenie w ramach procesu specjalizacji lekarzy deficytowych specjalności
tj. onkologów, kardiologów i lekarzy medycyny pracy”

ISBN 978-83-62110-24-7

EGZEMPLARZ BEZPŁATNY



KAPITAŁ LUDZKI
CZŁOWIEK – NAJLEPSZA INWESTYCJA!