

WSPÓŁCZESNE ZASADY DIAGNOSTYKI I LECZENIA NOWOTWORÓW

25.1. Onkologia w praktyce klinicznej

Chirurdzy biorą udział w rozpoznawaniu i leczeniu większości nowotworów. Ze względu na to, że zapadalność na choroby nowotworowe stale rośnie, onkologia zajmuje coraz więcej miejsca w praktyce klinicznej chirurga. Z postępującej specjalizacji narządowej wynika konieczność uczestniczenia chirurga w każdym etapie leczenia (jest to wykładnik poprawności działania zespołu multidyscyplinarnego) oraz możliwość indywidualizacji i personalizacji leczenia choroby nowotworowej, w tym choroby przewlekłej i długotrwałej.

Nowoczesne leczenie pacjentów z chorobami nowotworowymi wymaga współpracy chirurga z lekarzami wielu specjalności, w tym onkologami klinicznymi, radioterapeutami, radiologami, patologami, fizjoterapeutami, rehabilitantami i psychoterapeutami. Podstawowym celem leczenia chirurgicznego nowotworów złośliwych jest wycięcie guza w całości, czyli resekcja *en bloc*, z adekwatnym wycięciem regionalnych węzłów chłonnych. Zalecany zakres wycięcia węzłów chłonnych (limfadenektomia) jest różny w zależności od narządu dotkniętego nowotworem. Leczenie chirurgiczne często może być i jest leczeniem radykalnym i ostatecznym.

W leczeniu multidyscyplinarnym postępowanie chirurgiczne jest jednym z elementów złożonego „ciągu” terapeutycznego. Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu służy klasyfikacja TNM, która uwzględnia trzy najistotniejsze cechy rozwoju choroby nowotworowej:

- wielkość guza pierwotnego (T – *tumor*, guz);
- obecność (lub brak) przerzutów w węzłach chłonnych (N – *node*, węzeł chłonny);
- obecność (lub brak) przerzutów odległych (M – *metastasis*, przerzut odległy).

Ujęta w klasyfikacji TNM kategoryzacja resekcji nowotworu: R0/R1/R2 ma na celu precyzyjne i proste przekazanie informacji o radykalności zabiegu chirurgicznego

w celu wyboru optymalnego sposobu dalszego leczenia i obserwacji (*follow-up*). Resekcja typu R0 polega na wycięciu nowotworu w granicach zdrowych tkanek pacjenta bez pozostawienia komórek nowotworowych, co musi być potwierdzone w badaniu histopatologicznym. Kategoria R1 obejmuje sytuacje, w których śródoperacyjnie makroskopowo nie stwierdza się pozostałości nowotworu, jednak patolog mikroskopowo stwierdza resztkowy nowotwór. W przypadku pozostawienia po wycięciu makroskopowo widocznego nowotworu resztkowego zabieg jest oznaczany jako resekcja typu R2. Definicje cechy R przyjęte w systemie TNM opierają się głównie na ocenie marginesów: proksymalnego (P), dystalnego (D) i radialnego (R). Dla niektórych nowotworów przyjęto szczególne kryteria resekcji kategorii R0 (np. w przypadku naruszenia ciągłości nowotworu podczas resekcji mięsaka mimo zachowania marginesu zdrowych tkanek wycięcie określa się jako typ R1).

Poza określeniem kategorii R0/R1/R2 w celu wyboru optymalnego postępowania po resekcji chirurgicznej konieczna jest ocena marginesów w trzech wymiarach (P/D/R) z podaniem wartości w jednostkach SI. Margines proksymalny (P) określa długość tkanki wolnej od nacieków nowotworowego w kierunku dogłowym lub dośrodkowym ciała, margines dystalny (D) – długość zdrowej tkanki w kierunku doogonowym lub bocznym ciała w obrębie tułowia oraz w kierunku szczytów palców w obrębie kończyn, a margines radialny (R) – głębokość tkanki niezmiętej nowotworowo usuniętej wraz z nowotworem w wymiarze bocznym.

Warto w kontekście chirurgicznego leczenia nowotworów zdefiniować pojęcia operacyjności i resekcyjności. „Operacyjność” to przewidywany dobry efekt leczenia operacyjnego w postaci akceptowalnej śmiertelności okołoperacyjnej i z przewidywaną poprawą długości oraz jakości przeżycia pacjentów, a „resekcyjność” to techniczna możliwość usunięcia guza nowotworowego.

Ze względu na to, że skojarzone leczenie nowotworów jest współcześnie uważane za najbardziej efektywną,

optymalną opcję terapeutyczną, leczenie chirurgiczne często wymaga uzupełnienia operacji o szeroko rozumiane leczenie onkologiczne, tzn. np. o chemioterapię, radioterapię, immunoterapię, radioterapię, hormonoterapię, terapię celowaną lub skojarzenie różnych metod terapeutycznych. W zależności od rodzaju nowotworu onkologiczne leczenie skojarzone może być prowadzone przed operacją, podczas operacji i/lub po jej zakończeniu. W związku z tym radio-/chemioterapia może być stosowana jako terapia: neoadjuwantowa, indukcyjna, radykalna/definitywna, adjuwantowa i paliatywna. Każda z metod leczenia onkologicznego ma inny cel, dlatego używa się różnych dawek leków i różnych schematów terapii, stale balansując między skutecznością a toksycznością leczenia.

Radio-/chemioterapia neoadjuwantowa jest stosowana w sytuacji, gdy przed rozpoczęciem leczenia nowotwór jest rozpoznany jako pierwotnie operacyjny. Celem leczenia jest sterylizacja pola operacyjnego, czyli zniszczenie mikroprzerzutów i pojedynczych komórek nowotworowych, aby poprawić odległe wyniki leczenia (zmniejszyć ryzyko wznowy).

Radio-/chemioterapia indukcyjna stosowana przed planowanym leczeniem operacyjnym ma na celu zmniejszenie zaawansowania choroby (*staging*) przez zmniejszenie guza lub zniszczenie przerzutów, głównie w węzłach chłonnych, rozpoznanych przed rozpoczęciem leczenia. Zmniejszenie rozmiaru guza jest często warunkiem jego potencjalnej operacyjności. Radio-/chemioterapia radykalna ma na celu definitywne zniszczenie całego nacieku nowotworowego, bez konieczności leczenia chirurgicznego. Takie leczenie jest stosowane np. w raku odbytu, brzoju odbytu oraz prostaty.

Terapia nowotworu złożonego często wymaga zastosowania leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) po zabiegu chirurgicznym, w większości z użyciem leków przeciwnowotworowych i/lub radioterapii. Schematy stosowane w radio-/chemioterapii neoadjuwantowej, indukcyjnej, radykalnej lub adjuwantowej w porównaniu z radio-/chemioterapią paliatywną zawierają większe dawki leków oraz są zwykle bardziej rozciągnięte w czasie w celu uzyskania odpowiedzi miejscowej i obciążone większym ryzykiem toksyczności.

Radio-/chemioterapia paliatywna ma na celu minimalizację objawów i powikłań związanych z rozwojem choroby nowotworowej, np. minimalizację dolegliwości bólowych i zapobieganie patologicznym złamaniami. Stosowanie radio-/chemioterapii paliatywnej często nie przedłuża przeżycia, ale poprawia jakość życia pacjenta.

Leczenie onkologiczne za pomocą chemio-/radioterapii może wywołać różne odpowiedzi: od całkowitego zaniku utkania nowotworowego przez pozostawienie

pojedynczych komórek nowotworowych, zmian wstecznych i zwrodnieniowych do całkowitego przetrwania utkania nowotworowego. Ocena odpowiedzi na terapię neoadjuwantową jest bardzo istotnym czynnikiem rokowniczym, rzutującym na dalsze postępowanie lecznicze. Ze względu na brak jednoznacznych rekomendacji dotyczących histopatologicznej oceny efektów leczenia neoadjuwantowego przyjęto czterostopniową skalę oceny mikroskopowej stopnia regresji guza (*tumor regression grade*, TRG), w której:

- TRG 0 to odpowiedź całkowita (*complete response*) – nie stwierdza się komórek nowotworowych; widoczne są bezkomórkowe jeziora śluzu z obszarami włóknienia;
- TRG 1 to odpowiedź częściowa (*moderate/partial response*) – regresja ponad 90% masy guza; widoczne są pojedyncze komórki lub grupy komórek raka;
- TRG 2 to odpowiedź minimalna (*minimal response*) – regresja mniej niż 90% masy guza; widoczne są nacieki raka we włóknistym podścielisku;
- TRG 3 to odpowiedź słaba lub brak odpowiedzi (*poor response*) – stabilizacja procesu nowotworowego (*stable disease*, SD); brak widocznej regresji guza w obrazie mikroskopowym.

Podstawowym narzędziem oceny efektów leczenia onkologicznego są badania obrazowe, głównie tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*, MRI). W celu klarownego opisu stanu choroby nowotworowej stworzono różne kryteria oceny. Aktualnie najczęściej stosowane są tzw. kryteria RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*), opierające się na identyfikacji zmian mierzalnych i niemierzalnych. Spośród zmian mierzalnych wybiera się do oceny maksymalnie 5 zmian do dalszego monitorowania i określa się je jako targetowe. Pozostałe zmiany określane są jako nietargetowe (*non-target*). W każdej kolejnej ocenie wynik badania musi być zakwalifikowany do jednej z następujących kategorii:

- całkowita regresja (*complete response*, CR) – zniknięcie zmian targetowych i nietargetowych oraz zmniejszenie wielkości osi krótkiej węzłów chłonnych poniżej 10 mm;
- częściowa regresja (*partial response*, PR) – zmniejszenie sumy zmian targetowych o co najmniej 30%;
- progresja (*progressive disease*, PD) – zwiększenie sumy zmian targetowych o co najmniej 20% w stosunku do badania, w którym suma była najmniejsza (tzw. badanie nadir), i/lub pojawienie się nowych zmian, i/lub jednoznaczny wzrost zmian nietargetowych;
- stabilizacja (*stable disease*, SD) – obecne zmiany nie spełniają kryteriów progresji i regresji.

Głównym celem leczenia chirurgicznego (ewentualnie połączonego z radioterapią) jest leczenie guza pierwotnego i przerzutów do regionalnego układu węzłów chłonnych, a celem leczenia systemowego, np. w postaci adjuwantowej chemioterapii – leczenie potencjalnych mikroprzerzutów odległych nowotworu. Chirurg musi zatem być zaznajomiony z opcjami i zaleceniami dotyczącymi leczenia onkologicznego poszczególnych nowotworów, aby mógł właściwie kierować chorych na leczenie onkologiczne po operacji, a niekiedy jeszcze przed jej przeprowadzeniem.

Osiągnięcia biologii molekularnej prawdopodobnie wkrótce zrewolucjonizują sposoby leczenia nowotworów, a nowe doniesienia naukowe są coraz szybciej przekładane na praktykę kliniczną (dotyczy to m.in. wykorzystywania nowych markerów prognostycznych oraz stosowania celowanych i spersonalizowanych terapii). Zatem chirurdzy powinni na bieżąco zapoznawać się z nowymi informacjami na temat biologii molekularnej nowotworów.

25.2. Epidemiologia nowotworów

Zapadalność na nowotwory złośliwe różni się w zależności od regionu geograficznego. Różnice te są częściowo spowodowane czynnikami genetycznymi, a częściowo narażeniem na inne czynniki środowiskowe i żywieniowe. Badania nad trendami w zapadalności i śmiertelności na nowotwory złośliwe pozwalają zarówno na poznanie etiologii, jak i monitorowanie skuteczności programów profilaktycznych oraz badań przesiewowych.

W badaniach kohortowych epidemiolodzy obserwują określoną grupę ludzi, którzy wyjściowo nie są chorzy (na określony nowotwór), i odnotowują częstość zachorowania w tej grupie na przestrzeni czasu. W badaniach takich porównuje się grupę osób narażonych na konkretny czynnik z grupą, która nie była narażona (np. palacze tytoniu i osoby niepalące).

W badaniach *case-control* porównuje się grupę chorych z grupą osób zdrowych i retrospektywnie analizuje częstość narażenia osób z danej grupy na badany czynnik ryzyka. Wyniki badania przedstawia się jako tzw. iloraz szans – OR (*odds ratio*). I tak $OR < 1$ oznacza, że w badanej grupie szansa wystąpienia zdarzenia jest mniejsza niż w grupie odniesienia, a $OR > 1$, że szansa taka jest większa niż w grupie odniesienia.

25.2.1. Epidemiologia nowotworów w Polsce

Według danych opublikowanych w 2018 roku przez Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

w 2016 roku w Polsce na nowotwory złośliwe zachorowało ponad 164 tys. osób. W tym samym czasie stwierdzono prawie 100 tys. zgonów z tego powodu. Nowotwory złośliwe są drugą przyczyną zgonów w Polsce, powodując 27,3% zgonów wśród mężczyzn oraz 21,4% zgonów wśród kobiet. Nowotwory złośliwe są istotnym problemem zdrowotnym, zwłaszcza w populacji kobiet w średnim wieku. Stanowią najczęstszą przyczynę zgonów kobiet poniżej 65. roku życia i 49% zgonów kobiet w średnim wieku.

Obserwowane od wielu lat trendy zachorowalności i umieralności są wynikiem zmian w populacji polskiej zarówno pod względem struktury wieku, jak i struktury ekspozycji na czynniki rakotwórcze. Świadczy o tym szczególnie wzrost liczby palących kobiet w ciągu ostatnich dwóch dekad. W 2016 roku po raz kolejny liczba zgonów kobiet z powodu raka płuca przewyższała liczbę zgonów z powodu raka piersi. Jednocześnie wśród mężczyzn obserwuje się od ponad 10 lat trend malejący w zachorowalności na raka płuca, co przypisuje się spadkowi liczby palących mężczyzn w ostatnich dekadach.

W Polsce w 2016 roku najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn był rak prostaty (19,3%), a następnie raki: płuca (17,6%), okrężnicy (7,6%), pęcherza moczowego (6,6%), odbytnicy (4,3%) i żołądka (4,2%). W tym samym roku standaryzowane współczynniki zachorowalności dla mężczyzn wyniosły: dla raka prostaty – 116/100 tys., dla raka płuca – 99/100 tys., dla raka okrężnicy – 44/100 tys., dla raka pęcherza moczowego – 40/100 tys., dla raka odbytnicy – 25/100 tys. i dla raka żołądka – 25/100 tys. (tab. 25.1).

Tabela 25.1. Najczęściej występujące nowotwory u mężczyzn w Polsce w 2016 roku

Rodzaj nowotworu	Standaryzowany współczynnik zachorowalności na 100 tys. populacji	Odsetek
Rak prostaty	116	19,3
Rak płuca	99	17,6
Rak okrężnicy	44	7,6
Rak pęcherza moczowego	40	6,6
Rak odbytnicy	25	4,3
Rak żołądka	25	4,2

U kobiet w Polsce w 2016 roku najczęstszymi nowotworami złośliwymi były raki: piersi (22,8%), płuca (9,5%), trzonu macicy (7,7%), okrężnicy (6,3%), jajnika (4,6%), tarczycy (4,1%) i szyjki macicy (3,3%). W tym samym czasie standaryzowane współczynniki zachorowalności dla kobiet wyniosły: dla raka piersi – 93/100 tys., dla raka płuca – 38/100 tys., dla raka trzonu macicy – 31/100 tys., dla raka okrężnicy – 26/100 tys., dla raka jajnika – 19/100 tys., dla raka tarczycy – 17/100 tys. i dla raka szyjki macicy – 13/100 tys. (tab. 25.2).

Tabela 25.2. Najczęściej występujące nowotwory u kobiet w Polsce w 2016 roku

Rodzaj nowotworu	Standaryzowany współczynnik zachorowalności na 100 tys. populacji	Odsetek
Rak piersi	93	22,8
Rak płuca	38	9,5
Rak trzonu macicy	31	7,7
Rak okrężnicy	26	6,3
Rak jajnika	19	4,6
Rak tarczycy	17	4,1
Rak szyjki macicy	13	3,3

Nieco inaczej rozkładają się współczynniki umieralności. W 2016 roku w Polsce standaryzowane współczynniki umieralności na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn były następujące: dla raka płuca – 115/100 tys., dla raka prostaty – 47/100 tys., dla raka okrężnicy – 34/100 tys., dla raka żołądka – 25/100 tys. i dla raka pęcherza moczowego – 25/100 tys. Wśród kobiet standaryzowane wyniki umieralności na nowotwory złośliwe w tym samym roku wyniosły: dla raka płuca – 38/100 tys., dla raka piersi – 32/100 tys., dla raka okrężnicy – 18/100 tys., dla raka jajnika – 13/100 tys., dla raka trzustki – 13/100 tys., dla raka żołądka – 9/100 tys. i dla raka trzonu macicy – 8/100 tys.

25.2.2. Epidemiologia nowotworów na świecie

W skali światowej nowotworami złośliwymi najczęściej występującymi u mężczyzn są raki: płuca, prostaty, jelita grubego, żołądka i wątroby, natomiast u kobiet raki:

piersi, jelita grubego, szyjki macicy, płuca i żołądka. Warto pokreślić, że występują znaczące różnice we wskaźnikach zapadalności między poszczególnymi regionami świata oraz we wskaźnikach śmiertelności między poszczególnymi państwami. Wynika to z różnej przeżywalności osób cierpiących na ten sam nowotwór w różnych krajach, która z kolei zależy od przyjętego modelu leczenia i wdrożonych badań przesiewowych. Na przykład wskaźniki 5-letnich przeżyć chorych na raka żołądka są wyraźnie lepsze w Japonii niż w innych krajach, natomiast wskaźniki 5-letnich przeżyć chorych na raka prostaty są istotnie wyższe w Ameryce Północnej w porównaniu z krajami rozwijającymi się.

Około 1 mln nowych przypadków raka żołądka rozpoznano w 2008 roku, co plasuje ten nowotwór na 4. miejscu pod względem zachorowalności wśród nowotworów złośliwych po raku płuca, piersi i raka jelita grubego. Występują znaczące różnice w zachorowalności na raka żołądka między poszczególnymi regionami geograficznymi świata, co jest spowodowane przede wszystkim stosowaną dietą, przy czym zwiększona konsumpcja potraw konserwowych dużą ilością soli (saletra w mięsie, marynowane warzywa) zwiększa ryzyko zachorowania, natomiast duża ilość świeżych owoców i warzyw je zmniejsza. Istotna jest również odmienna w różnych regionach świata częstość występowania infekcji *Helicobacter pylori*, która odgrywa ważną rolę w rozwoju raka żołądka. Szczęśliwie w skali globalnej utrzymuje się stały malejący trend współczynników zachorowalności i umieralności na raka żołądka, co jest prawdopodobnie związane z lepszymi sposobami przechowywania żywności oraz mniejszą częstością zakażeń *Helicobacter pylori*. Więcej niż 70% wszystkich zachorowań na świecie odnotowuje się w krajach rozwijających się, a połowę przypadków w Azji Wschodniej (głównie w Chinach). Standaryzowane względem wieku współczynniki zachorowalności są prawie 2-krotnie wyższe dla mężczyzn niż dla kobiet. Współczynniki te wahają się od 3,9 w Afryce Północnej do 42,2 w Azji Wschodniej dla mężczyzn i od 2,2 w Afryce Południowej do 18,3 w Azji Wschodniej dla kobiet.

Całkowita zachorowalność na raka piersi wykazuje trend rosnący w większości krajów na świecie. Zachorowalność ta waha się od 19,3/100 tys. kobiet w Afryce Wschodniej do 89,7/100 tys. kobiet w Europie Zachodniej. Zachorowalność jest wysoka w krajach rozwiniętych (z wyjątkiem Japonii), a niska w krajach rozwijających się. Chociaż rozwój raka piersi łączono z czynnikami genetycznymi, to jednak mutacje genowe okazały się odpowiedzialne za występowanie tylko 5–10% złośliwych nowotworów piersi. Dlatego przyczyn tak dużych różnic w zachorowalności między regionami geograficznymi

należy upatrywać w czynnikach i różnicach środowiskowych, takich jak liczba urodzonych dzieci, dieta, nadwaga, spożywanie alkoholu i aktywność fizyczna. Zapewne z tych powodów ryzyko zachorowania na raka piersi rośnie u kobiet, które wyemigrowały z Azji do Ameryki.

W przeciwieństwie do współczynników zachorowań współczynniki umieralności na raka piersi nie zależą w zasadzie od regionu geograficznego. Rokowanie i 5-letnie przeżycia są lepsze w krajach rozwiniętych, jednak w skali światowej rak piersi jest piątą co do częstości przyczyną zgonów z powodu nowotworu złośliwego w ogólnej populacji oraz główną przyczyną zgonów z powodu nowotworu złośliwego wśród kobiet zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się.

Zachorowalność na raka jelita grubego, w tym raka odbytnicy, wykazuje znaczne różnice w zależności od regionu geograficznego, przy czym obserwuje się znacznie większą zachorowalność w krajach rozwiniętych Ameryki Północnej, Australii i Europy Zachodniej oraz w Japonii. Wskaźniki zachorowalności są relatywnie niskie w krajach Afryki Północnej, Afryki Południowej i Azji. Różnice geograficzne są związane głównie z rodzajem diety, a więc z wysoką podażą tłuszczów zwierzęcych i mięsa oraz niską podażą błonnika.

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*, HCC) jest nowotworem znajdującym się na piątym miejscu pod względem częstości zachorowań wśród mężczyzn (523 tys. przypadków) i na siódmym miejscu wśród kobiet (226 tys. przypadków). Niemal 85% przypadków HCC jest stwierdzanych w krajach rozwijających się, a większość zachorowań dotyczy mężczyzn. Regiony o wysokiej zachorowalności to Azja Wschodnia i Południowa oraz Afryka Środkowa i Zachodnia. W roku 2008 z powodu HCC zmarło 649 tys. osób, a nowotwór ten jest trzecią pod względem częstości przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe. W skali światowej głównymi czynnikami ryzyka zachorowania na HCC są infekcje wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu B i C oraz spożywanie produktów spożywczych zawierających alfatoksyny. Rozpoczęcie masowych szczepień przeciwko WZW B spowodowało zmniejszenie liczby zachorowań na HCC.

Jak widać, częstość występowania wielu nowotworów złośliwych różni się znacząco pomiędzy poszczególnymi regionami geograficznymi świata. Z jednej strony jest to wynik odmienności rasowych i etnicznych, a z drugiej – innego narażenia na szkodliwe czynniki środowiskowe, w tym dietetyczne. Dlatego tak ważne dla zrozumienia etiologii nowotworów jest zdobywanie i gromadzenie wiedzy na temat zachorowalności i przeżywalności we wszystkich regionach świata. Powstałe w ten sposób międzynarodowe bazy danych pozwolą na wytyczenie

kierunków badań i tworzenie zaleceń służących walce z nowotworami.

25.3. Biologia nowotworów

Wraz z rozwojem nauk podstawowych i zagłębianiem się w mechanizmy funkcjonowania komórek i tkanek oraz wzajemnego oddziaływania różnych układów organizmu zmieniają się poglądy na temat zjawisk i procesów wpływających na powstawanie i progresję nowotworów. Nadzieje pokładane w badaniach mutacji genowych w obrębie nowotworów jak na razie są niespełnione. W zasadzie każdy typ nowotworu ma swoją sekwencję mutacji, które można liczyć w dziesiątkach i setkach. Nakładają się na to mechanizmy epigenetyczne, takie jak metylacja DNA czy acetylacja histonów, które mogą hamować działanie genów supresorowych i potęgować działanie genów mutatorowych (naprawiających DNA). Ciągłe jednak nie udało się scharakteryzować na tym poziomie w miarę powszechnego dla nowotworów wzorca aberracji genetycznych i epigenetycznych. Pozostaje zatem opieranie się na stwierdzeniu znanych cech fenotypowych komórek nowotworu, takich jak:

- samonapędzający się wzrost nowotworu, najczęściej przez aktywowane onkogeny, niewymagający czynników wzrostowych (zatem hamowanie niektórych czynników wzrostu lub blokada ich receptorów może być terapią nieskuteczną);
- niewrażliwość na sygnały hamujące wzrost, najczęściej przez zahamowanie genów supresorowych na drodze mutacji lub mechanizmów epigenetycznych;
- Nielimitowana liczba podziałów komórkowych, co przypomina funkcjonowanie komórek macierzystych (komórki nowotworowe nie ulegają starzeniu się tak jak komórki somatyczne);
- wzmożenie metabolizmu komórkowego, uruchomienie glikolizy tlenowej (efekt Warburga);
- uwolnienie się z mechanizmów programowanej śmierci komórki – apoptozy (normalnie mechanizmy te pozwalają na pozbycie się komórek uszkodzonych i nieużytecznych dla organizmu);
- ucieczka spod kontroli mechanizmów nadzoru immunologicznego (od niedawna przywrócenie jednego z mechanizmów nadzoru immunologicznego pozwala na skuteczniejsze leczenie zaawansowanych nowotworów, w tym czerniaka);
- nowotworzenie naczyń, gdyż guzy od pewnej wielkości wymagają własnej sieci naczyń (dlatego w terapii stosuje się czynniki antyangiogenne, np. inhibitory VEGF);

- zdolność do naciekania otoczenia i tworzenia przerzutów (są to podstawowe cechy progresji choroby nowotworowej i przyczyna większości zgonów spowodowanych nowotworem).

Komórki nowotworu funkcjonują w pewnym mikrośrodkowisku, w którego obrębie znajduje się wiele komórek nienowotworowych – fibroblasty, komórki śródbłonka, makrofagi, limfocyty, komórki nabłonkowe i mezenchymalne. Wszystkie te elementy mogą oddziaływać na siebie na drodze sygnalizacji parakrynej między komórkami. Komórki nowotworowe mogą aktywować inne komórki do współdziałania i „ochrony” guza nowotworowego przez wydzielanie czynników wzrostu, chemokin lub cytokin. Ważne jest także oddziaływanie na macierz międzykomórkową, stanowiącą niejako rusztowanie dla komórek śródbłonka tworzących nowe naczynia. W procesie naciekania przez nowotwór kolejnych przedziałów następuje degradacja macierzy. Interakcje między komórkami i macierzą w pewnym stopniu regulują komórkowe cząsteczki adhezyjne, takie jak błonowa E-kadheryna i wewnątrzplazmatyczne kateniny, w tym β -katenuina. Mutacje genu dla E-kadheryny promują inwazję nowotworów i są przyczyną występowania dziedzicznego rozlanego raka żołądka (*hereditary diffuse gastric cancer*, HDGC). Z kolei za prawidłową funkcję i budowę katenin odpowiada gen *APC*, którego mutacje są obserwowane w wielu przypadkach raka jelita grubego, a także są przyczyną zespołu rodzinnej polipowatości gruczolakowej (*familial adenomatous polyposis*, FAP). Zasygnalizowane zmiany genetyczne i morfologiczne komórek nowotworowych powinny zmieniać ich strukturę antygenową, tak aby były one rozpoznawane jako „obce” przez układ immunologiczny i w konsekwencji niszczone. Większości guzów litych towarzyszy nacieki złożony z komórek układu immunologicznego i pewien odczyn zapalny, jednak z definicji rozwinięty guz ma już za sobą „ucieczkę” spod kontroli układu odpornościowego. Układ ten, jeśli jest skuteczny, powinien zwalczyć nowotwór na poziomie kilkuset lub kilku tysięcy komórek. Na zjawisko związanej z nowotworem immunotolerancji składa się wiele elementów, w tym polaryzacja makrofagów w obrębie nacieku wokół guza. Preregulowane przez kontakt z nowotworem makrofagi wydzielają cytokiny powodujące immunosupresję oraz czynniki promujące rozwój nowotworu. Migracja do guza limfocytów T-regulatorowych, odpowiedzialnych za tolerancję immunologiczną, jest potwierdzona w wielu nowotworach, wiąże się z ich progresją i jest negatywnym czynnikiem rokowniczym. Antygeny nowotworowe są prezentowane i rozpoznawane w kontekście antygenów systemu

zgodności tkankowej (*human leucocyte antigens*, HLA). Komórki nowotworowe mają zdolność do utraty antygenów HLA, tak że ich neoantygeny nie są rozpoznawane przez komórki immunokompetentne. Stwierdzono ponadto, że nowotwory mogą wpływać na cytotoksyczne limfocyty T za pomocą cząsteczek związanych z punktami kontrolnymi. Powoduje to albo zahamowanie, albo apoptozę limfocytów T. Zjawisko to jest punktem uchwytu immunoterapii skierowanej wobec *checkpoint inhibitors* (inhibitorów punktów kontrolnych).

Niestety w guzach litych nie zidentyfikowano jak dotąd antygenów, które byłyby na stałe związane z jednym typem nowotworu i mogłyby służyć jako punkt uchwytu diagnostyki, lokalizacji i terapii nowotworów. Nawet jeśli takie cząsteczki są używane jako markery nowotworowe, to ich ekspresja dotyczy tylko pewnego odsetka komórek, a najczęściej nie są one swoiste dla nowotworów. Sytuacja taka dotyczy również markerów cytoplazmatycznych. Poza tym nowotwór nie jest monoklonalnym rozrostem komórkowym. Charakteryzuje się niestabilnością genową, a więc w guzie nowotworowym dochodzi dość łatwo do dalszych mutacji i powstają nowe kłony o różnych charakterystykach molekularnych i fenotypowych. Niektóre z tych klonów będą wrażliwe na zastosowany model leczenia systemowego i zostaną wyeliminowane, a kłony niewrażliwe będą podłożem dla wznowy i progresji choroby. Różna może być także charakterystyka molekularna komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i w przerzutach odległych, zwłaszcza metachronicznych. Dlatego niekiedy uzasadniona jest ponowna weryfikacja takich przerzutów, np. w celu określenia ekspresji receptora HER2 lub oceny mutacji na szlaku kinazy tyrozynowej (BRAF, KRAS, NRAS). Określenie tych cech pozwala na zakwalifikowanie lub niezakwalifikowanie do poszczególnych modeli leczenia celowanego.

Progresja nowotworu to naciekanie otoczenia, które rozpoczyna się na skutek rozluźnienia połączeń komórkowych, wywołanego m.in. nieprawidłowym działaniem cząsteczek adhezyjnych. Enzymy proteolityczne wydzielane przez komórki nowotworowe, a także przez fibroblasty i komórki nacieku zapalnego powodują degradację błony podstawnej. Do tych proteaz zalicza się m.in. kolagenazy, katepsynę D, tkankowy aktywator plazminogenu i metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMP). Działanie MMP7 i MMP9 na macierz międzykomórkową ułatwia i kierunkuje migrację komórek nowotworowych. Normalne komórki nabłonkowe odłączone od komórek sąsiednich i błony podstawnej ulegają w większości apoptozie, ale nie dotyczy to komórek nowotworowych. Dalsze interakcje międzykomórkowe między włóknami w macierzy guza powodują przemieszczanie się komórek

nowotworowych. Naczynia tworzące się w guzie nowotworowym mają niedojrzałe ściany, przez które komórki nowotworu mogą wnikać do krwiobiegu. Ponadto naciekanie ścian większych naczyń umożliwia migrację komórek nowotworowych. Krążące komórki nowotworowe we krwi i w szpiku kostnym stwierdza się u wielu chorych z różnymi nowotworami we wczesnych stopniach zaawansowania (u większości z nich nigdy nie dojdzie do pojawienia się przerzutów odległych). Komórki nowotworowe mogą zlepiać się w grupy i dołączać do siebie płytki krwi, tworząc agregaty, co w końcu może spowodować przywarcie do włośniczkowego śródbłonka i zatory z komórek nowotworowych. Następująca potem inwazja przez śródbłonek i błonę podstawną stanowi pierwszy krok do powstania przerzutu. Najczęściej przerzuty tworzą się w najbliższym na drodze komórek nowotworowych łożysku włośniczkowym. Nie jest to jednak regułą, gdyż niektóre nowotwory charakteryzuje swoisty tropizm do poszczególnych narządów lub tkanek. Na przykład rak prostaty daje liczne przerzuty do kości, omijając częste inne lokalizacje przerzutów. Zjawisko to nie jest do końca wytłumaczone. Poznanie wielu zjawisk z zakresu biologii nowotworów pozwoliło na wprowadzenie opartych na wiedzy metod leczenia chirurgicznego. Chociaż postęp tej wiedzy przyczynia się głównie do rozwoju niechirurgicznych sposobów walki z nowotworami i najczęściej ogranicza chirurga, to jednak odsłania także nowe pola do działania chirurgów.

25.4. Etiologia nowotworów

Rozwój każdego nowotworu wynika z umożliwiających karcynogenezę zmian w materiale genetycznym komórki i towarzyszących im zjawisk. Związane z nowotworem mutacje genetyczne mogą wydarzyć się w ciągu życia danej osoby pod wpływem wielu czynników zewnętrznych, a być może także losowo. Dotyczą one wtedy komórek w określonym narządzie lub narządach i są nazywane mutacjami somatycznymi. Takie mutacje nie mogą przenieść się na potomstwo ani być odziedziczone od rodziców. Nowotwory spowodowane mutacjami somatycznymi również określa się mianem nowotworów sporadycznych. Aby mutacja mogła być dziedziczona, musi powstać w komórkach rozrodczych i zostać przekazana potomstwu w materiale genetycznym. Taka mutacja jest wówczas obecna we wszystkich komórkach organizmu i nosi nazwę mutacji germinalnej. Najczęściej mutacje germinalne wywołujące nowotwory mają charakter autosomalny dominujący.

Uszkodzenia materiału genetycznego komórek o charakterze mutacji zachodzą stosunkowo często w ciągu

życia człowieka, jednak tylko nieliczne z nich prowadzą do powstania nowotworów lub innych chorób. Dzieje się tak dlatego, że w komórkach funkcjonują mechanizmy naprawy zmutowanego DNA, a jeśli jest to niemożliwe, uruchamia się apoptoza. Na przykład sama mutacja genu *TP53* kodującego białko supresorowe zapobiegające podziałom komórek ze zmutowanym DNA nie wywołuje nowotworu, ale unieczynnia część mechanizmów obronnych komórki. Odziedziczenie wadliwego genu *TP53* może wywoływać zespół Li-Fraumeni charakteryzujący się rozwojem wielu nowotworów, w tym mięśniaków, raka piersi, raka kory nadnerczy i guzów mózgu. Za wykrycie i korygowanie nieprawidłowego doboru zasad przy replikacji DNA odpowiadają geny typu *mismatch repair*. Na przykład odziedziczenie genów *MLH1* i *MSH2* z tego rodzaju mutacją prowadzi do rozwoju zespołu wrodzonego niepolipowatego raka jelita grubego – HNPCC (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*). Z kolei mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2*, które również kodują białka biorące udział w kontrolowaniu podziałów komórkowych oraz w mechanizmach naprawy uszkodzonego DNA, zaburzają te procesy, zwiększając istotnie ryzyko powstania niektórych postaci raka piersi i raka jajnika.

Mutacje wielu innych genów niezwiązanych z nadzorem nad prawidłowością replikacji DNA w komórkach także mogą zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów i są odpowiedzialne za nowotwory dziedziczne. Sama obecność mutacji nie zawsze jest równoznaczna z rozwojem nowotworu, gdyż różna może być penetracja mutacji. Do mutacji somatycznych dochodzi najczęściej pod wpływem czynników chemicznych, fizycznych i biologicznych, które nazywa się karcynogenami, jeśli mutacje prowadzą do rozwoju nowotworów.

Karcynogeny chemiczne

Za karcynogeny (czynniki rakotwórcze) można uznać wiele substancji chemicznych. Są to związki, które wnikają do komórki (lub się w niej znajdują) i wchodzi w interakcję z DNA, powodując uszkodzenie jego cząsteczki. W większości przypadków to nie pierwotne związki chemiczne wchodzi w bezpośrednią interakcję z DNA komórek, lecz ich metabolity. Może to wpływać na osobniczą wrażliwość na działanie karcynogenów, gdyż wpływ na ich stężenie będzie miała szybkość metabolizowania substancji pierwotnej oraz szybkość eliminacji substancji ze środowiska komórki. Ze względu na to, że sprawność układów enzymatycznych jest również determinowana genetycznie, u części osób może występować zmniejszona

lub zwiększona wrażliwość na karcynogeny. Karcynogenami mogą być także niektóre leki, przede wszystkim przeciwnowotworowe, takie jak chlorambucyl, cyklofosfamid i tamoksyfen, a także azatiopryna i estrogeny. Karcynogenami są również takie substancje, jak: azbest, benzen, benzopireny i substancje smoliste, kadm, arsen, chlorek winylu, radon oraz pył zawierający krzemionkę.

Promieniowanie

Uważa się, że z powstawaniem nowotworów są związane dwa rodzaje promieniowania – promieniowanie ultrafioletowe (UV) i promieniowanie jonizujące. Promieniowanie UV jest czynnikiem wpływającym na powstawanie nowotworów skóry, w tym raka podstawnokomórkowego i raka płaskonabłonkowego, a prawdopodobnie także czerniaka. Najbardziej mutagenne jest pasmo UVB o długości fali 280–320 nm. Może ono uszkadzać DNA naświetlanych komórek. Uszkodzenia te podlegają mechanizmom naprawczym, jednak w przypadku długotrwałego i intensywnego nasłonecznienia naprawa wszystkich uszkodzeń jest niemożliwa.

Promieniowanie jonizujące przyczynia się do powstania wielu nowotworów. W skład promieniowania jonizującego wchodzi promieniowanie elektromagnetyczne (X i γ) oraz promieniowanie korpuskularne (α , β , protonowe i neutronowe). Promieniowanie bezpośrednio uszkadza materiał genetyczny komórek, jak również wywołuje przewlekły odczyn zapalny w tkankach. Oba te zjawiska przyczyniają się do rozwoju nowotworów. Można ogólnie przyjąć, że małe dawki promieniowania działają mutagenie, a duże dawki – niszczą komórki. Najbardziej wrażliwe na działanie promieniowania są komórki hematopoetyczne i tarczyca. W sposób pośredni wrażliwe są płuca, piersi i ślinianki. Kości i przewód pokarmowy są stosunkowo odporne na mutagenne działanie promieniowania.

Czynniki biologiczne

Udowodniono związek wielu czynników infekcyjnych z powstawaniem nowotworów (tab. 25.3). Dotyczy to przede wszystkim wirusów. Małe wirusy DNA po wnikięciu do komórki zmieniają mechanizmy komórkowe, tak aby nastąpiła ich replikacja – wprowadzają komórki w fazę S cyklu. Hamują geny supresorowe, co może w konsekwencji doprowadzić do powstania nowotworu. Taki jest m.in. mechanizm działania wirusa HPV. Z kolei inne wirusy, np. WZW typu B, wywołują przewlekłe

zapalenie i jednocześnie pobudzają mechanizmy replikacji. Nałożenie się tych czynników po pewnym czasie może skutkować rozwojem nowotworu.

Wirusy RNA w procesie transkrypcji „przepisują się” na dwuniciowe DNA i wprowadzają je do genomu komórki. Tym samym do genomu może być wprowadzony onkogen.

Mechanizm działania uznanej za czynnik wywołujący raka żołądka bakterii *Helicobacter pylori* nie jest do końca poznany. Pewną rolę przyznaje się przekazywaniu antygeny CagA z komórek bakteryjnych do komórek błony śluzowej, jak również nadekspresji niektórych cytokin, np. interleukiny 1 β .

Tabela 25.3. Niektóre infekcyjne czynniki karcynogenezy

Czynnik wywołujący	Nowotwór
Wirus Epsteina-Barr	Chłoniak Burkitta, rak nosogardzieli, rak żołądka
WZW B i WZW C	Rak wątrobowokomórkowy
HIV1	Mięsak Kaposiego
<i>Helicobacter pylori</i>	Rak żołądka
HPV typu 16 i 18	Rak szyjki macicy
<i>Schistosoma haematobium</i>	Rak pęcherza moczowego

Przewlekłe zapalenie

Przewlekłe stany zapalne były od dawna kojarzone z rozwojem nowotworów. Przykładami takich stanów są: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przewlekłe zapalenie trzustki oraz przewlekłe owrzodzenia i rany, na podłożu których rozwija się rak płaskonabłonkowy. Nie wyjaśniono jednak, w jaki sposób stan zapalny zwiększa ryzyko choroby nowotworowej. Pewną rolę przypisuje się cytokinom o działaniu mutagenym i prozapalnym, takim jak TNF- α i TGF- β , oraz czynnikom wzrostowym.

Inne czynniki

Na rozwój nowotworów wpływa również wiele innych czynników, takich jak otyłość, aktywność fizyczna i gospodarka hormonalna. Zjawisko powstawania nowotworów jest niezwykle złożone i mimo wielu lat badań wciąż nie do końca poznane.

25.5. Ryzyko wystąpienia nowotworu

Ocena ryzyka raka jest ważną częścią badania podmiotowego każdego pacjenta. Stwierdzenie ryzyka raka u pacjenta wpływa nie tylko na zakres zleczanych badań przesiewowych, lecz także na przebieg procesu diagnostycznego. Na przykład zupełnie inaczej lekarz powinien potraktować opis mammografii „zmiana prawdopodobnie łagodna” u pacjentki z dodatnim wywiadem rodzinnym.

Ocena ryzyka raka rozpoczyna się od zebrania pełnej historii choroby, obejmującej historię narażenia na potencjalne środowiskowe czynniki rakotwórcze oraz szczegółową historię rodziny. Na przykład ocena ryzyka raka piersi obejmuje uzyskanie wywiadu rodzinnego w celu ustalenia, czy u innego członka rodziny został stwierdzony gen podatności na raka piersi, czy występuje rodzinna agregacja raka piersi, raka jajnika, raka tarczycy, mięsaka, raka kory nadnerczy, raka endometrium, nowotworów mózgu, objawów dermatologicznych, białaczki lub chłoniaka oraz czy pacjent pochodzi z populacji obciążonej podwyższonym ryzykiem. Pacjenci z wywiadem rodzinnym sugerującym zespół podatności na raka, np. na dziedziczny zespół piersiowo-jajnikowy, zespół Li-Fraumeni lub chorobę Cowdena, odnieśliby korzyść z porad genetycznych i ewentualnie badań genetycznych.

Istnieje kilka modeli, które na podstawie analizy złożonych historii rodzinnych pozwalają klinicyście na oszacowanie ryzyka raka piersi. Jednym z najczęściej stosowanych modeli oceny ryzyka raka piersi jest model Gail. Gail i wsp. przeanalizowali dane dotyczące 2852 przypadków raka piersi oraz 3146 kontroli z lat 70. XX wieku i opracowali model prognozowania zachorowalności na raka piersi. Model wykorzystuje czynniki ryzyka, takie jak wiek pacjentki, wiek wystąpienia pierwszej miesiączki, wiek pierwszego porodu, liczba krewnych I stopnia z rakiem piersi, liczba wcześniejszych biopsji piersi oraz wyniki biopsji ujawniające nietypowy przerost przewodu. Ten model pozwolił na opracowanie narzędzi oceny ryzyka raka piersi, które są dostępne w internecie. Takie i podobne narzędzia oceny ryzyka zostały sprawdzone i są obecnie w powszechnym użyciu klinicznym. Obecnie są opracowywane lub sprawdzane modele oceny ryzyka wielu innych nowotworów. Na przykład model prognozowania ryzyka raka płuc uwzględnia takie czynniki, jak wiek, płeć, historia narażenia na azbest i historia palenia.

Modele oceny ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego, które obejmują czynniki biologiczne i środowiskowe, pozwalają dokładnie przewidywać ryzyko nowotworu i wyraźnie wskazują, którzy pacjenci powinni przejść bardziej intensywne badania przesiewowe (np. rezonans magnetyczny piersi, tomografię komputerową płuc).

25.6. Badania przesiewowe

Wczesne wykrycie nowotworu jest kluczowym elementem skutecznej terapii przeciwnowotworowej. Oczekuje się, że wykonywanie badań przesiewowych w kierunku często występujących nowotworów przy użyciu stosunkowo nieinwazyjnych i ekonomicznych testów doprowadzi do wykrycia nowotworu we wcześniejszych stadiach zaawansowania, jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych. Wcześniejsze wykrycie nowotworu umożliwia bardziej zachowawcze, oszczędniejsze i bezpieczniejsze leczenie, co w rezultacie poprawia ogólne wskaźniki przeżycia.

Czynnikami, które w największym stopniu wpływają na ustalenie zakresu badań przesiewowych, są: częstość występowania danego nowotworu w populacji, ryzyko wiążące się z metodą badania przesiewowego oraz rzeczywisty wpływ wczesnej diagnozy na wynik.

Wartość badania przesiewowego prawdopodobnie wzrasta wraz z częstością występowania nowotworu, co wyjaśnia, dlaczego badania przesiewowe są wykonywane tylko w przypadku częstych nowotworów.

Niebezpieczeństwo powikłań związane z badaniami przesiewowymi jest istotnym czynnikiem, zwłaszcza w przypadku bardziej inwazyjnych badań przesiewowych, takich jak kolonoskopia. Należy również wziąć pod uwagę konsekwencje fałszywie dodatniego wyniku testu przesiewowego.

Ze względu na dużą liczbę osób poddawanych badaniom przesiewowym, a więc znaczny ich koszt, badania te mają uzasadnienie tylko w odniesieniu do najczęściej występujących nowotworów. Ponadto powinny umożliwiać skuteczne leczenie wykrytych niezaawansowanych, bezobjawowych nowotworów złośliwych oraz stanów przedrakowych. W badaniach takich muszą być stosowane proste i względnie tanie metody wykrywania wspomnianych zmian.

Populacyjne badania przesiewowe są z definicji przeznaczone dla osób, u których nie stwierdza się dużego ryzyka zachorowania na dany nowotwór. To oznacza, że jeśli w rodzinie występuje np. mutacja genu *BRCA* (która zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi), to członkowie rodziny, a więc potencjalni nosiciele takiego genu, powinni być objęci specjalnym programem nadzoru, a nie populacyjnymi badaniami przesiewowymi. Ponadto w badaniach przesiewowych powinny uczestniczyć osoby spełniające określone kryteria, dotyczące np. wieku, płci itp.

W Polsce są obecnie prowadzone programy badań przesiewowych mające na celu wczesne wykrywanie raka piersi, szyjki macicy oraz jelita grubego.

Program badań przesiewowych w kierunku raka piersi polega na wykonywaniu mammografii co 24 miesiące przez kobiety od 50. roku życia. Lekarze zalecają ewentualne badania dodatkowe (np. USG piersi lub obrazowanie piersi techniką rezonansu magnetycznego), jeśli wyniki mammografii wskazują na taką potrzebę.

W przypadku raka szyjki macicy narzędziem pozwalającym na wczesne rozpoznanie choroby jest ocena cytologiczna wymazu z szyjki macicy. Warto wskazać, że w Finlandii wprowadzenie tego badania w całej populacji spowodowało istotne zmniejszenie liczby zgonów z powodu tego nowotworu.

W przypadku raka jelita grubego obecnie zaleca się, aby zarówno kobiety, jak i mężczyźni po ukończeniu 50. roku życia poddali się badaniu kolonoskopowemu (tj. ocenie wnętrza jelita grubego za pomocą endoskopu). Jeśli wynik badania jest prawidłowy, należy je powtórzyć po upływie 5 lat.

W wielu krajach prowadzi się badania przesiewowe w kierunku raka prostaty, oznaczając regularnie u każdego mężczyzny stężenie antygenu PSA (*prostate specific antigen*), lub w kierunku raka płuca, wykonując regularnie TK klatki piersiowej przy użyciu niskiej dawki promieniowania. Badania przesiewowe oparte na regularnych badaniach rentgenowskich klatki piersiowej nie spowodowały wzrostu wykrywalności wczesnych postaci raka płuca.

25.7. Zasady rozpoznawania

Ostateczne rozpoznanie nowotworu powinno się opierać na badaniu histopatologicznym tkanki guza pobranej do badania w czasie biopsji. W niektórych sytuacjach do badania histopatologicznego przesyła się cały guz wycięty przed ustaleniem rozpoznania. Fragment guza do badania histopatologicznego można pobrać na różne sposoby. Często jest to procedura stosunkowo łatwa, np. w przypadku zmian skórnych lub guzów położonych powierzchownie, w tkance podskórnej. Łatwo jest również pobrać wycinki tkanki do badania histopatologicznego w czasie badania endoskopowego lub wzornikowego przewodu pokarmowego, układu moczowego, narządu rodnego bądź drzewa oskrzelowego.

W wielu sytuacjach pobranie materiału (wycinków) do badania histopatologicznego jest jednak trudne, dlatego alternatywnym rozwiązaniem jest biopsja gruboigłowa (BGI), np. guzów wątroby lub piersi. Gdy biopsja gruboigłowa wiąże się ze zbyt wysokim ryzykiem powikłań, np. w guzach trzustki, zastosowanie ma biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC). W czasie biopsji guzów głębiej

położonych stosuje się technikę biopsji pod kontrolą obrazu TK lub USG.

Ostateczne rozpoznanie nowotworu podczas badania histopatologicznego pozwala na ustalenie m.in. rodzaju histologicznego nowotworu oraz stopnia jego zróżnicowania. To z kolei umożliwia optymalne zaplanowanie leczenia.

W przeciwieństwie do biopsji cienkoigłowej biopsja gruboigłowa oraz biopsja otwarta (chirurgiczne pobranie wycinków z guza) pozwalają nie tylko na potwierdzenie złośliwego charakteru guza, lecz także na określenie jego typu histopatologicznego i stopnia zróżnicowania, a nawet tak istotnych informacji, jak obecność receptorów. Biopsja otwarta jest jednak zarezerwowana dla sytuacji, w których nie można wykonać biopsji igłowej lub wynik badania histopatologicznego pobranego materiału nie jest diagnostyczny.

Jeśli to tylko jest możliwe, należy pobierać guz do badania histopatologicznego w całości, z marginesem tkanki wolnej od nacieku nowotworu. Gdy powiększone węzły chłonne stwierdzone w badaniu fizykalnym są podejrzane o przerzuty, powinny być usunięte i przesłane do badania histopatologicznego.

25.8. Ocena stopnia zaawansowania

Ocena stopnia zaawansowania choroby nowotworowej ma na celu określenie, w jaki sposób dany nowotwór zajął już przez naciekanie sąsiadujące tkanki i narządy oraz czy są obecne przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych lub przerzuty do narządów innych niż pierwotnie zajęty przez nowotwór.

System oceny nowotworu może uwzględniać ważne kliniczne czynniki prognostyczne, np. rozmiar guza, lokalizację, zaawansowanie miejscowe i stopień zróżnicowania nowotworu. Dokładna ocena stopnia zaawansowania nowotworu jest niezbędna w celu zaplanowania optymalnego leczenia dla konkretnego chorego z nowotworem. Ocena regionalnych węzłów chłonnych pod kątem obecności w nich przerzutów oraz ewentualne usuwanie tych węzłów jest obligatoryjną częścią większości procedur chirurgicznych u chorych z nowotworem. U tych chorych należy także spodziewać się obecności przerzutów odległych. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia powinno się ocenić u nich stopień zaawansowania choroby na podstawie wyników badań obrazowych. Zestaw badań obrazowych będzie się różnił w zależności od narządu pierwotnie zajętego nowotworem. Na przykład u chorej na raka piersi należy wykonać takie badania, jak RTG klatki piersiowej, scyntygrafia układu kostnego,

badanie USG jamy brzusznej (wątroby) oraz badanie TK w celu oceny płuc, kości i wątroby.

Ostatnio coraz częściej do oceny stopnia zaawansowania nowotworu dostępne jest badanie PET (*positron emission tomography*, pozytonowa tomografia emisyjna). W klasycznym badaniu PET z użyciem fluorodeoksyglukozy (FDG) ocenia się aktywność glikolizy. Zwiększony pobór FDG jest obserwowany w większości nowotworów złośliwych, ale także, o czym należy pamiętać, w innych stanach patologicznych, takich jak stan zapalny w przebiegu infekcji czy urazu. Badanie PET-TK, czyli połączenie badania tomografii komputerowej i PET, wydaje się szczególnie istotne w ocenie stopnia zaawansowania chłoniaka, raka płuca i raka jelita grubego. Coraz częściej zaleca się wykonywanie badań PET i PET-TK w celu oceny stopnia zaawansowania również innych nowotworów.

Standaryzacja i ujednoczenie różnych systemów i klasyfikacji oceniających stopień zaawansowania nowotworów jest bardzo istotna, gdyż pozwala na porównywanie wyników różnych badań na całym świecie. Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów zaproponowana przez dwie organizacje: American Joint Committee on Cancer (AJCC) oraz Union Internationale Contre le Cancer/International Union Against Cancer (UICC) jest klasyfikacją najszerszej stosowaną i uznaną na świecie. Opiera się na znanym systemie TNM, czyli ocenie wielkości guza (lub głębokości jego naciekania) (cecha T), obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) oraz obecności przerzutów w innych narządach (cecha M) (zob. także początek rozdziału). Dla każdego narządu utworzono odrębną klasyfikację/skalę TNM. Wyróżnia się dwa najważniejsze rodzaje klasyfikacji TNM: kliniczną (cTNM) i patologiczną (pTNM). Klasyfikacja kliniczna opisuje stan przed rozpoczęciem leczenia i jest podstawą wyboru sposobu leczenia. Stopień zaawansowania choroby ustala się na podstawie badania przedmiotowego, badań obrazowych i badań endoskopowych oraz ustaleń dokonanych podczas zabiegu zwiadowczego. Kliniczna ocena stopnia zaawansowania nowotworu jest zatem oparta na wynikach wszystkich badań wykonanych przed definitywnym leczeniem, najczęściej chirurgicznym.

Klasyfikacja patologiczna polega na ocenie nowotworu po leczeniu chirurgicznym i jest głównym źródłem informacji pozwalających na określenie rokowania oraz wybór metody leczenia uzupełniającego. Podstawą ustalenia stopnia zaawansowania jest wynik badania histopatologicznego uzupełniony o informacje sprzed leczenia oraz ocenę śródoperacyjną. Ostateczny stopień zaawansowania pTNM wynika z oceny wyciętego guza, okolicznych tkanek i układu węzłów chłonnych oraz ewentualnie z oceny pobranych do badania innych

tkanek, np. podejrzanych o przerzuty nowotworu guzków otrzewnej.

W klasyfikacji TNM używa się również takich oznaczeń, jak ypT (wielkość guza po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego), rTNM (zaawansowanie wznowy nowotworu) oraz aTNM (zaawansowanie ocenione na podstawie autopsji).

Kliniczna ocena rozmiaru guza (T), oparta w przypadku raka piersi na badaniu fizykalnym, mammografii i USG, powinna być przeprowadzona bardzo precyzyjnie, gdyż jest ściśle związana z późniejszym sposobem leczenia i rokowaniem. Wydaje się jednak, że kliniczna ocena zaawansowania raka piersi straciła na znaczeniu i obecnie jest nieco anachroniczna.

Jeśli chociaż jeden węzeł chłonny jest zajęty przez nowotwór, cechę N określa się co najmniej jako N1. Dla niektórych nowotworów oznacza się jedynie, czy są obecne przerzuty w co najmniej jednym węzle lub nie ma przerzutów w żadnym węzle chłonnym, a cechę N opisuje się jako N1 lub N0. W przypadku wielu innych nowotworów wykazano, że liczba zajętych nowotworem węzłów chłonnych lub lokalizacja nowotworowo zmienionych węzłów chłonnych ma znaczenie prognostyczne i dlatego cechę N opisuje się w zależności od liczby lub lokalizacji takich węzłów jako N1, N2 lub N3. Oznaczenie NX oznacza niemożność dokonania klinicznej oceny węzłów chłonnych.

Przypadki, w których nie stwierdza się przerzutów odległych, opisuje się jako M0, przypadki, w których stwierdza się co najmniej jeden przerzut odległy – jako M1, natomiast przypadki, w których nie można wykluczyć ani potwierdzić obecności przerzutów odległych – jako MX.

W praktyce podział pacjentów onkologicznych na grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM opiera się na spostrzeżeniu, że u chorych z wyższym stopniem zaawansowania rokowanie co do przeżycia jest znamienne gorsze. Ocena stopnia zaawansowania pomaga nie tylko w ustaleniu rokowania, lecz także w wyborze najskuteczniejszej metody i właściwego planu leczenia. Poza tym stosowanie jednolitej klasyfikacji stopnia zaawansowania w różnych ośrodkach i różnych krajach umożliwia porównanie wyników leczenia.

25.9. Zasady postępowania chirurgicznego

Chirurgiczne leczenie nowotworów złośliwych polega na wykonaniu chirurgicznej resekcji z intencją wyleczenia. Resekcja taka składa się z trzech elementów: (1) resekcji guza nowotworowego, (2) wycięcia zmian

nowotworowych w okolicy guza oraz (3) wycięcia przerzutów odległych. Wycięcie guza często łączy się z całkowitym lub częściowym wycięciem zajętego narządu. Wycięcie zmian w okolicy guza obejmuje wycięcie regionalnych węzłów chłonnych i czasem resekcję sąsiadujących narządów zajętych nowotworem przez naciekanie. W każdym przypadku chirurg musi starannie zważyć, jaka jest szansa na wyleczenie chorego, a jakie ryzyko związane z ewentualnymi powikłaniami, nieodłącznie towarzyszącymi procedurze. Im operacja będzie bardziej rozległa, tym ryzyko powikłań będzie większe. Decyzje chorego (po wcześniejszym udzieleniu mu pełnej informacji) i jego życzenia co do zakresu zabiegu powinny być zawsze uwzględniane przez chirurga w procesie decyzyjnym.

Podstawową i najważniejszą zasadą w chirurgii nowotworów jest usunięcie guza w całości wraz z odpowiednim marginesem tkanek wolnych od nacieku nowotworu. Rekomendowana wielkość marginesu tkanek wolnych od nacieku nowotworu jest różna dla różnych nowotworów. W przypadku guzów, które budzą podejrzenie naciekania sąsiadujących struktur lub narządów, resekcja *en bloc*, czyli wycięcie zajętych narządów w całości, bez dzielenia, jest postępowaniem obligatoryjnym, pod warunkiem że taka resekcja będzie miała charakter zabiegu radykalnego (R0).

Ważne jest, aby chirurg miał wystarczającą wiedzę na temat innych, niechirurgicznych możliwości leczenia nowotworu. Chemioterapia i radioterapia są obecnie często stosowane, zwykle z dobrym skutkiem, w celu poprawy wyników leczenia chirurgicznego. Leczenie onkologiczne zastosowane po radykalnym leczeniu chirurgicznym jest nazywane terapią adjuwantową. Co ważne, możliwość przeprowadzenia chemio- lub radioterapii adjuwantowej nie zwalnia chirurga z wykonania resekcji radykalnej, jeśli jest to możliwe. Wykonywanie resekcji nieradykalnej, zwłaszcza R2, poza nielicznymi wyjątkami jest przeciwwskazane. Podobnie błędem jest wykonanie nieradykalnej resekcji w nadziei na skuteczność pooperacyjnej chemio- lub radioterapii, jeśli zmierza się do „wyleczenia chirurgicznego”.

Zastosowanie chemio- lub radioterapii jeszcze przed planowanym zabiegiem chirurgicznym nazywa się leczeniem neoadjuwantowym. W wielu przypadkach leczenie to może w istoty sposób zmienić losy chorego i poprawić wyniki leczenia (np. leczenie *rhabdomyosarcoma* u dzieci, leczenie zapalnego raka piersi lub raka odbytnicy zlokalizowanego w dystalnej i środkowej części narządu). Nierzadko neoadjuwantowa chemio- lub radioterapia powodują, że guz nowotworowy początkowo oceniony jako nieresekcyjny wejdzie w fazę remisji i zostanie uznany

za resekcyjny. W innych przypadkach wdrożenie leczenia neoadjuwantowego sprawi, że zakres zabiegu resekcyjnego niezbędny do osiągnięcia radykalności będzie mógł być mniejszy, a co za tym idzie liczba powikłań pooperacyjnych również będzie mniejsza.

Leczenie neoadjuwantowe jest często stosowane w kompleksowym leczeniu raka przełyku, raka odbytnicy, raka piersi oraz innych raków, np. typu *sarcoma*. Ważne, aby w każdym przypadku chirurg planujący leczenie chorego z nowotworem złośliwym rozważył możliwość zastosowania leczenia neoadjuwantowego.

Regionalne węzły chłonne są dla większości nowotworów najczęstszym miejscem przerzutów, a ich obecność stanowi negatywny czynnik rokowniczy. Usunięcie regionalnych węzłów chłonnych nie tylko dostarcza ważnych informacji, które pozwalają zaplanować dalsze leczenie, lecz także może zapobiegać „węzłowej” wznowie nowotworu.

Z tych powodów często zaleca się usunięcie regionalnych węzłów chłonnych podczas resekcji guza nowotworowego. Dyskutowana jest rola limfadenektomii, a zwłaszcza zakres wycięcia regionalnych węzłów chłonnych, w poprawie odległych wyników leczenia wielu nowotworów. Zakres limfadenektomii w przypadku poszczególnych nowotworów pozostaje przedmiotem kontrowersji. Planowa limfadenektomia była wykonywana np. u chorych z czerniakiem złośliwym i rakiem piersi bez klinicznych objawów obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Takie postępowanie narażało chorych bez przerzutów na większą liczbę powikłań, a jednocześnie nie powodowało poprawy wyników odległych, dlatego zastąpiono je biopsją węzła wartowniczego. Polega ona na pobraniu do badania histopatologicznego jedynie tych węzłów, które jako pierwsze odbierają chłonkę z guza nowotworowego. Węzły te można zidentyfikować przez podanie znacznika radioaktywnego lub barwnika do tkanek wokół guza. Jeżeli w badaniu histopatologicznym węzłów chłonnych wartowniczych nie stwierdza się mikroprzerzutów nowotworu, chory może bezpiecznie uniknąć kolejnej operacji. Jeżeli stwierdza się przerzuty, chory jest kwalifikowany do kolejnego etapu leczenia chirurgicznego – wycięcia regionalnych węzłów chłonnych. W pewnej grupie chorych z rakiem piersi i z pozytywnym wynikiem badania węzła wartowniczego nie uzyskuje się jednak poprawy przeżycia po wycięciu węzłów chłonnych pachowych w drugim etapie leczenia.

Leczenie chirurgiczne ma o wiele mniejsze znaczenie u chorych z odległymi przerzutami nowotworu, jednak chirurgiczne usunięcie przerzutu, zwłaszcza pojedynczego, jest właściwą opcją terapeutyczną. Podczas kwalifikacji chorych do chirurgicznego usunięcia przerzutów

odległych należy wziąć pod uwagę wiele czynników, w tym: rodzaj pierwotnego nowotworu i stopień jego zaawansowania, prawdopodobieństwo wystąpienia innych przerzutów, czas między pierwotnym zabiegiem a stwierdzeniem obecności przerzutów, stan ogólny chorego oraz możliwość przeprowadzenia radykalnego wycięcia przerzutu. Tylko niewielka część chorych z przerzutami odległymi poddana ocenie zostanie zakwalifikowana do leczenia chirurgicznego. Nie przeprowadzono wiarygodnych prospektywnych badań klinicznych na temat efektywności chirurgicznego leczenia przerzutów, ale w przypadku niektórych nowotworów mocnych dowodów dostarczyły badania retrospektywne. Na podstawie wyników dużej liczby badań retrospektywnych stwierdzono, że chirurgiczna resekcja przerzutów mięsaka w płucach pozwala na uzyskanie 20–25% pięcioletnich przeżyć chorych, a chirurgiczne leczenie przerzutów raka jelita grubego do wątroby – 25–40% pięcioletnich przeżyć.

Ważną kwestią u chorych z obecnymi przerzutami odległymi nowotworu jest czas wykonania zabiegu wycięcia pierwotnego guza. Dotychczas wykonywano ten zabieg tylko jako procedurę paliatywną, np. u chorego z rakiem jelita grubego, obecnymi przerzutami odległymi oraz zagrażającą niedrożnością. Takie postępowanie jest obecnie rzadziej konieczne ze względu na większą skuteczność leczenia systemowego. Jednak w przypadkach niektórych nowotworów, takich jak rak nerki i rak piersi, resekcja pierwotnego guza może poprawić przeżycie pacjentów z chorobą w IV stopniu zaawansowania. Wspólnym zadaniem chirurga i onkologa jest poprawna identyfikacja chorych z nowotworami w IV stopniu zaawansowania, którzy odniosą korzyść z takiego postępowania.

25.10. Chemioterapia

Celem protokołów chemioterapii systemowych jest dostarczenie drogą krwionośną środków farmakologicznych, które mają potencjał do zniszczenia wszystkich komórek nowotworowych w organizmie chorego. Idealny lek chemioterapeutyczny spowodowałby śmierć komórek nowotworowych bez działań ubocznych na zdrowe tkanki, jednak taki idealny chemioterapeutyk nie istnieje i wszystkie dotąd stosowane leki w większym lub mniejszym stopniu uszkadzają również komórki zdrowe. Skuteczność chemioterapii zależy od tego, czy zdrowe komórki mają większą zdolność do naprawy i przeżycia niż komórki nowotworowe. Nawet z pojedynczej komórki nowotworu na skutek jej namnażania może urosnąć duży guz, dlatego celem leczniczej chemioterapii jest całkowita eradykacja, czyli zniszczenie, wszystkich komórek nowotworowych.

Objętość guza ma znaczenie w chemioterapii. Duże guzy mogą być zbudowane z więcej niż 10^9 komórek. Jeżeli po podaniu tolerowanej dawki skutecznego leku zniszczeniu ulegnie nawet 99,9% komórek guza, to nadal pozostanie 10^5 komórek, które mogą się namnażać i prowadzić do klinicznej wznowy guza. Z tej przyczyny większość protokołów chemioterapii opiera się na powtarzanym podawaniu leku w celu osiągnięcia optymalnego efektu. Komórki nowotworowe mogą jednak uniknąć toksycznego działania chemioterapeutyku, m.in. dzięki oddzieleniu się barierą biologiczną od leku (np. ośrodkowy system nerwowy) lub nabyciu odporności na jego działanie. Odporność na leki odgrywa ważną rolę w niepowodzeniach chemioterapii. Poznano kilka mechanizmów odpowiedzialnych za występowanie takiej odporności – np. gen odporności wielolekowej (*multidrug resistance*, MDR) odpowiada za wytwarzanie białka, które aktywnie transportuje lek poza komórkę. Znane są również inne mechanizmy molekularne związane z odpornością komórki nowotworowej na leki przeciwnowotworowe. Jednocześnie podawanie kilku leków przeciwnowotworowych zabezpiecza przed rozwojem odporności na pojedyncze leki.

25.10.1. Chemioterapia z intencją wyleczenia

Nie wszystkie choroby nowotworowe wymagają leczenia chirurgicznego. Na przykład nowotwory układu krwionośnego (białaczki i chłoniaki) mogą być w większości skutecznie zwalczane za pomocą chemioterapii i/lub radioterapii; tylko w niewielu przypadkach konieczna jest interwencja chirurgiczna, i to najczęściej na etapie diagnostyki. Również rak odbytu może zostać wyleczony w około 80% dzięki skutecznej chemio- lub radioterapii, bez konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego. Kolejnym przykładem chemioterapii z intencją wyleczenia jest chemioterapia raka jądra, który nawet w stadium przerzutów odległych może być skutecznie (w 85% przypadków) wyleczony dzięki zastosowaniu skojarzonej wielolekowej chemioterapii.

25.10.2. Chemioterapia adjuwantowa

Doświadczony chirurg jest w stanie usunąć złośliwy guz nowotworowy w całości wraz z marginesem tkanki wolnej od nacieków nowotworowych, a nawet wraz z układem regionalnych węzłów chłonnych, w którym mogłyby się znajdować przerzuty. Ale nawet gdy w ocenie makroskopowej i mikroskopowej zabieg jest radykalny (R0), prawdopodobieństwo pozostawienia po resekcji chirurgicznej

fragmentów tkanki nowotworowej lub mikroprzerzutów jest duże. Z tego powodu chemioterapia adjuwantowa, czyli chemioterapia stosowana po potencjalnie radykalnym leczeniu chirurgicznym, ma często na celu poprawienie odległych wyników operacji. Dobrym przykładem chemioterapii adjuwantowej jest chemioterapia pooperacyjna oparta na 5-FU i leukoworynie stosowana u chorych na raka jelita grubego w III stopniu zaawansowania.

Decyzja o rozpoczęciu chemioterapii adjuwantowej jest wypadkową oceny spodziewanej korzyści z zastosowania tej metody leczenia, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i współistniejących chorób, a także woli pacjenta. Należy również pamiętać, że nie wszyscy chorzy osiągną korzyść z chemioterapii adjuwantowej, a będą narażeni na działania uboczne leczenia i pogorszenie jakości życia. Między innymi z tego powodu do chemioterapii adjuwantowej zwykle nie kwalifikują się pacjenci z chorobą w niezaawansowanym stadium.

25.10.3. Chemioterapia neoadjuwantowa

Chemioterapia neoadjuwantowa jest stosowana przed zabiegiem operacyjnym w celu zmniejszenia masy guza nowotworowego i w rezultacie ułatwienia resekcji chirurgicznej. Czasem dzięki leczeniu neoadjuwantowemu udaje się poprawić przeżycie chorego. Można także obserwować, czy guz ulega remisji, a więc pozytywnie reaguje na konkretny schemat chemioterapii. Jest to ważna informacja dla onkologów planujących dalsze leczenie. Całkowita odpowiedź (CR) występuje wówczas, gdy po zakończeniu chemioterapii neoadjuwantowej nie obserwuje się guza nowotworowego w badaniach obrazowych, natomiast odpowiedź częściowa (PR) – gdy w badaniach kontrolnych widać zmniejszenie wymiarów guza o ponad 50%.

25.10.4. Chemioterapia paliatywna

U większości chorych poddawanych chemioterapii są już obecne przerzuty odległe, których nie da się wyleczyć. Dlatego chemioterapia paliatywna u tych chorych nie ma na celu wyleczenia, a jedynie wydłużenie i/lub poprawę jakości życia. W zależności od rodzaju nowotworu i zastosowanej chemioterapii wskaźnik odpowiedzi pozytywnych wynosi 20–70%. Niestety stan stabilizacji choroby lub częściowej odpowiedzi trwa zwykle krótko, najczęściej kilka miesięcy.

Jak w przypadku każdego leczenia decyzja o zastosowaniu chemioterapii paliatywnej wymaga oceny potencjalnych korzyści, groźących objawów niepożądanych

oraz ogólnego stanu zdrowia chorego. Każdy chory powinien być szczegółowo poinformowany o charakterze terapii oraz ewentualnych korzyściach i objawach niepożądanych związanych z leczeniem.

Chemioterapia paliatywna nieuleczalnej choroby bardzo często opiera się na jednym leku. Taka jednolekowa chemioterapia jest mniej toksyczna i daje większe możliwości redukcji dawki w razie potrzeby.

25.10.5. Leki stosowane w chemioterapii

Leki stosowane w chemioterapii (cytostatyki, leki przeciwnowotworowe, chemioterapeutyki) zatrzymują podziały komórek nowotworu na drodze różnych mechanizmów, a w rezultacie doprowadzają do śmierci tych komórek. W celu osiągnięcia maksymalnego efektu protokoły chemioterapii zawierają najczęściej kombinacje leków działających w różnych mechanizmach i cechujących się różną toksycznością. Takie wielolekowe terapie pozwalają na stosowanie relatywnie wysokich dawek leków powodujących śmierć komórek nowotworowych przy jak najmniejszej toksyczności. Proponowane wielolekowe schematy pozwalają także ograniczyć nabywanie lekooporności przez komórki guza. Ze względu na mechanizm działania wyróżnia się kilka grup cytostatyków, w tym: leki alkilujące, analogi platyny, antymetabolity, inhibitory topoizomerazy i inhibitory wrzeciona mitotycznego.

Leki alkilujące

Leki alkilujące stanowią najstarszą grupę leków cytostycznych, powodujących uszkodzenie DNA w wyniku reakcji chemicznej (alkilowania). Przykładowe leki z tej grupy to: cyklofosfamid, ifosfamid, temozolomid, busulfan i chlorambucyl. Leki alkilujące są wykorzystywane w terapii nowotworów układu krwiotwórczego oraz wielu guzów litych, w tym mięsaków i nowotworów ośrodkowego układu nerwowego.

Analogi platyny

Podstawowym mechanizmem działania tej grupy leków jest uszkodzenie DNA przez tworzenie nieprawidłowych wiązań między związkami platyny a nicią DNA. Najczęściej stosowane leki z tej grupy to: cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna. Analogi platyny są szeroko wykorzystywane w leczeniu większości guzów litych, w tym raka płuca, raka jajnika i nowotworów przewodu pokarmowego.

Antymetabolity

Leki z grupy antymetabolitów działają przez zahamowanie działania enzymów uczestniczących w syntezie kwasów nukleinowych lub przez wbudowywanie się w miejsce strukturalnie związków tworzących DNA i RNA. Przykładowe leki z tej grupy to: metotreksat, 5-fluorouracyl (5-FU), kapecytabina, arabinozyd cytozyny, fludarabina, kładrybina, gemcytabina i pemetreksed. Leki te znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz większości guzów litych.

Inhibitory topoizomerazy

Topoizomeraza jest wspólną nazwą dla kilku enzymów uczestniczących w zmianach struktury dwuniciowego DNA, niezbędnych w procesach powielania DNA. Enzymy te są potrzebne do prawidłowej syntezy DNA i transkrypcji genów. Zahamowanie ich prawidłowego działania powoduje efekt przeciwnowotworowy. Przykładowe leki z tej grupy to: topotekan, irynotekan, etopozyd i tenipozyd. Hamowanie topoizomerazy jest jednym z głównych mechanizmów działania antracyklin, leków pochodzenia roślinnego, do których należą dokсорubicyna i epirubicyna. Antracykliny mają bardzo szerokie spektrum działania, obejmujące m.in. pośrednie uszkodzenie DNA przez reakcje z udziałem wolnych rodników.

Inhibitory wrzeciona mitotycznego

Wspólną cechą tej grupy leków pochodzenia roślinnego, obejmującej dwie podgrupy: taksoidy/taksany i alkaloidy barwinka różyczkowego, jest działanie hamujące proces prawidłowego podziału komórkowego. Taksoidy powodują stabilizację wrzeciona mitotycznego i zahamowanie podziału komórkowego, a pochodne barwinka – destabilizację i zniszczenie struktur umożliwiających podział komórki. Przykładami leków z grupy taksoidów są: docetaksel i paklitaksel, stosowane m.in. w leczeniu raka piersi, płuca i jajnika, a z grupy alkaloidów barwinka: winkrystyna, winblastyna i winorelbina, stosowane m.in. w leczeniu raka płuca, nowotworów jądra i chłoniaków.

25.10.6. Efekty uboczne chemioterapii

Większość objawów spowodowanych chemioterapią wynika z toksycznego działania leków przeciwnowotworowych na komórki, które w warunkach fizjologicznych

podlegają szybkiej regeneracji i szybkim podziałom komórkowym. Dotyczy to szczególnie komórek szpiku kostnego i komórek nabłonka przewodu pokarmowego. Działanie supresyjne cytostatyków na komórki szpiku kostnego jest przyczyną występowania u chorych neutropenii i trombocytopenii, rzadziej anemii (niedokrwistości). Uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego u chorych leczonych cytostatykami powodują nudności, wymioty i biegunki. Niska jakość życia spowodowana dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego może być przyczyną odmówienia przez chorego zgody na dalsze leczenie. W takich przypadkach lekarz prowadzący leczenie powinien w pełni uszanować wolę chorego.

Chemioterapia często powoduje zaburzenia funkcji reprodukcyjnych oraz może prowadzić do rozwoju nowotworów układu krwiotwórczego.

25.11. Terapia hormonalna

Hormony uczestniczą w procesach wzrostu i różnicowania wielu tkanek i narządów, w tym gruczołu sutkowego, prostaty i macicy. Nowotwory tych narządów mogą być zarówno hamowane, jak i pobudzane do wzrostu przez poszczególne hormony, które mogą być z korzyścią wykorzystane w systemowym leczeniu takich nowotworów. W niektórych chorobach nowotworowych hormony są samodzielnie używane w procesie leczenia. Na przykład podawanie choremu na raka prostaty estrogenu skutkuje zmniejszeniem produkcji testosteronu, dając pozytywny efekt terapeutyczny. Kortykosteroidy, a zwłaszcza glikokortykosteroidy, wywierają silny efekt hamujący na komórki limfoidalne, dlatego znajdują zastosowanie w leczeniu białaczek, chłoniaków i innych chorób mieloproliferacyjnych. Jednak w większości przypadków terapia hormonalna polega na blokowaniu hormonów odpowiedzialnych za stymulację wzrostu danego nowotworu.

24.11.1. Inhibitory estrogenów i androgenów

Jednym z celów terapii hormonalnej jest blokowanie receptora danego hormonu w komórce. Selektywne modulatory receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators*, SERM) są lekami, które naśladują strukturę estrogenu. Ze względu na to, że kompleks receptora estrogenowego różni się w zależności od rodzaju tkanki, SERM mogą mieć różny wpływ na różne tkanki: czasem hamują działanie estrogenu, a czasem zachowują się jak estrogen.

Najbardziej znanym SERM jest tamoksyfen, który jest stosowany nie tylko w leczeniu raka piersi wrażliwego na estrogeny, lecz także w profilaktyce raka piersi u osób obciążonych wysokim ryzykiem. Tamoksyfen ma również pewne właściwości proestrogenowe, dlatego zwiększa ryzyko raka macicy i zakrzepicy żył głębokich. Raloksyfen jest nowym lekiem z grupy SERM, wskazanym do stosowania w profilaktyce i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej oraz w chemoprewencji raka piersi u kobiet po menopauzie. Flutamid jest antagonistą testosteronu stosowanym w leczeniu raka prostaty. Działa przez blokowanie translokacji receptora androgenowego do jądra. Jest najskuteczniejszy w połączeniu z kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną.

Terapia hormonalna może przedłużyć życie pacjentów z nieoperacyjną lub przerzutową chorobą o kilka lat, a np. hormonalna terapia raka prostaty, mimo że ma paliatywny charakter, może dość skutecznie spowolnić postęp choroby.

25.11.2. Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę

Ostatecznym sposobem na zablokowanie produkcji testosteronu i estrogeny jest chirurgiczna kastracja. Farmakologiczny odpowiednik kastracji można osiągnąć za pomocą analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH). Zwykle podanie GnRH prowadzi do produkcji hormonu luteinizującego (*luteinizing hormone*, LH) i hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone*, FSH), fizjologicznych stymulatorów produkcji hormonu płciowego. Analogi GnRH zapewniają stałą stymulację, która hamuje uwalnianie LH i FSH i prowadzi do zmniejszenia syntezy steroidów płciowych. Leuprolid jest powszechnie stosowany w celu obniżenia stężenia testosteronu u mężczyzn z nieoperacyjnym rakiem prostaty. Goserelina jest często stosowana u kobiet przed menopauzą z rakiem piersi z dodatnim receptorem hormonalnym.

25.11.3. Inhibitory aromatazy

Kobiety po menopauzie mają funkcjonalnie nieaktywne jajniki, jednak estrogeny są nadal u nich w mniejszym stopniu wytwarzane w tkankach pozagonadalnych, głównie przez konwersję steroidów nadnerczy w komórkach tłuszczowych, którą katalizuje enzym aromataza. Inhibitory aromatazy, takie jak anastrozol, eksemestan i letrozol, eliminują funkcjonalny estrogen w tej populacji kobiet i pozwalają na skuteczne hormonalne leczenie raka

piersi. W wielu badaniach wykazano korzyści ze stosowania inhibitorów aromatazy u kobiet po menopauzie chorujących na raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym, zarówno w terapii pierwszego rzutu, jak i po zastosowaniu tamoksyfenu.

25.12. Terapia celowana

Postępy biologii molekularnej rewolucjonizują również onkologię, umożliwiając spersonalizowanie opieki nad chorym z nowotworem złośliwym. Onkologia molekularna zmienia sposoby odkrywania i opracowywania leków oraz pozwala na opracowanie terapii celowanych. Terapia celowana polega na stosowaniu leku z ukierunkowanym mechanizmem, który działa specyficznie na dobrze określony cel lub ścieżkę biologiczną. Inaktywacja tego celu/szlaku powoduje regresję lub zniszczenie złośliwej komórki. W terapiach celowanych stosuje się przeciwciała monoklonalne lub małe cząsteczki. Końcówka nazwy leku pozwala rozpoznać jego rodzaj: na -mab kończą się nazwy przeciwciał monoklonalnych (takich jak np. trastuzumab), a na -ib nazwy małych cząsteczek (takich jak np. imatynib). Idealny cel terapii ulega ekspresji (i można potwierdzić jego obecność) na komórkach rakowych, a nie w ważnych narządach i tkankach. Zatwierdzono kilka grup leków stosowanych w terapiach celowanych, w tym inhibitory transdukcji sygnału, modulatory ekspresji genów, induktory apoptozy i inhibitory angiogenezy.

Trastuzumab jest przeciwciałem (immunoglobuliną) klasy G (IgG), które wiąże się z częścią błonową domeny zewnątrzkomórkowej receptora HER2/neu, co sprawia, że stał on się ważną opcją terapeutyczną dla pacjentek z rakiem piersi z ekspresją tego receptora. HER2/neu jest nabłonkowym receptorem czynnika wzrostu, który zawiera funkcjonalną wewnątrzkomórkową kinazę tyrozynową i gdy występuje jego nadekspresja, może powodować wzrost proliferacji komórek oraz zwiększenie potencjału przerzutowego i oporności na leczenie. Chociaż wiązanie trastuzumabu z białkiem HER2/neu może prowadzić do wystąpienia zależnej od przeciwciał cytotoksyczności komórkowej, to ważniejszym działaniem leku wydaje się zakłócenie dalszego przekazywania sygnału przez wewnątrzkomórkową kinazę tyrozynową. Kolejnym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko HER2 jest pertuzumab, ukierunkowany na inną subdomenę receptora HER2. Połączenie trastuzumabu i pertuzumabu zapewnia zatem podwójną blokadę i może poprawić wyniki w porównaniu z terapią pojedynczym lekiem.

Do terapeutycznego celowania w komórki rakowe można również wykorzystać małe cząsteczki. Klasycznym

przykładem leku stosowanego w małowcząsteczkowej terapii celowanej jest mesylan imatynibu, selektywny inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej bcr-abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych. Pozwala na uzyskanie trwałej, pełnej odpowiedzi na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej z dodatnim chromosomem Philadelphia, a także na leczenie guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego, w których mutacje w genie receptora *c-KIT* kinazy tyrozynowej (*receptor tyrosine kinase*, RTK) mają charakter aktywujący.

Być może najbardziej godnym uwagi przykładem znaczenia ukierunkowanych/celowanych terapii jest leczenie czerniaka. Odkryto, u że 40–60% pacjentów z czerniakiem występują swoiste mutacje w genie *BRAF*, a 90% tych mutacji polega na zastąpieniu waliny kwasem glutaminowym w aminokwasie 600 (mutacja V600E). Wspomniany gen koduje kinazę białkową *BRAF*, składnik szlaku kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (*mitogen-activated protein*, MAP). Dwa środki zatwierdzone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) – wemurafenib i dabrafenib – selektywnie hamują aktywność kinazy zmutowanego genu *BRAF*. Bardzo dobre wyniki leczenia zaobserwowano u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, u których

występuje mutacja *BRAF* V600E. Innym lekiem stosowanym w połączeniu z dabrafenibem w terapii celowanej jest trametynib, który hamuje zarówno aktywację kinaz MEK przez białka *BRAF*, jak i aktywność kinaz MEK. Kombinacja wspomnianych leków nie tylko poprawia wyniki, lecz także zmniejsza toksyczność leczenia w porównaniu z terapią jednym środkiem.

Nowym trendem w onkologii jest tzw. medycyna precyzyjna lub personalizowana. Tradycyjnie wybory leczenia koncentrowały się wokół rodzaju nowotworu, jednak w ostatniej dekadzie nastąpił znaczący postęp technologiczny, dzięki któremu jest już możliwe szybkie i dokładne sekwencjonowanie wielu genów jednocześnie. Dane genomowe mogą być następnie wykorzystane do zaprojektowania terapii opartych na znajomości patogenezy molekularnej zmian występujących u danej osoby. Niektóre badania sugerują, że w aż 30% przypadków badania genomowe zidentyfikowały mutację, na którą mogłaby być ukierunkowana już istniejąca terapia celowana. Oznacza to przejście od leczenia nowotworów opartego tylko na histologii do leczenia nowotworów opartego także na zmianach molekularnych. Trwające obecnie badania mają na celu ustalenie, czy spersonalizowana onkologia przyczyni się do poprawy wyników leczenia.

Tabela 25.4. Substancje najczęściej stosowane w terapiach celowanych nowotworów

Nazwa generyczna	Nazwa handlowa	Receptor docelowy	Wskazania kliniczne
Ado-trastuzumab	Kadcyla	HER 2	Rak piersi
Aksytynib	Inlyta	KIT, FDGFR- β , VEGFR1/2/3	Rak nerki
Bewacyzumab	Avastin	VEGF	Rak jelita grubego, rak płuca, glioblastoma, rak nerki
Bortezomib	Velcade	Proteasom	Czerniak złośliwy
Bosutynib	Bosulif	ABL	Białaczki
Cetuksymab	Erbitux	EGFR	Rak jelita grubego, rak płaskonabłonkowy głowy i szyi
Dabrafenib	Tafinlar	<i>BRAF</i> mutacja V600E	Czerniak złośliwy
Dazatynib	Sprycel	ABL, kinazy rodziny SRCy, KIT, EPHA2, PDGFR- β	Białaczki
Erlotynib	Tarceva	EGFR	Rak trzustki, rak płuca
Ewerolimus	Afinitor	mTOR	Rak piersi, rak nerki
Gefitynib	Iressa	EGFR	Rak płuca
Ibrutynib	Imbruvica	Kinaza tyrozynowa Brutona	Białaczka
Imatynib	Gleevec	KIT, ABL, PDGFR	GIST, białaczka

Tabela 25.4. cd.

Nazwa generyczna	Nazwa handlowa	Receptor docelowy	Wskazania kliniczne
Kabozantynib	Cometriq	FLT3, KIT, MET, RET, VEGR2	Rak rdzeniasty tarczycy
Kryzotynib	Xalkori	ALK, ROS1 (c-ros oncogene 1)	Rak płuca
Lapatynib	Tyverb	EGFR, HER2	Rak piersi
Nilotynib	Tasigna	ABL	Białaczka
Panitumumab	Vectibix	EGFR	Rak jelita grubego
Pazopanib	Votrient	VEGFR, PDGFR, KIT	Rak nerki
Pertuzumab	Perjeta	HER2	Rak piersi
Ponatyynib	Iclusig	ABL, FGFR1-3, FLT3, VEGFR2	Białaczki
Regorafenib	Stivarga	KIT, PDGFR-β, RAF, RET, VEGFR1/2/3	Rak jelita grubego, GIST
Sorafenib	Nexavar	VEGFR, PDGFR, KIT, RAF	Rak wątrobowokomórkowy (HCC), rak nerki
Sunitynib	Sutent	VEGFR, PDGFR, KIT, Flt-3, RET	GIST, rak nerki
Temsirolimus	Torisel	mTOR	Rak nerki
Trastuzumab	Herceptin	HER2	Rak piersi, rak żołądka
Wandetanib	Caprelsa	EGFR, RET, VEGFR2	Rak rdzeniasty tarczycy
Wemurafenib	Zelboraf	BRAF	Czerniak złośliwy
Worinostat	Zolinza	Deacetylaza histonowa	Chłoniak złośliwy

GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) – nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego; HCC (*hepatocellular carcinoma*) – rak wątrobowokomórkowy.

25.13. Radioterapia

Radioterapia może być stosowana samodzielnie lub w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym i/lub chemioterapią, zarówno jako metoda leczenia miejscowego, jak i paliatywnego. Niektóre nowotwory, w tym raki głowy i szyi, rak prostaty oraz choroba Hodgkina, często można wyleczyć przez samo napromienienie, co eliminuje potrzebę chirurgicznej resekcji lub chemioterapii. Kontrola lokoregionalna, czyli leczenie samego guza i układu regionalnych węzłów chłonnych, polega zwykle na połączeniu chirurgicznej resekcji z miejscowym napromienianiem. Przyjmuje się, że niepowodzenia radykalnej resekcji chirurgicznej są związane z zewnętrzną granicą guza, gdyż chirurg nie zawsze może wyciąć zmianę z adekwatnym marginesem zdrowych tkanek. Radioterapia jest w tym względzie skuteczniejsza, ponieważ lepszy efekt terapeutyczny osiąga się właśnie na peryferiach guza, gdzie

bezwzględna liczba komórek nowotworowych jest mniejsza, a natlenienie tkanki większe niż w centrum guza.

W zależności od histologicznego typu guza i od lokalizacji radioterapię można stosować zarówno przed leczeniem, jak i po leczeniu chirurgicznym. Napromienianie przedoperacyjne może spowodować zmniejszenie objętości guza i tym samym dać szansę na wykonanie w pełni radykalnej resekcji takich nowotworów, jak mięsaki, rak odbytnicy i niektóre postacie raka płuca.

25.13.1. Podstawy radioterapii

Wykorzystywane w radioterapii promieniowanie jonizujące można podzielić na elektromagnetyczne (wysokoenergetyczne fotony) i korpuskularne (naładowane cząstki, w tym elektrony, protony, neutrony i cząstki α). W większości przypadków w radioterapii wykorzystuje

się fotony lub elektrony. Elektrony oddziałują bezpośrednio z tkanką, powodując jonizację, a fotony wpływają na tkanki przez wybijanie elektronów z powłok atomów. Wiązki elektronów są powszechnie stosowane do leczenia powierzchniowych celów, takich jak nowotwory skóry i węzły chłonne, znajdujące się w odległości kilku centymetrów od powierzchni ciała. Częściej w leczeniu guzów nowotworowych stosuje się promieniowanie elektromagnetyczne (fotony wysokoenergetyczne). Składa się ono z promieni γ (fotonów powstałych z rozpadu promieniotwórczych jąder) lub promieni rentgenowskich (fotonów powstałych w wyniku interakcji przyspieszonych elektronów z elektronami i jądrami atomów w tarczy rentgenowskiej).

Dwoma najczęściej stosowanymi metodami radioterapii są: leczenie wiązkami zewnętrznymi (teleradioterapia) oraz brachyterapia, polegająca na umieszczeniu źródeł promieniotwórczych w obrębie guza nowotworowego lub jego sąsiedztwie. W przeszłości źródłem promieniowania zewnętrznego był kobalt-60, radioizotop wytwarzany w reaktorach jądrowych. Choć maszyny kobaltowe były niezawodne, to ich użyteczność była ograniczona ze względu na powodowanie toksyczności skórnej i trudności w ograniczeniu dawki promieniowania docierającej do zdrowych tkanek. Obecnie źródłem promieniowania zewnętrznego jest najczęściej akcelerator liniowy, zdolny do wytwarzania fotonów o wyższej energii.

Bez względu na źródło wiązkę promieniowania należy zmodyfikować, aby w optymalny sposób dostarczyć pożądaną dawkę do guza przy jednoczesnym zminimalizowaniu dawki docierającej do zdrowych tkanek. Zazwyczaj wiązkę promieniowania jest prostokątna. Kolimatory są to grube urządzenia ekranujące wykonane z materiałów o wysokiej liczbie atomowej. Pierwotne kolimatory na czubku maszyny tworzą prostokątną belkę, a dodatkowe urządzenia (kliny, kompensatory, bloki lub kolimatory wielościenne) służą do dalszej modyfikacji wiązki do pożądaných specyfikacji. Kliny lub kompensatory mogą zoptymalizować rozkład dawki, jeśli powierzchnia leczenia jest zakrzywiona lub ma nieregularny kształt. Wiązki można również kształtować za pomocą indywidualnie zaprojektowanych bloków wykonanych na zamówienie i dostosowanych do anatomii pacjenta oraz wielkości i kształtu guza. W nowoczesnych akceleratorach liniowych kolimatory wieloliniowe zastąpiły ręcznie wykonane bloki i umożliwiają automatyczne precyzyjne kształtowanie pola bez konieczności użycia wspomnianych bloków.

Brachyterapia polega na umieszczeniu źródeł promieniotwórczych w docelowej tkance lub obok niej. Pozwala to na dostarczenie wysokiej dawki promieniowania do guza i jedynie niewielkiej dawki do zdrowej tkanki.

Aplikatory/implanty do brachyterapii można umieszczać śródmiąższowo, wewnątrzwartobowo, endoskopowo lub powierzchniowo (np. płytki na oko w przypadku czerniaka oka).

Implanty mogą być stałe lub tymczasowe, a dostarczane dawki promieniowania niskie, średnie lub wysokie. W wielu nowoczesnych aplikacjach procedura załadunku odbywa się automatycznie, po opuszczeniu przez personel pomieszczenia, w którym odbywa się sesja radioterapii, w celu zmniejszenia narażenia personelu na promieniowanie.

25.13.2. Powikłania radioterapii

Ostre/wczesne powikłania radioterapii występują w ciągu kilku tygodni lub miesięcy po zakończeniu radioterapii, głównie w samoodnawiających się tkankach, które charakteryzują się aktywnie proliferującymi komórkami macierzystymi (szpik kostny, skóra i jej przydatki oraz powierzchnie śluzówkowe jamy ustnej, gardła, przełyku, żołądka, jelit, odbytnicy, pęcherza moczowego i pochwy). Na toksyczność ostrą wpływa zarówno wielkość dawki frakcyjnej (pojedynczej dawki) promieniowania, jak i odstęp czasu między frakcjami. Im szybciej kolejna frakcja (dawka) jest podawana w całym okresie leczenia, tym bardziej nasilone będą ostre objawy uboczne. Zmniejszenie wielkości frakcji lub wydłużenie odstępu między frakcjami pozwala populacji komórek na naprawę i odtworzenie, czego efektem jest mniejsze nasilenie ostrej toksyczności.

Napromienianie głowy lub szyi powoduje najbardziej burzliwe kliniczne objawy uboczne radioterapii, takie jak: popromienne zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, gardła, krtani i przełyku szyjnego, skóry i gruczołów ślinowych, a także nadkażenie drożdżakowe, złuszczenie skóry, ból, kserostomię, odynofagię, dysfagię i odwodnienie. Podczas radioterapii innych obszarów anatomicznych często stwierdza się takie objawy, jak: dysfagia i kaszel (w przypadku napromieniania klatki piersiowej), nudności, wymioty i biegunka (w przypadku napromieniania brzucha), bolesne oddawanie moczu, zapalenie odbytnicy, złuszczenie skóry krocza oraz ból (w przypadku napromieniania miednicy).

Późne skutki uboczne radioterapii pojawiają się miesiące lub lata po radioterapii i zwykle są trwałe. Mechanizm powstawania późnych efektów radioterapii, w który często zaangażowane są tkanki mitotycznie nieaktywne, bez zdolności do samoodnawiania, może obejmować zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie (dotyczące mikro- i macierzystych) uszkodzenie komórek mięszzowych w narządzie. Dla każdego narządu można określić tzw. dawkę

tolerancji, czyli dawkę promieniowania, po której przekroczeniu ryzyko pojawienia się powikłań narządowych szybko wzrasta. Jest to czynnik rzeczywiście ograniczający dawkę stosowaną w radioterapii klinicznej, ponieważ późne powikłania mogą być trwałe, a w niektórych przypadkach zagrażają życiu pacjenta. Dawki tolerancji dla różnych narządów różnią się istotnie, podobnie jak rodzaje późnych powikłań wywołanych promieniowaniem. W przypadku mózgu późna toksyczność może oznaczać martwicę tkanki mózgowej, a w przypadku nerki – zespół nerczycowy i niewydolność narządów. Późne powikłania mogą obejmować m.in.: zwłóknienie, martwicę, owrzodzenie, krwawienie, przewlekły obrzęk, teleangiectazje, zmiany pigmentacyjne, zaćmę, uszkodzenie nerwów, zwłóknienie płuc, zapalenie osierdzia, uszkodzenie mięśnia sercowego, złamanie kości, niewydolność wątroby, niewydolność nerek, bezpłodność, niedrożność lub zwężenia jelit oraz przetoki jelitowe.

25.14. Profilaktyka

Profilaktyka, czyli zapobieganie występowaniu nowotworów złośliwych, dzieli się na profilaktykę pierwszorzędową (dotyczy populacji zdrowych osób), profilaktykę drugorzędową (dotyczy populacji osób ze zmianami przedrakowymi) oraz profilaktykę trzeciorzędową (dotyczy populacji osób leczonych z powodu innego nowotworu). Tak zwana chemoprewencja, polegająca na podawaniu środków leczniczych w celu zapobieżenia rozwojowi nowotworów, była przedmiotem wielu badań, np. badania NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), w którym wykazano, że podawanie tamoksyfenu znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet z grupy wysokiego ryzyka. Kolejne badanie (NSABP P-2) wykazało podobny pozytywny wpływ raloksyfenu na zmniejszenie ryzyka raka piersi. Oba leki zostały zaakceptowane jako bezpieczne i skuteczne substancje do stosowania w profilaktyce raka piersi u kobiet obciążonych wysokim ryzykiem. Prowadzi się wiele badań w celu poszukiwania skutecznych leków, a liczne substancje są intensywnie badane pod kątem ich zastosowania profilaktycznego. Na przykład wykazano, że celekoksyb (inhibitor cyklooksygenazy 2) redukuje liczbę i wielkość polipów u chorych z polipowością rodzinną. Jednak środek ten nie wszedł do szerokiego zastosowania ze względu na niekorzystny wpływ na naczynia wieńcowe.

Wykazano, że kwas 13-*cis*-retinoinowy odwraca zmiany o typie leukoplakii związane z nowotworami głowy i szyi oraz zmniejsza częstość występowania nowotworów złośliwych jamy ustnej, ale duże badanie kliniczne

III fazy z użyciem niskich dawek kwasu 13-*cis*-retinoinowego nie potwierdziło rzadszego występowania nowotworów złośliwych w grupie badanej. Wyniki innych badań nad chemoprewencją tych nowotworów nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

W niektórych okolicznościach ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest na tyle duże, że usprawiedliwia profilaktyczne chirurgiczne usunięcie narządu. Do chorób, w których interwencja chirurgiczna jest uzasadniona, należą: dziedziczny zespół raka sutka i/lub jajnika, dziedziczny rozlany rak żołądka, zespół MEN 2, dziedziczna polipowatość jelita grubego, dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego oraz niektóre niedziedziczne schorzenia, np. przewlekłe wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Profilaktyczne zabiegi chirurgiczne, w tym obustronna mastektomia i proktokolektomia, są w większości procedurami medycznymi o charakterze kaleczącym, które mogą mieć niepożądane następstwa wczesne i odległe, m.in. związane z koniecznością zmiany stylu życia. Dlatego niezwykle ważne jest dokładne poinformowanie chorego o ryzyku związanym z zabiegiem (*versus* ryzyko związane z niewykonaniem zabiegu i przestaniem jedynie na ścisłej obserwacji).

25.15. Nowe trendy w onkologii

Jest oczywiste, że onkologia będzie ulegała szybkim zmianom w miarę poszerzania się wiedzy na temat molekularnych podstaw nowotworów oraz dalszego rozwoju technologicznego. Do najważniejszych spodziewanych zmian należy rozpoznawanie nowotworów we wczesnych, a nawet najwcześniejszych (przedrakowych) stopniach zaawansowania. Takie nadzieje są związane m.in. z szybkim rozwojem technik obrazowania oraz z oceną biologicznej aktywności guza. Innym polem rozwoju będzie identyfikacja nowych markerów wykrywanych we krwi chorych. Wiele nowych i ciągle doskonalonych technik laboratoryjnych pozwoli na wykrywanie charakterystycznych białek i profili proteomicznych u osób chorych lub zagrożonych chorobą.

Fragmenty nici DNA, które dostają się z guza nowotworowego do krwiobiegu chorego (*circulating tumor DNA*, ctDNA), są potencjalnymi markerami rozwoju nowotworu. Analiza ctDNA za pomocą zaawansowanych technologii pozwala na uzyskanie informacji na temat całego genomu nowotworu, a tym samym na przezwyciężenie trudności związanych z heterogennością guza w czasie biopsji.

We współczesnej chirurgii nowotworów wciąż stawia się na tradycyjną resekcję guza z adekwatnym

marginesem zdrowej tkanki. Guzy nowotworowe wykryte w bardzo wczesnych stopniach zaawansowania mogą być leczone przy użyciu mniej agresywnych metod, np. resekcji endoskopowej. Dużym zainteresowaniem cieszą się także metody ablacyjne, np. termoablacja z wykorzystaniem fali elektromagnetycznej o długości fali radiowej (RF-termoablacja) lub innych technologii produkujących ciepło.

Trwa dyskusja na temat postępowania z regionalnymi węzłami chłonnymi w przyszłych algorytmach postępowania. Najpewniej wraz z rosnącą wiedzą na temat mechanizmów powstawania przerzutów chirurdzy będą w stanie zaplanować adekwatną limfadenektomię na podstawie profilu genowego danego nowotworu. Na całym świecie obserwuje się rosnące zainteresowanie zastosowaniem chirurgii małoinwazyjnej w leczeniu różnych nowotworów złośliwych.

Najciekawszym trendem w nowoczesnym leczeniu systemowych nowotworów jest tzw. personalizacja leczenia dla indywidualnego chorego na podstawie wyników badań z zakresu genetyki i biologii molekularnej, czyli z uwzględnieniem profilu genomu i rodzaju białek produkowanych przez dany nowotwór. Zapewne już niedługo wykonanie kilku wystarczająco czułych testów pozwoli określić, jakie leki powinny zostać użyte w leczeniu konkretnego chorego z nowotworem.

Piśmiennictwo

- Afrăsănie V.A., Marinca M.V., Alexa-Stratulat T. i wsp.: *KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer-practical implications for the clinician*. *Radiology and Oncology*. 2019; 53(3): 265–274.
- Alderton G.K.: *Metastasis: epithelial to mesenchymal and back again*. *Nature Reviews. Cancer*. 2013; 13(1): 3.
- Arcila M.E., Chaft J.E., Nafa K. i wsp.: *Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas*. *Clinical Cancer Research*. 2012; 18(18): 4910–4918.
- Ault K.A., Future II Study Group: *Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials*. *Lancet*. 2007; 369(9576): 1861–1868.
- Balar A.V., Weber J.S.: *PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions*. *Cancer Immunology and Immunotherapy*. 2017; 66(5): 551–564.
- Bettegowda C., Sausen M., Leary R.J. i wsp.: *Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies*. *Science Translational Medicine*. 2014; 6(224): 224–224.
- Birch J.M., Alston R.D., McNally R.J. i wsp.: *Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations*. *Oncogene*. 2001; 20(34): 4621–4628.
- Cardoso F., van 't Veer L.J., Bogaerts J. i wsp., MINDACT Investigators: *70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer*. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(8): 717–729.
- Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. i wsp., BRIM-3 Study Group: *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(26): 2507–2516.
- Courrech Staal E.F.W., Aleman B.M.P., Boot H. i wsp.: *Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer*. *British Journal of Surgery*. 2010; 97(10): 1482–1496.
- Curley S.A., Izzo F.: *Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies*. *International Journal of Clinical Oncology*. 2002; 7(2): 72–81.
- Cusack J.C. Jr., Tanabe K.K.: *Introduction to cancer gene therapy*. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2002; 11(3): 497–519.
- Daly J., Bertagnoli M., DeCosse J.: *Oncology*. [W:] *Principles of surgery* (red. S. Schwartz, F. Spencer, A. Galloway). McGraw-Hill, New York 1999.
- Dermime S., Armstrong A., Hawkins R.E., Stern P.L.: *Cancer vaccines and immunotherapy*. *British Medical Bulletin*. 2002; 62: 149–162.
- Eisbruch A., Lichter A.S.: *What a surgeon needs to know about radiation*. *Annals of Surgical Oncology*. 1997; 4(6): 516–522.
- Ferlay J., Shin H.R., Bray F. i wsp., International Agency for Research on Cancer: *GLOBOCAN 2008: Cancer incidence and mortality worldwide*. <https://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2008.php>.
- Fitzgerald R.C., Caldas C.: *E-cadherin mutations and hereditary gastric cancer: prevention by resection?* *Digestive Disease*. 2002; 20(1): 23–31.
- Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. i wsp.: *Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing*. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(10): 883–892.
- Hanahan D., Weinberg R.A.: *Hallmarks of cancer: the next generation*. *Cell*. 2011; 144(5): 646–674.
- International Agency for Research on Cancer (IARC): *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, complete list of agents evaluated*

- and their classification. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (dostęp: 1.07.2018).
21. Jacquilot N., Roberti M.P., Enot D.P. i wsp.: *Predictors of responses to immune checkpoint blockade in advanced melanoma*. Nature Communications. 2017; 8(1): 592.
 22. Kastan M., Skapek S.: *Molecular biology of cancer: the cell cycle*. [W:] *Cancer. Principles and practice of oncology*. Seventh edition (red. V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.
 23. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. (red.): *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*. Elsevier Saunders, 2014: 266–337.
 24. Leach F.S., Nicolaides N.C., Papadopoulos N. i wsp.: *Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Cell. 1993;75(6): 1215–1225.
 25. Levy J.M.M., Towers C.G., Thorburn A.: *Targeting autophagy in cancer*. Nature Reviews. Cancer. 2017; 17(9): 528–542.
 26. Li D., Ambrogio L., Shimamura T. i wsp.: *BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models*. Oncogene. 2008; 24(34): 4702–4711.
 27. Lippman S.M., Batsakis J.G., Toth B.B. i wsp.: *Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis*. New England Journal of Medicine. 1993; 328(1): 15–20.
 28. Lizee G., Cantu M.A., Hwu P.: *Less yin, more yang: confronting the barriers to cancer immunotherapy*. Clinical Cancer Research. 2007; 13(18 Pt 1): 5250–5255.
 29. McCarthy K., Pearson K., Fulton R., Hewitt J.: *Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer*. Cochrane Database Systematic Review. 2012; 12: CD008368.
 30. Meric F., Hunt K.K.: *Surgical options for breast cancer*. [W:] *MD Anderson cancer care Series. Breast cancer* (red. K.K. Hunt, G.L. Robb, E.A. Strom, N.T. Ueno). Springer-Verlag, New York 2001: 187–222.
 31. Meric-Bernstam F., Mills G.B.: *Overcoming implementation challenges of personalized cancer therapy*. Nature Reviews. Clinical Oncology. 2012; 9(9): 542–548.
 32. Michailidou K., Lindström S., Dennis J. i wsp.: *Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci*. Nature. 2017; 551(7678): 92–94.
 33. Misale S., Yaeger R., Hobor S. i wsp.: *Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer*. Nature. 2012; 486(7404): 532–536.
 34. Moore H.G., Riedel E., Minsky B.D. i wsp.: *Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy*. Annals of Surgical Oncology. 2003; 10(1): 80–85.
 35. Morrow C., Cowan K.: *Drug resistance and its clinical circumvention*. [W:] *Cancer medicine* (red. R. Bast, D. Kufe, R. Pollock). B.C. Decker, Hamilton 2000.
 36. Moyer V.A.: *Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Annals of Internal Medicine. 2012; 157(2): 120–134.
 37. National Cancer Institute: *Breast cancer risk assessment tool*. <http://www.cancer.gov/bcrisktool> (dostęp: 1.07.2018).
 38. Nguyen M.H., Keeffe E.B.: *Screening for hepatocellular carcinoma*. Journal of Clinical Gastroenterology. 2002; 35(5 Suppl. 2): S86–S91.
 39. Page R.: *Principles of chemotherapy*. [W:]. *Cancer management. A multidisciplinary approach* (red. R. Pazdur, W. Hoskins, L. Coia). PRR Inc, Melville 2001.
 40. Pao W., Miller V.A., Politi K.A. i wsp.: *Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain*. PLoS Medicine. 2005; 2(3): e73.
 41. Pearlman R., Frankel W.L., Swanson B. i wsp.: *Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early-onset colorectal cancer*. JAMA Oncology. 2017; 3(4): 464–471.
 42. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L.: *Stem cells, cancer, and cancer stem cells*. Nature. 2001; 414(6859): 105–111.
 43. Saslow D., Boetes C., Burke W. i wsp.: *American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2007; 57(2): 75–89.
 44. Sepulveda A.R., Hamilton S.R., Allegra C.J. i wsp.: *Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology*. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35(13): 1453–1486.
 45. Siegel R., Miller K.D., Jemal A.: *Cancer statistics, 2016*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2016; 66(1): 7–30.
 46. Siegel R., Miller K.D., Jemal A.: *Cancer statistics, 2017*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017; 67(1): 7–30.
 47. Smith R.A., Brooks D., Cokkinides V. i wsp.: *Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2013; 63(2): 87–105.
 48. Stratton M.R., Campbell P.J., Futreal P.A.: *The cancer genome*. Nature. 2009; 458(7239): 719–724.

49. Timblin C., Janssen-Heininger Y., Mossman B.: *Physical agents in human carcinogenesis*. [W:]. *The molecular basis of human cancer* (red. W.B. Coleman, G.J. Tsongalis). Humana Press, Totowa 2002.
50. Tohme S., Simmons R.L., Tsung A.: *Surgery for cancer: a trigger for metastases*. *Cancer Research*. 2017; 77(7): 1548–1552.
51. Venkitaraman A.R.: *Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2*. *Cell*. 2002; 108(2): 171–182.
52. Wang S.E., Narasanna A., Perez-Torres M. i wsp.: *HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors*. *Cancer Cell*. 2006; 10(1): 25–38.
53. Wender R., Fontham E.T., Barrera E. Jr. i wsp.: *American Cancer Society lung cancer screening guidelines*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2013; 63(2): 107–117.
54. Wojciechowska U., Czadery K., Ciuba A. i wsp.: *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku*. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2018.