

ONKOLOGIA

SKRYPT DLA STUDENTÓW

**Katedra i Klinika Onkologii
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

Poznań 2007

AUTORZY

Prof. dr hab. med. Janina Markowska

Dr n. med. Robert Gryczka

Dr n. med. Maria Litwiniuk

Dr n. med. Radosław Mądry

Dr n. med. Krzysztof Rożnowski

Dr n. med. Piotr Tomczak

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	2
EPIDEMIOLOGIA Radosław Mądry	4
CHEMIOTERAPIA NOWOTWORÓW Maria Litwiniuk	14
PODSTAWY I ZASADY RADIOTERAPII (RT) Piotr Tomczak.....	23
NOWOTWORY OKOLIC SZYI I GŁOWY (NGiS) Piotr Tomczak.....	26
RAK PRZYTARCZYCY Robert Gryczka	29
RAK TARCZYCY Robert Gryczka.....	30
RAK PRZEŁYKU Krzysztof Rożnowski.....	33
RAK ŻOŁĄDKA Krzysztof Rożnowski	36
RAK TRZUSTKI Krzysztof Rożnowski	39
RAK WĄTROBY Krzysztof Rożnowski	42
RAK PEŁCZERZYKA ŻÓŁCIOWEGO I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH ZEWNĄTRZWĄTROBOWYCH Krzysztof Rożnowski.....	45
RAK JELITA GRUBEGO Krzysztof Rożnowski	47
RAK ODBYTU Krzysztof Rożnowski	50
DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA (DKRP) Piotr Tomczak.....	52
NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA (NDKRP) Piotr Tomczak.....	54
RAK PIERSI Maria Litwiniuk	56
RAK JAJNIKA Janina Markowska.....	60
NOWOTWORY GERMINALNE JAJNIKA Grzegorz Manyś.....	63
NOWOTWORY GONADALNE JAJNIKA Grzegorz Manyś	67
RAK JAJOWODU Grzegorz Manyś.....	70
RAK TRZONU MACICY Janina Markowska.....	72

MIĘSAKI MACICY Grzegorz Manyś.....	75
RAK SZYJKI MACICY Radosław Mądry	78
RAK SROMU Radosław Mądry	86
RAK NERKI Piotr Tomczak.....	93
RAK JĄDRA Maria Litwiniuk	95
RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO Maria Litwiniuk	98
MIĘSAKI TKANEK MIĘKKICH Robert Gryczka	100
MIĘSAKI KOŚCI Piotr Tomczak.....	104
NOWOTWOTWORY SKÓRY Robert Gryczka.....	105
CZERNIAK (MELANOMA) Robert Gryczka	107

EPIDEMIOLOGIA

Radosław Mądry

Podstawowe pojęcia i definicje

Epidemiologia jest to gromadzenie wiedzy o naturalnej historii chorób w populacji, przy czym naturalną historię choroby należy rozumieć jako opis złożonej zależności pomiędzy środowiskiem, a występowaniem i rozprzestrzenianiem się chorób wśród ludności. Nazwa wywodzi się od trzech greckich słów: *epi* (na, nad), *demos* (ludność) i *logos* (nauka).

Epidemiologia jest gałęzią nauki zajmującą się badaniem czynników wpływających na zdrowie i liczebność populacji.

Wyróżniamy:

Epidemiologia opisowa (obserwacyjna)

- zwykle jedna z pierwszych rzeczy prowadzonych na obszarze wybuchu jakiegokolwiek choroby.

Epidemiologia analityczna

- projektowanie, wykonywanie i analiza wyników badań w grupach, odpowiadających na pytanie „Dlaczego?”

Epidemiologia kliniczna

- zastosowanie metod logicznych i ilościowych stosowanych w epidemiologii do problemów dotyczących opieki lekarskiej nad indywidualnym pacjentem

Epidemiologia chorób zakaźnych

- epidemiologia klasyczna; badanie epidemii; analiza dynamicznych czynników zaangażowanych w transmisję czynników zakaźnych w populacji.

Czynniki epidemiologiczne odpowiedzialne za rozwój schorzenia

A - czynników osobniczych (gospodarza),

dziedziczność

wiek

płeć

ogólny stan zdrowia

oporność i odporność

uprzednio przebyte schorzenia

B - swoistych czynników chorobotwórczych,

rzadkie w onkologii – ale coraz częściej obecnie wiązane z powstawaniem nowotworu np. wirusy HPV oraz Epstein Barr

C - środowiska.

fizykochemiczne (węglowodory, nitrozoaminy, promieniowanie jonizujące).

tło społeczne, tryb życia (np. alkohol, tytoń, zachowania seksualne).

Czynniki środowiskowe i związane ze stylem życia odpowiadające za ponad 80% przypadków rozwoju nowotworów.

Profilaktyka

Słowo „profilaktyka” nie oznacza już jedynie zapobiegania chorobom, należy je rozumieć szerzej również jako zapobieganie zgonom i zapobieganie inwalidztwu. Profilaktykę dzielimy na:

- 1) profilaktykę pierwotną (zapobieganie) - przeciwdziałanie powstawaniu choroby przez **zwiększenie** odporności osobniczej na zachorowania lub **zmniejszenie ekspozycji** osób wrażliwych na czynniki szkodliwe;
- 2) profilaktykę wtórną (wczesne wykrywanie) - polegającą na możliwie wczesnym wykrywaniu choroby;
- 3) profilaktykę trzeciorzędową (trzeciej fazy) - zmierzającą do przywrócenia choremu pełnego zdrowia lub całkowitej sprawności czynnościowej (leczenie, opieka po leczeniu, rehabilitacja). Przez rehabilitację rozumie się zespół działań ukierunkowanych na przywrócenie osobie poszkodowanej możliwie pełnej sprawności. Współczesne rozumienie rehabilitacji obejmuje składniki zarówno psychospołeczne, jak i medyczne, a więc wymaga ona ścisłej współpracy zespołowej specjalistów z różnych dziedzin.

Źródła informacji o stanie zdrowia zbiorowości

Dane o zgonach. Podstawowym dokumentem, na którym opiera się statystyka umieralności, jest karta zgonu.

Dane o chorobach. Badanie zachorowalności i chorobowości jest oparte na tzw. wtórnych materiałach statystycznych lub danych ze specjalnie zorganizowanych badań epidemiologicznych. Do wtórnych materiałów statystycznych zalicza się następujące dane:

- 1) zgłaszanie chorób zakaźnych,
- 2) zgłaszanie zatruc i chorób zawodowych,
- 3) **zgłaszanie chorób nowotworowych,**

- 4) rejestry chorób,
- 5) dane o czasowej niezdolności do pracy,
- 6) statystyki szpitalne,
- 7) statystyki leczenia otwartego,
- 8) dane z masowych badań profilaktycznych.

Zgłoszenia nowotworów złośliwych. Nowotwory złośliwe, podobnie jak choroby zakaźne i zawodowe, podlegają obowiązkowemu zgłaszaniu.

Celami rejestru nowotworów są:

- 1) gromadzenie danych o rozpoznanych przypadkach chorób nowotworowych według cech demograficznych (umiejscowienia nowotworu, płci, wieku),
- 2) określenie zachorowalności na nowotwory złośliwe,
- 3) ocena zaawansowania chorób nowotworowych,
- 4) ciągła obserwacja losów chorych w celu oszacowania chorobowości, czasu przeżycia i określenia szansy wyleczenia,
- 5) określenie czasu, który upływa między wystąpieniem pierwszych objawów a diagnozą i podjęciem leczenia chorego,
- 6) określenie umieralności z powodu nowotworów złośliwych.

Kartę zgłoszenia nowotworu (MzN1-a) lekarz wypełnia wtedy, gdy powstaje uzasadniona podstawa do wstępnego rozpoznania nowotworu. Powinno się również zgłaszać przypadki raka rozpoznane przy okazji leczenia innej choroby oraz wykryte podczas badania sekcyjnego lub w chwili klinicznego stwierdzenia zgonu.

W rejestrach populacyjnych dane z karty uzupełnia się danymi z dokumentacji medycznej chorych, informacjami z biura ewidencji ludności i innych źródeł.

Najbardziej popularne rejestry chorób nowotworowych

- GLOBOCAN 2005
- Cancer Incidence in Five Continents
- Surveillance, Epidemiology and End Results
- International Association of Cancer Registries

Ocena stanu zdrowia populacji

Pojęcie zdrowia i choroby.

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia zdrowie jest „pełnym dobrostanem fizycznym, psychicznym i społecznym”, a więc nie brakiem choroby lub niedomagania.

Mierniki zdrowia: negatywne i pozytywne.

W epidemiologii zdrowie populacji określa się za pomocą mierników pozytywnych lub negatywnych. Mierniki pozytywne określają sprawność i prawidłowość funkcji poszczególnych narządów oraz sprawność całego ustroju, np. skala Karnofskiego, wydolność wentylacyjna płuc, krążenia, stężenie Hb, itd.

Pomiar występowania chorób w populacji nazywa się miernikami negatywnymi zdrowia populacji (np. zachorowalność na nowotwory).

Badanie umieralności

Uwaga ogólna: w odniesieniu do danych dotyczących określonej populacji stosowana jest nazwa „współczynnik” – np. 100 zgonów na 100 000 ludności; dane inne nazywa się „wskaźnikami” – np. wskaźnik umieralności proporcjonalnej.

Umieralność określa prawdopodobieństwo zgonu w danej populacji w pewnym okresie.

Wyrażana jest za pomocą współczynnika podającego liczbę zgonów w przeliczeniu na umowną liczbę ludności w określonym miejscu i czasie.

Dla nowotworów przyjęto, że tą liczbą ludności jest 100 000 osób, a okresem badanym 1 rok.

Współczynnik umieralności ogólnej = $\frac{\text{liczba zgonów ogółem w danym czasie} \times 1000}{\text{liczba ludności narażona na ryzyko zgonu w danym czasie}}$.

Współczynnik umieralności surowy określa liczbę zgonów na 100 000 w ciągu roku.

Współczynnik umieralności standaryzowany określa liczbę zgonów, jaka wystąpiłaby w danej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama, jak w populacji standardowej.

Wskaźniki procentowe umieralności, np. według płci, wieku, umiejscowienia to odsetki zgonów dotyczące: mężczyzn i kobiet, grup wieku, umiejscowienia nowotworów.

Cząstkowy współczynnik umieralności np. w grupie wieku 30-39 lat:

$\frac{\text{liczba zgonów w wieku 30-39 lat} \times k}{\text{liczba ludności w wieku 30-39 lat}}$, narażona na ryzyko zgonu; k = stała liczba, np. 1000.

Wskaźnik umieralności proporcjonalnej. Określa on proporcję zgonów z powodu określonej przyczyny w stosunku do ogółu zgonów;

np. wskaźnik umieralności proporcjonalnej z powodu nowotworów oblicza się w następujący sposób:

$\frac{\text{liczba zgonów z powodu nowotworów} \times 100}{\text{przeważnie osobami już chorymi}}$ / liczba zgonów ogółem.

Wskaźnik śmiertelności. (*fatality ratio*) Jest to odsetek zgonów z powodu danej choroby w odniesieniu do ogólnej liczby chorych.

W onkologii jest to iloraz liczby zgonów i liczby zachorowań; określa on w pewnym uogólnieniu wyleczalność nowotworów. Wskaźnik ten powinien być zawsze niższy od 1.

Badanie rozpowszechnienia chorób (zachorowalność i chorobowość)

Ocena rozpowszechnienia chorób polega na określeniu częstości występowania chorób w całej populacji lub w poszczególnych jej podgrupach (według wieku, płci, zawodu, miejsca zamieszkania) oraz na zmierzeniu skutków zdrowotnych, w postaci np. niezdolności do pracy i inwalidztwa.

Mierniki epidemiologiczne rozpowszechnienia chorób w populacji (współczynniki).

Obliczenie współczynników polega na podzieleniu liczby zachorowań lub liczby osób chorych w danym okresie (licznik) przez ogólną liczbę ludności narażonej na ryzyko zachorowania (mianownik). Współczynnik jest więc ilorazem, w którym licznik stanowi liczbę chorych, mianownik zaś liczbę osób narażonych na zachorowanie (populacja narażona).

Zachorowalność, śmiertelność i przeżywalność są zwykle **standaryzowane względem płci i wieku**, aby umożliwić dokonania porównania w różnych okresach czasu i między

populacjami o różnym składzie pod względem wieku i płci. Zwykle są one wyrażane jako **współczynniki w populacji 100 tysięcy osób**.

Współczynnik zachorowalności określa prawdopodobieństwo wystąpienia liczby zachorowań w populacji w danym okresie narażenia (np. w roku) w odniesieniu do wszystkich członków danej populacji.

- **Współczynnik zachorowalności surowy** określa liczbę zachorowań na 100 000 osób w ciągu roku.
- **Współczynnik zachorowalności standaryzowany** określa liczbę zachorowań, jaka wystąpiłaby w danej populacji w ciągu roku, gdyby jej struktura wieku była taka, jak w populacji standardowej na 100 000 osób.
- **Współczynnik zachorowalności specyficzny lub cząstkowy** określa liczbę zachorowań w ciągu roku w danej grupie wieku, np. w wieku 50–54 lat. Podaje się go jako liczbę zachorowań w danej grupie wieku na 100 000 w tej grupie wieku.

Wskaźniki procentowe zachorowań np. wg płci, wieku, umiejscowienia to odsetki zachorowań dotyczące: mężczyzn i kobiet, grup wieku, umiejscowienia nowotworów.

Współczynnik chorobowości określa liczbę osób w populacji, które były chore w danym okresie, w stosunku do średniej liczby ludności narażonej na ryzyko zachorowania.

Jeśli współczynnik chorobowości odnosi się do bardzo krótkiego odcinka czasu lub punktu czasowego (dnia, godziny), to jest nazywany **współczynnikiem chorobowości punktowej**, jeśli zaś odnosi się do dłuższego okresu nosi nazwę **współczynnika chorobowości okresowej**.

Wskaźnik pięcioletnich przeżyć

W epidemiologicznych badaniach populacyjnych najczęściej stosuje się ocenę wskaźnika pięcioletnich przeżyć. Początkowo okres ten wybrano intuicyjnie; obecnie są już dowody epidemiologiczne potwierdzające słuszność tego wyboru. Dla celów porównawczych, w przypadku pacjentów chorujących na nowotwory, chorobowość określa się jako liczbę osób pozostałych przy życiu po określonym czasie od postawienia rozpoznania. Zwykle stosuje się okres pięciu lat po postawieniu rozpoznania (definicja chorobowości wg GLOBOCAN), a przeżycie dłuższe niż pięć lat jest definiowane jako „wyleczenie”.

Standaryzacja współczynników (zachorowalności, umieralności)

Do standaryzacji współczynników można zastosować dwie metody: bezpośrednią i pośrednią. Zwykle stosuje się metodę pośrednią. Metoda ta informuje, ile wystąpiłoby zachorowań lub zgonów, gdyby struktura wieku danej populacji była taka, jak w populacji standardowej.

Za populację standardową przyjęto „standardową populację świata”, zaproponowaną przez Segiego i zmodyfikowaną przez Dolla. W uproszczeniu można powiedzieć, że standaryzacja usuwa wpływ wieku populacji na współczynniki zachorowalności i umieralności, co umożliwia:

- porównanie w czasie zachorowalności i umieralności w tej samej populacji,
- porównanie współczynników zachorowalności i umieralności w różnych populacjach.

Wzrost standaryzowanych współczynników zachorowalności lub umieralności w czasie wykazuje rzeczywisty wzrost ryzyka zachorowań lub zgonu w badanym okresie.

Wyższe współczynniki standaryzowane w populacjach porównywanych świadczą o rzeczywiście wyższym ryzyku zachorowania lub zgonu w danej populacji.

Rodzaje badań epidemiologicznych

Badanie opisowe

Opisuje występowanie danej choroby w populacji, w zależności od czynników środowiskowych i właściwości demograficznych, takich jak: **wiek, płeć, zawód, miejsce pobytu, status socjoekonomiczny**.

Badanie etiologiczne

Badanie analityczne poszukujące związków między przyczynami a wynikiem klinicznym.

Badanie typu „case-control”

Do osób biorących udział w badaniu, które zostają poddane działaniu badanego czynnika dobrane zostają osoby niepoddane działaniu tego czynnika. Obydwie grupy mają taką samą charakterystykę (np. wiek, płeć, miejsce zamieszkania).

Badanie kohortowe

- 1) Badanie prospektywne – uczestnicy są dobierani stosownie do ekspozycji (lub jej braku) na badany czynnik i rejestrowany jest ich dalszy los.

- 2) Badanie retrospektywne – do badania zostają włączeni uczestnicy cierpiący na daną chorobę i analizowana jest ich historia (np. ekspozycja na dane czynniki).

Randomizacja

Losowy przydział uczestników badania do poszczególnych metod leczenia

Badanie z podwójnie ślełą próbą

Poszczególne ramiona badania są zakodowane tak, że ani uczestnik badania, ani prowadzący go lekarz nie wie, kto otrzymuje jaki sposób leczenia. Podawany jest lek lub placebo (substancja nieaktywna).

Fazy badań klinicznych:

Faza 1 – prowadzona zwykle na zdrowych ochotnikach lub w onkologii na pacjentach z progresją. Ocena toksyczności leku – kilku chorych,

Faza 2 – badanie pilotażowe na niewielkiej grupie uczestników. Ocena skuteczności – kilkudziesięciu chorych,

Faza 3 – badanie prowadzone na większej grupie uczestników. Porównanie ze standardem – kilkuset chorych,

Faza 4 – badanie prowadzone po wprowadzeniu leku na rynek.

Metaanalizy - ocena statystyczna badań dotyczących podobnej populacji i zagadnienia.

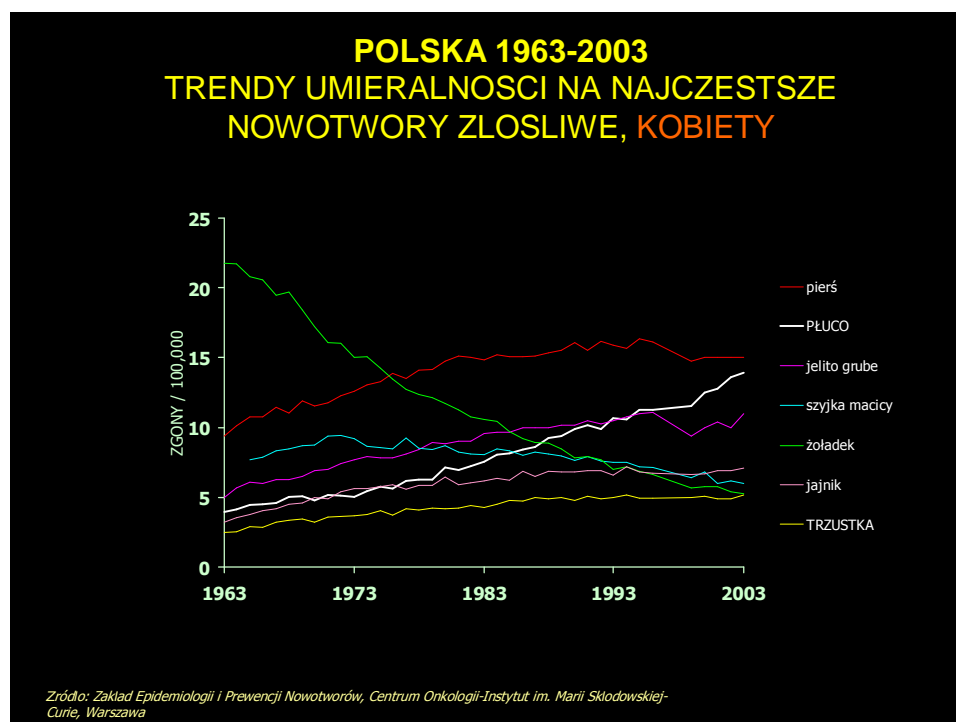
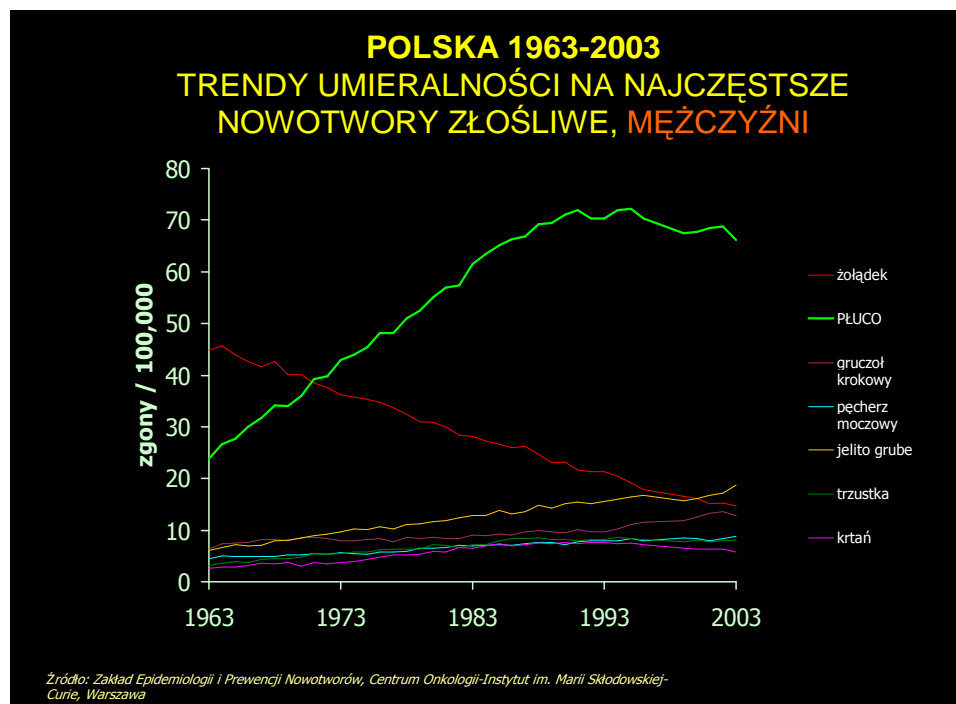
Dane ogólne dotyczące nowotworów złośliwych w Polsce

Obecnie ocenia się, że osoby chore na nowotwory złośliwe stanowią co najmniej 1,5% całej populacji. Polska jest krajem o średniej zachorowalności na nowotwory złośliwe wśród innych krajów na świecie. Umieralność z tego powodu należy do średnich. Choroby nowotworowe stanowią najczęstszą przyczynę zgonu do 65 roku życia.

Zachorowania na nowotwory złośliwe wg umiejscowienia i płci w roku 2002

Umiejscowienie	Liczba bezwzględna			Współczynnik na 100 tys. ludności	
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
OGÓŁEM	115214	58387	56827	315,3	288,2
Nowotwór złośliwy wargi, jamy ustnej i gardła C00 - C14	2860	2135	725	11,5	3,7
Nowotwór złośliwy układu trawiennego i otrzewnej C15 - C26, w tym:	25592	13966	11626	75,4	59,0
• Żołądek	5350	3447	1903	18,6	9,7
• Odbytnica, zgięcie esiczo-odbytnicze i odbyt	5507	3075	2432	16,6	12,3
• Wątroba i przewody żółciowe wewnątrzwątrobowe	1432	741	691	4,0	3,5
• Trzustka	3085	1590	1495	8,6	7,6
Nowotwór złośliwy układu oddechowego i narządów klatki piersiowej C30 - C39 w tym:	22707	17820	4887	96,2	24,8
• Krtań	2479	2193	286	11,8	1,5
• Tchawica, oskrzela i płuco	19620	15221	4399	82,2	22,3
Nowotwór złośliwy kości, tkanki łącznej, skóry i sutka C40 - C50 w tym:	21541	4562	16979	24,6	86,1
• Czerniak i inny nowotwór złośliwy skóry	7955	3718	4237	20,1	21,5
• Sutek żeński	12132		12132		61,5
Nowotwór złośliwy narządów moczowo-płciowych C51 - C68 w tym:	26244	12282	13942	66,3	70,7
• Szyjka macicy	3610		3610	0,0	18,3
• Trzon macicy	3796		3796	0,0	19,3
• Jajnik i inne przydatki	3387		3387	0,0	17,2
• Gruczoł krokowy	5236	5236		28,3	0,0
• Pęcherz moczowy	4835	3850	985	20,8	5,0
• Nerka i inne narządy moczowe	3664	2201	1463	11,9	7,4
Nowotwór złośliwy o innych i nieokreślonych umiejscowieniach C69 - C80 w tym:	9381	4327	5054	23,4	25,6
• Mózg	2497	1328	1169	7,2	5,9
Nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej i krwiotwórczej C81 - C96 w tym:	6115	3213	2902	17,4	14,7
• Białaczka	2222	1212	1010	6,5	5,1

Nowotwory złośliwe niezależnych mnogich umiejscowień i in situ C97, D00 - D09	794	82	712	0,4	3,6
---	-----	----	-----	-----	-----



CHEMIOTERAPIA NOWOTWORÓW

Maria Litwiniuk

Chemioterapia, czyli leczenie polegające na podawaniu preparatów farmakologicznych w celu zniszczenia nowotworu, to jeden ze sposobów leczenia systemowego. Inne formy leczenia systemowego to leczenie hormonalne i terapie biologiczne (immunoterapia, stosowanie inhibitorów czynników wzrostu, angiogenezy i inne).

Podstawową metodą leczenia większości nowotworów litych jest leczenie operacyjne i radioterapia. Są to formy leczenia miejscowego i dlatego u wielu chorych konieczne jest zastosowanie również leczenia systemowego, a więc takiego, które ma zasięg ogólnoustrojowy.

Chemioterapia znajduje zastosowanie jako wyłączna metoda leczenia tylko w przypadku nowotworów o znacznej chemiowrażliwości, głównie w leczeniu chorób układowych. Jest podstawową metodą leczenia nowotworów rozsianych i jednym z elementów leczenia skojarzonego.

Stosownie chemioterapii wymaga uwzględnienia wpływu cytostatyków na cykl komórkowy.

Jak wiadomo cykl komórkowy składa się z 4 faz, podczas których komórka przygotowuje się do podziału i następnie dzieli na dwie potomne.

W fazie G_1 (faza wzrostu) następują procesy poprzedzające syntezę DNA, wytwarzane jest RNA i specyficzne białka, w fazie S podwaja się zawartość DNA, w fazie G_2 następują procesy przygotowujące do podziału (wytwarzanie RNA i niezbędnych białek), faza M to faza właściwego podziału komórki na dwie potomne. W zależności od miejsca działania w cyklu komórkowym cytostatyki można podzielić na leki specyficzne fazowo i fazowo niezależne.

I tak na przykład antymetabolity działają w fazie syntezy, asparaginaza w fazie G_1 , a bleomycyna i mitoksantron w fazie G_2 . Leki uszkadzające wrzeciono podziałowe działają oczywiście w fazie mitozy.

Niezależnie od fazy cyklu komórkowego działają leki alkilujące i doksorubicyna.

Z punktu widzenia terapii bardzo ważne jest, że część komórek może opuścić cykl komórkowy i z fazy G_1 przejść do fazy spoczynkowej – G_0 . Komórki znajdujące się w tej fazie mogą ponownie przechodzić do puli komórek proliferujących.

Wzrost nowotworu zależy między innymi od tego, jaki jest procent komórek proliferujących (tak zwana frakcja wzrostu). Inne czynniki wyznaczające dynamikę rozwoju nowotworu to: czas cyklu komórkowego, czas podwojenia masy guza i wskaźnik utraty komórkowej (procent komórek ginących). Frakcja wzrostu jest najwyższa w małych guzach, maleje w miarę zwiększania się masy nowotworu. Dlatego też nowotwory o małych rozmiarach są bardziej wrażliwe na leczenie cytostatykami, a chemioterapia uzupełniająca może spełnić swoją rolę i zniszczyć mikroprzerzuty.

Oczywiście tempo wzrostu nowotworu zależy przede wszystkim od jego rodzaju. Istnieją tu bardzo znaczne różnice i tak na przykład chłoniak Burkita może podwoić swoją masę zaledwie w ciągu 24-48 godzin, podczas gdy rak jelita grubego potrzebuje na to ponad 200 dni.

Komórki nowotworu, w przeciwieństwie do komórek prawidłowych, rosną w sposób niekontrolowany. Ich populacja składa się wyłącznie z komórek dzielących się lub spoczynkowych, te ostatnie mogą ponownie wejść do cyklu komórkowego. Podanie cytostatyku niszczy przede wszystkim komórki dzielące się, przy czym zgodnie z hipotezą Skippera jednorazowa dawka leku niszczy pewien stały procent komórek, a nie określoną liczbę bezwzględną. Stąd konieczność powtarzania podań leku lub leków. W chemioterapii nowotworów taki jednorazowo podany zestaw leków nazywamy kuracją lub cyklem leczenia. Częściej stosuje się polichemioterapię (czyli kilka leków) niż monoterapię. Leczenie wielolekowe zwiększa skuteczność terapii i zmniejsza ryzyko chemiooporności.

Przy tworzeniu schematów wielolekowych należy zwracać uwagę nie tylko na to czy zastosowane leki są skuteczne w leczeniu danego nowotworu i czy mają różne mechanizmy działania. Ważne jest, by zastosowane leki wywoływały odmienne działania niepożądane, by nie nasilały się objawy toksyczne.

W zależności od budowy chemicznej, mechanizmu działania i pochodzenia wyróżnia się następujące grupy cytostatyków:

1. Leki alkilujące. Wspólną cechą leków tej grupy jest zdolność przyłączania do DNA, RNA i różnych białek aktywnych rodników alkilowych. Powoduje to zaburzenie podstawowych procesów życiowych komórki. Najważniejsze leki tej grupy to:

- pochodne iperytu azotowego (cyklofosfamid, ifosfamid, chlorambucyl),
- pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna),
- pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna).

2. Antymetabolity. Strukturalne analogi naturalnych metabolitów lub koenzymów. Zostają one, zamiast prawidłowych metabolitów, wbudowane w różne ważne struktury (DNA, RNA) i w konsekwencji doprowadzają do śmierci komórki. Wyróżniamy następujące grupy:

- antagoniści kwasu foliowego (metotreksat)
- antagoniści pirymidyn (fluorouracil, kapecytabina, cytarabina, gemcytabina)
- antagoniści puryn (merkaptopuryna)
- inne antymetabolity (fludarabina, kladrybina).

3. Antybiotyki cytostatyczne. Mechanizm działania tych leków polega na wiązaniu się z DNA, rozrywaniu podwójnej spirali i tworzeniu wolnych rodników. Działanie tych leków (za wyjątkiem bleomycyny) nie zależy od fazy cyklu komórkowego.

Główni przedstawiciele tej grupy to:

- antracykliny (doksorubicyna, daunorubicyna, epirubicyna, mitoksantron),
- daktynomycyna, bleomycyna, mitomycyna.

4. Inhibitory topoizomerazy - Topoizomerazy I i II to jądrowe enzymy odpowiedzialne za kontrolę prawidłowego przebiegu replikacji DNA. Zastosowanie inhibitorów topoizomerazy powoduje uszkodzenie struktury DNA i śmierć komórki.

Główne leki tej grupy to kamptotecyna i topotecan.

5. Alkaloidy - to cytostatyki fazowo zależne, o działaniu antymitotycznym. Mechanizm działania tych leków polega na hamowaniu mitozy przez wiązanie białka tworzącego mikrotubule, z których zbudowane jest wrzeciono podziałowe dzielącej się komórki.

Najważniejsze leki tej grupy to: winblastyna, winkrystyna i winorelbina.

6. Taksoidy - (paklitaksel i docetaksel) to nowa grupa leków przeciwnowotworowych. Podobnie jak alkaloidy działają na wrzeciono podziałowe komórki, mechanizm ich działania jest jednak inny. Hamują one depolimeryzację mikrotubuli uniemożliwiając prawidłowe rozejście się chromosomów do komórek potomnych.

7. Pochodne podofilotoksyny (etopozyd i tenipozyd) działają na fazę G₂, hamując przejście z fazy G₂ do M. Ponadto uszkadzają DNA i hamują aktywność topoizomerazy II.

8. Enzymy, przedstawiciel tej grupy – asparaginaza – powoduje rozkład asparaginy niezbędnej do wzrostu niektórych nowotworów.

9. Inne cytostatyki. Inne leki, które nie należą do powyższych grup to między innymi: hydroksykarbamid hamujący syntezę DNA i prokarbazyna, która wykazuje właściwości alkilujące i hamuje syntezę DNA i RNA.

Istnieją następujące wskazania do stosowania chemioterapii:

Chemioterapia jako radykalne leczenie wyłączone - stosowana jest w leczeniu nowotworów chemiowrażliwych, o wysokiej frakcji wzrostowej. Jest standardem w leczeniu białaczek, chłoniaków, ziarnicy złośliwej, niektórych nowotworów wieku dziecięcego i niektórych nowotworów zarodkowych na przykład ciężowej choroby trofoblastycznej.

Chemioterapia indukcyjna (neoadjuwantowa) - jest to leczenie prowadzone w celu zmniejszenia masy guza, zniszczenia ewentualnych subklinicznych przerzutów i przygotowania do radykalnego leczenia miejscowego – operacji lub radioterapii. Leczenie indukcyjne pozwala obiektywnie ocenić skuteczność chemioterapii (zmniejszenie masy guza, martwica w badaniu histopatologicznym). Jednak w przypadku małej chemiowrażliwości nowotworu może opóźnić radykalne leczenie.

Chemioterapia uzupełniająca (adjuwantowa) - to leczenie stosowane po radykalnym zabiegu operacyjnym w celu zniszczenia potencjalnych mikroprzerzutów.

Udowodniono skuteczność w postaci wydłużenia czasu przeżycia i czasu przeżycia wolnego od choroby w leczeniu: raka piersi, raka jelita grubego, raka jajnika, nowotworach zarodkowych i niektórych nowotworach wieku dziecięcego.

W przypadku raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych zastosowanie uzupełniającej chemioterapii zmniejsza ryzyko zgonu o około 18 %, a ryzyko wznowy o około 30%.

Chemioterapia może być stosowana jednocześnie z innymi formami leczenia.

W przypadku radioterapii działanie radiouczulające cytostatyku zwiększa odsetek i stopień uszkodzenia komórek nowotworowych pod wpływem promieniowania jonizującego, a działanie systemowe zmniejsza prawdopodobieństwo rozsiewu choroby.

Postępowanie takie stosowane jest w leczeniu raka szyjki macicy, raka płaskonabłonkowego odbytu i w leczeniu raków płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi. Nowotwory cechują się różną wrażliwością na działanie cytostatyków.

W zależności od skuteczności chemioterapii wyróżniamy następujące grupy:

1. Nowotwory, które można wyleczyć za pomocą chemioterapii stosowanej jako metoda wyłączna:

- ostre białaczki, niektóre chłoniaka złośliwe,
- ziarnica złośliwa,
- nowotwory zarodkowe jądra,
- ciężowa choroba trofoblastyczna.

2. Nowotwory, które można wyleczyć stosując leczenie skojarzone, chemioterapia uzupełnia inne metody leczenia, najczęściej leczenie operacyjne:

- rak piersi,
- rak jajnika,
- rak szyjki macicy,
- rak jelita grubego,
- rak kanału odbytu,
- drobnokomórkowy rak płuca (postać ograniczona),
- mięsak kostnopochozny,
- mięsak Ewinga,
- guz Wilmasa,
- nerwiak zarodkowy,
- mięsak poprzecznie prążkowany (szczególnie u dzieci).

3. Nowotwory, których nie można wyleczyć, ale możliwe jest wydłużenie życia i poprawa jakości życia:

- rak pęcherza moczowego,
- uogólniony rak piersi,
- uogólniony rak jajnika,
- rak jelita grubego w stadium rozsiewu,
- nowotwory głowy i szyi,

- drobnokomórkowy rak płuca (zaawansowany),
- niedrobnokomórkowy rak płuca,
- mięsaki tkanek miękkich w stadium rozsiewu,
- neuroendokrynne guzy układu pokarmowego i rakowiak.

4. Nowotwory niewrażliwe na leczenie cytostatykami:

- rak tarczycy,
- rak nerki,
- rak szyjki macicy w stadium rozsiewu,
- większość nowotworów ośrodkowego układu nerwowego.

Drogi podawania cytostatyków

Większość cytostatyków podawana jest dożylnie do żył obwodowych bądź centralnych po założeniu cewników typu *Port*. Niewielka liczba leków stosowana jest drogą doustną (cyklofosfamid, chlorambucyl, kapecytabina).

Możliwe są też inne drogi podawania leków:

- podawanie dotętnicze (podawanie leków do tętnicy wątrobowej w przypadku przerzutów do wątroby),
- perfuzja – z zastosowaniem oksydatora, często w warunkach hipertermii (przerzuty czerniaka do tkanek miękkich kończyn),
- leczenie dokanałowe – przy zajęciu opon mózgowo-rdzeniowych lub profilaktyka CUN,
- leczenie dojamowe – jama opłucnej, jama otrzewnowa,
- leczenie doguzowe – rzadko, z biologicznymi modulatorami odpowiedzi.

Toksyczność chemioterapii

Cytostatyki to leki powodujące szereg działań niepożądanych, u 0,3% - 3% pacjentów są to powikłania śmiertelne.

Działania niepożądane dzielimy na:

- ostre – występują w trakcie leczenia (nudności i wymioty, odczyny uczuleniowe),
- wczesne – w ciągu kilku dni lub tygodni po podaniu leków (odczyny śluzówkowe, uszkodzenie układu krwiotwórczego, wypadanie włosów),

- opóźnione – od kilku do kilkunastu tygodni (uszkodzenie nerek, serca, zwłóknienie mięszu płuc, neuropatie),
- późne – po miesiącach lub latach (niepłodność, wtórne nowotwory).

Najczęściej występujące działania niepożądane chemioterapii to uszkodzenie szpiku, śluzówek, nudności i wymioty i wypadanie włosów. Są to zwykle powikłania odwracalne i poddające się leczeniu.

Uszkodzenie czynności krwiotwórczej szpiku występuje po zastosowaniu prawie wszystkich cytostatyków. Zależy od rodzaju leku, jego dawki (pojedynczej i sumarycznej), czasu trwania leczenia, wieku i stanu ogólnego pacjenta, współistniejących chorób i przebytego wcześniej leczenia (radioterapia). Najczęściej występuje leukopenia, następnie małopłytkowość i niedokrwistość. W przypadku leukopenii stosuje się hematologiczne czynniki wzrostu (G-CSF, GM-CSF). W chwili obecnej nie są jeszcze komercyjnie dostępne czynniki wzrostu dla płytek krwi (trombopoetyna). U pacjentów, u których występują objawy skazy krwotocznej przetacza się masę płytkową. W przypadku niedokrwistości można zastosować erytropoetynę.

Błona śluzowa jamy ustnej i przewodu pokarmowego charakteryzuje się wysoką frakcją wzrostu i dlatego jest tkanką szczególnie wrażliwą na działanie cytostatyków. W jamie ustnej dochodzi do zapalenia błony śluzowej, mogą powstać owrzodzenia i zmiany martwicze. Objawami uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego są biegunki, bóle brzucha, nudności, wymioty. Mogą również powstać owrzodzenia i wystąpić krwawienia z przewodu pokarmowego.

Stosuje się leczenie objawowe; w przypadku biegunki polega ono na nawodnieniu i stosowaniu loperamidu. W leczeniu zmian w jamie ustnej miejscowo stosuje się środki dezynfekujące i znieczulające. Czasami zachodzi konieczność stosowania antybiotyków i leków przeciwwgrzybiczych.

Leki, które najczęściej uszkadzają śluzówki przewodu pokarmowego to: metotreksat, fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid, gemcytabina.

Nudności i wymioty należą do bardzo częstych objawów niepożądanych. U większości pacjentów można je opanować stosując leki blokujące receptory serotoninowe (ondansetron, granisetron, tropisetron). Stosowane są również leki blokujące receptory dopaminowe (metoklopramid), leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy, pochodne benzodiazepiny.

Wypadanie włosów to również częste działanie uboczne chemioterapii. Większość cytostatyków powoduje w mniejszym lub większym stopniu czasowe, a więc odwracalne łysienie. Stosowanie opasek uciskowych lub specjalnych kasków obniżających temperaturę skóry głowy zmniejsza wypadanie włosów, ale stwarza możliwość przetrwania komórek nowotworowych właśnie w tym obszarze. Peruki są częściowo refundowane przez NFZ.

Bardziej niebezpieczne są powikłania narządowe, gdyż często przebiegają skrycie i mogą być nieodwracalne.

Działanie kardiotoksyczne jest związane głównie ze stosowaniem antracyklin. Leki te mogą powodować objawy wczesne, które występują w ciągu kilku dni po podaniu cytostatyku i polegają na zaburzeniach rytmu, zmianach w obrazie EKG i rzadziej ostrej niewydolności lewej komory serca. Bardzo groźne są kardiomiopatie, które występują późno, w ciągu roku od zakończenia leczenia i powodują zastoinową niewydolność krążenia. By zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia tego groźnego powikłania należy sprawdzać wartość frakcji wyrzutowej serca. Jeżeli w trakcie leczenia w badaniu echokardiograficznym stwierdza się zmniejszenie frakcji wyrzutowej o ponad 10% należy przerwać leczenie antracyklinami. Ważne jest również, by nie przekraczać sumarycznej dawki 450-500 mg/m² (dla dokсорubicyny), gdyż przekroczenie tej dawki zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia kardiomiopatii. Objawy uszkodzenia mięśnia sercowego mogą wystąpić nawet po kilkunastu latach okresu bezobjawowego.

Działanie pulmonotoksyczne wiąże się przede wszystkim ze stosowaniem bleomycyny, która u 2-10% leczonych pacjentów może wywołać śródmiąższowe zwłókniające zapalenie pęcherzyków płucnych. Nie ma skutecznego leczenia ani skutecznego sposobu zapobiegania zmianom płucnym wywołanym przez bleomycynę. Ryzyko tego powikłania wzrasta po przekroczeniu dawki leku wynoszącej 300 mg/m².

Uszkodzenie płuc może również spowodować busulfan (przy długotrwałym stosowaniu), mitomycyna, karmstyna, metotreksat i fludarabina.

Działania neurotoksyczne pojawiają się po stosowaniu alkaloidów barwinka (winkrystyna, winblastyna), cisplatyny, ifosfamid, cyklofosfamid, i metotreksatu w dużych dawkach. Mogą to być polineuropatie obwodowe, neuropatie w zakresie układu autonomicznego (niedrożność porażenna jelit) i encefalopatie.

Działanie nefrotoksyczne wiążą się przede wszystkim ze stosowaniem cisplatyny, metotreksatu i cyklofosfamidu.

Cyklofosfamid i ifosfamid wywołują krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. Przy stosowaniu przeciętnych dawek cyklofosfamidu można wyeliminować to powikłanie lub je złagodzić zwiększając pobór płynu. Stosowanie ifosfamidu i dużych dawek cyklofosfamidu wymaga stosowania mesny (Uromiteksan).

Powikłania naczyniowe – niektóre cytostatyki mogą wywoływać zapalenie żył, dlatego też lepsze jest podawanie do dużych naczyń żylnych (cewniki centralne, porty naczyniowe).

Bardzo niebezpieczne mogą być wynaczynienia. W miejscu, w którym doszło do wynaczynienia może powstać martwica i uszkodzenie mięśni i nerwów. Postępowanie po wynaczynieniu zależy od rodzaju leku, w każdym przypadku należy podjąć próbę aspiracji leku z tkanki.

Późne powikłania chemioterapii to niepłodność po leczeniu i wtórne nowotwory.

PODSTAWY I ZASADY RADIOTERAPII (RT)

Piotr Tomczak

Promieniowanie jonizujące posiada wystarczająco wysoką energię by wybić elektron z ostatniej orbity. Wyróżniamy promieniowanie elektromagnetyczne (np. foton o wysokiej energii) oraz cząstkowe (elektron, proton, neutron i cząsteczki α). Absorpcja promieniowania elektromagnetycznego przez tkanki odbywa się na drodze jednego z trzech podstawowych mechanizmów: efektu fotoelektrycznego, efektu Comptona oraz zjawiska tworzenia par.

Efekt fotoelektryczny polega na wybiciu z orbity elektronu, który pochłania całą energię fotonu i wywołuje jonizację środowiska. Nasilenie tego zjawiska zależy od energii promieniowania oraz liczby atomowej środowiska (tkanki). Im niższa liczba atomowa i wyższa energia tym częściej obserwujemy efekt fotoelektryczny.

Efekt Comptona jest najważniejszym rodzajem oddziaływania promieni jonizujących z tkanką i polega także na wybiciu elektronu z powłoki przez foton. W przeciwieństwie do efektu fotoelektrycznego, elektron nie pochłania całej energii fotonu i dalsza jonizacja wywołana jest zarówno przez foton i elektron. Częstość tego zjawiska jest odwrotnie proporcjonalna do energii promieniowania i niezależna od liczby atomowej tkanki.

Efekt tworzenia par powstaje, gdy foton oddziałuje na jądro atomu w konsekwencji czego powstaje para przeciwnie naładowanych elektronów. Dodatnio naładowany elektron (pozyton) jonizuje środowiska a w końcu ulega anihilacji po zderzeniu z ujemnie naładowanym elektronem. W efekcie powstają dwa fotony o przeciwnym kierunku. Częstość tego zjawiska jest proporcjonalna do logarytmu energii fotonu i masy atomowej tkanki. Efekt tworzenia par dominuje przy energii promieniowania powyżej 25 MeV.

Promieniowania cząstkowe stosowane najczęściej w radioterapii to wolne elektrony. Przenikliwość tego promieniowania jest niewielka, stąd stosowane jest przede wszystkim do leczenia zmian skórnych i położonych płytko pod skórą lub niezbyt głęboko.

Źródłami promieniowania stosowanymi w RT są izotopy promieniotwórcze lub aparaty wytwarzające takie promieniowanie zwane przyspieszaczami. Te ostatnie, w przeciwieństwie

do izotopów, mogą generować zarówno promienie elektromagnetyczne i cząstkowe o różnych energiach. Pozwala to na lepsze zaplanowanie i przeprowadzenie całego leczenia.

Dawka ekspozycyjna jest to wielkość jonizacji powietrza na powierzchni pola. Jednostką jest 1 Rentgen.

Dawka pochłonięta jest to wielkość energii promieniowania pochłoniętej przez jednostkę masy. Jednostką jest 1 Grey, który odpowiada pochłonięciu energii 1 dżula przez 1 gram masy.

Dawka procentowa to procent dawki pochłonięty na odpowiedniej głębokości. Im wyższa energia promieniowania, tym głębiej pochłaniana jest większa część energii.

Teleradioterapia polega na napromienianiu zmian nowotworowych z pól zewnętrznych, ze źródła znajdującego się w odległości od powierzchni ciała chorego. Źródłami promieniowania są przyspieszacz liniowy lub bomby kobaltowe (kobalt 60). Energie promieniowania stosowane w RT wynoszą od 1 MeV do 20 a nawet 40 MeV. Takie promieniowanie nazywamy megawoltowym. Obecnie rzadko już stosowane jest promieniowanie ortowoltowe, o energiach od 150 KeV do 450 KeV. Powodem jest niewielka przenikliwość takiego promieniowania i wywołane tym częste odczyny ze strony tkanki skórnej. Tradycyjne napromienianie polega na podaniu na zmianę nowotworową łącznej dawki od 40 do 60 Gy a czasie 4 do 6 tygodni. Dawka dzienna wynosi 2 do 3 Gy i najczęściej podana jest z przynajmniej dwóch pól. Coraz częściej stosuje się obecnie technikę wielopolową, gdzie leczenie prowadzone jest z trzech lub nawet większej liczby pól. Napromienianie poprzedzone jest etapem planowania, które oparte jest obrazach z tomografii komputerowej sprzężonej z komputerowym wyborem sposobu napromieniania. Dobór liczby, wielkości i rozkładu pól dokonuje się przy wykorzystaniu symulatorów, które odtwarzają warunki leczenia. Zaznaczanie kształtu i wielkości pól do RT dokonuje się przy pomocy markerów skórnych lub tatuaży. Do napromieniania nowotworów w obrębie głowy i szyi wykorzystuje się maski dopasowane indywidualnie do pacjenta z zaznaczonymi granicami pól. Dla zapewnienia powtarzalności warunków napromieniania używa się także odpowiednich form stabilizujących ułożenie chorego. Opracowany plan leczenia zawiera informacje o energii i rodzaju promieniowania, wielkości i kształcie pól, kierunkach centrowania, zastosowanych osłonach, czasie napromieniania każdego pola, dawce frakcyjnej (dziennej) i dawce

całkowitej. Potwierdzenie tego można uzyskać przez wykonanie zdjęć na aparatach terapeutycznych.

Niewątpliwym postępowaniem jest wprowadzenie terapii trójwymiarowej (3D), opartej na obrazach cyfrowych z tomografii komputerowej. Dalszym rozwojem jest opracowanie radioterapii konformalnej oraz radioterapii wysoko modulowaną wiązką. Obie te techniki pozwalają na dostarczenie zaplanowanej dawki promieni jonizujących do całej masy guza nowotworowego przy maksymalnym oszczędzeniu otaczających tkanek zdrowych. Udaje się to uzyskać dzięki zastosowaniu ruchomego źródła promieniowania oraz zmiennego kształtu pól.

Brachyterapia polega na napromienianiu zmian nowotworowych ze źródła promieniowania znajdującego się w samym guzie lub w jego bliskiej obecności. Źródłem promieniowania są zawsze izotopy promieniotwórcze a najczęściej stosowanymi są rad 226, cez 137, kobalt 60, iryd 192, jod 125 i złoto 198. Brachyterapię stosuje się obecnie w leczeniu wielu nowotworów, niemniej jej podstawowym wskazaniem pozostają nowotwory głowy i szyi oraz nowotwory macicy. Technika afterloading pozwala na stosowanie brachyterapii bez narażenia personelu medycznego, co znacznie zwiększyło popularność i zastosowanie tej formy napromieniania. W zależności od zastosowanego izotopu wyróżniamy brachyterapię o niskiej energii (LDR-low dose rate) oraz o energii wysokiej (HDR-high dose raye).

Radioterapia metaboliczna polega na podawaniu izotopu promieniotwórczego drogą dożylną i wykorzystuje wybiórcze jego gromadzenie się w określonym narządzie lub układzie. Stosowana jest w leczeniu jodochwytnych nowotworów tarczycy (jod 125) oraz przerzutów nowotworowych do kości (stront, samar). W tym drugim wskazaniu warunkiem skuteczności takiej radioterapii jest wysoki procentowo (>50%) udział przerzutów osteosklerotycznych w całej liczbie zmian. Izotop promieniotwórczy musi bowiem ulec wbudowaniu w patologiczną tkankę kostną.

NOWOTWORY OKOLIC SZYI I GŁOWY (NGiS)

Piotr Tomczak

Epidemiologia

NGiS stanowią 2%-3% wszystkich nowotworów złośliwych i są przyczyną 1%-2% zgonów spowodowanych przez choroby nowotworowe. Częściej chorują mężczyźni (stosunek kobiety-mężczyźni 1:30), osoby starsze, przedstawiciele rasy czarnej, u których również rokowanie jest gorsze.

Etiologia i czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka obejmują: nikotynizm, alkohol, promieniowanie UV i jonizujące, infekcje wirusowe, dietę.

Obraz kliniczny

Objawy zależą od lokalizacji i obejmują zaburzenia połykania, mowy i oddychania. Częstymi objawami są ból, powiększone węzły chłonne, zaburzenia słuchu, krwawienie. Dla pełnej oceny klinicznej należy wykonać: badanie przedmiotowe i pełne badanie laryngologiczne, Rtg klatki piersiowej, CT i/lub MRI głowy a także CT klatki piersiowej i jamy brzusznej z miednicą, biopsję zmiany oraz regionalnych węzłów chłonnych.

Patologia

Ponad 90% NGiS stanowi rak płaskonabłonkowy o różnym stopniu dojrzałości. Raki mniej dojrzałe wcześniej dają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i są połączone z gorszym rokowaniem. NGiS mogą rosnąć w postaci owrzodzenia, guza egzofitycznego oraz zmian brodawkowych. Wśród innych, rzadszych postaci występują raki gruczołowe oraz chłoniaki. Zmiany przedrakowe obejmują: leukoplakię, erytroplakię, dysplazję oraz *raka in situ*.

Klasyfikacja kliniczna

Najpowszechniej stosowana jest klasyfikacja TNM. Cecha T jest charakterystyczna dla każdego umiejscowienia, natomiast cechy N i M wspólne dla wszystkich lokalizacji. Alternatywną, jednak opartą na systemie TNM, jest klasyfikacja kliniczna (I-IV).

Leczenie

Terapia NGiS oparta jest na zastosowaniu chirurgii i radioterapii lub połączeniu obu metod. Poprawę skuteczności RT można uzyskać przez kojarzenie z chemioterapią (ChT).

Chirurgia

Jest podstawą radykalnego leczenia NGiS, zwłaszcza w I i II stopniu klinicznym. Zasadą jest wycięcie zmian z zachowanym marginesem tkanek zdrowych oraz lecznicze lub profilaktyczne usunięcie regionalnych węzłów chłonnych. Chirurgia jest również nieodzowna w rekonstrukcji. Łączenie RT z leczeniem operacyjnym obejmuje zarówno przed i pooperacyjne napromienianie. Obie formy kojarzenia zmniejszają odsetek nawrotów lokoregionalnych (50% vs 15%). Dodatkowo przedoperacyjna RT umożliwia chirurgiczne usunięcie wcześniej nieoperacyjnych zmian. W leczeniu pooperacyjnym stosuje się także chemioradioterapię, co pozwala na dalszą poprawę wyników (CR po 2 latach 72% vs 82%) kosztem jednak zwiększonej toksyczności takiego postępowania. Stosowanie chemioterapii jako metody uzupełniającej zabieg operacyjny nie wpływa na poprawę wyników i nie jest rutynowo stosowane.

Radioterapia

RT radykalna stosowana jest alternatywnie do leczenia operacyjnego w I i II stopniu klinicznym. Zaletą tego postępowania jest zachowanie funkcji chorego narządu. Dawki potrzebne do zniszczenia nowotworu sięgają 70 Gy i podawane są rutynowo w czasie 6-7 tygodni. Celem poprawy wyników leczenia stosuje się RT z hiperfrakcjonowaniem (2 x dziennie a 1,2 Gy), RT z frakcjonowaniem przyspieszonym (2 x dziennie a 1,6 Gy) lub chemioradioterapię. Ta ostatnia polega na podawaniu cisplatyny w trakcie cyklu RT, co zwiększa podatność komórek nowotworowych na działanie promieniowania jonizującego. W ostatnim czasie poprawę skuteczności RT uzyskano stosując jednocześnie przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR (cetuximab, Erbitux®). Szczególną formą chemioradioterapii jest dotętnicze podawanie cisplatyny bezpośrednio do naczyń odżywiających guz. Nowym podejściem do RT NgiS jest zastosowaniem IMRT. Technika ta jest bardzo przydatna zwłaszcza przy zmianach położonych asymetrycznie.

Chemioterapia

Jest metodą o najmniejszej skuteczności w leczeniu NGiS. Lekami najczęściej stosowanymi są cisplatyna, 5 fluorouracyl, metotreksat, paklitaksel, docetaksel. Podawanie cytostatyków przed i po operacji nieznacznie zmniejsza ryzyko rozsiewu, nie wpływa jednak na przeżycia całkowite. Stosowana ChT w chorobie rozsianej i nawrotowej ma charakter paliatywny. Odsetek odpowiedzi sięga 30% a średni czas przeżycia 6 m-cy. Najczęściej stosowanymi schematami jest połączenie cisplatyny z 5 FU, chociaż odpowiedź na monoterapię z zastosowaniem metotreksatu daje podobne wyniki przy mniejszej toksyczności. Zastosowane w ostatnim czasie leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (gefitinib, erlotinib) czy przeciwciał monoklonalnych przeciwko EGFR (cetuximab) nie daje na razie zadowalających efektów.

Rokowanie

W NGiS jest ściśle uzależnione od stopnia zaawansowania choroby i anatomicznej lokalizacji.

RAK PRZYTARCZYC

Robert Gryczka

Etiologia

Zaburzenia genu retinoblastoma na chromosomie 13.

Epidemiologia

Występuje niezwykle rzadko, około 1 % wszystkich chorób przytarczyc.

Objawy

Najczęściej są to objawy nadczynności przytarczyc:

- kamica nerkowa,
- zmiany w układzie kostnym (od bólów do złamań patologicznych),
- zaburzenia osobowości,
- dolegliwości brzuszne:
 - kamica trzustki,
 - kamica wątroby,
 - choroba wrzodowa żołądka,
- zmiany w układzie sercowo naczyniowym (zwapnienia zastawek).

RAK TARCZYCY

Robert Gryczka

Epidemiologia

Rak tarczycy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych u ludzi. Jednocześnie rak tarczycy stanowi 90% wszystkich nowotworów złośliwych gruczołów wydzielania wewnętrznego. W Polsce kobiety chorują 3.6 razy częściej niż mężczyźni. 80 % zachorowań występuje po 30 roku życia.

Etiologia

Czynniki ryzyka można podzielić na zewnętrzne i wewnętrzne. Do czynników zewnętrznych zaliczamy: niedobór jodu (rak pęcherzykowy), nadmiar jodu (rak brodawkowy) oraz promieniowanie jonizujące. Czynniki wewnętrzne to: płeć, wiek, protoonkogeny i zaburzenia hormonalne.

Klasyfikacja nowotworów tarczycy wg WHO:

1. Nowotwory nabłonkowe:
 - łagodne:
 - gruczolak pęcherzykowy,
 - inne gruczolaki.
 - złośliwe:
 - rak pęcherzykowy,
 - rak brodawkowy,
 - rak rdzeniasty,
 - rak niezróżnicowany,
 - inne raki.
2. Nowotwory nienabłonkowe (mięsaki).
3. Chłoniaki złośliwe.
4. Nowotwory różne.
5. Nowotwory wtórne.
6. Nowotwory niesklasyfikowane.
7. Zmiany nowotworopodobne.

Rak brodawkowaty tarczycy

Stanowi 50-80 % wszystkich raków tarczycy. Najczęściej występuje u kobiet w 3. i 4. dekadzie życia. Około 80 – 90 % chorych przeżywa 20 lat po rozpoznaniu i leczeniu choroby. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych występują, w zależności od stopnia zaawansowania, nawet do 80 %. U 30 % chorych stwierdza się wieloogniskowość.

Rak pęcherzykowy tarczycy

Stanowi 10-20 % wszystkich raków tarczycy. Szczyt zachorowań pomiędzy 40 a 50 rokiem życia. U około 30 % chorych stwierdza się przerzuty odległe (kości, płuca), u 10 % operowanych występują przerzuty do węzłów regionalnych. Około 10 % chorych wykazuje wieloogniskowość.

Rak rdzeniasty tarczycy

Wywodzi się z komórek C. Stanowi 3-12 % wszystkich raków tarczycy (postać sporadyczna występuje w 75 % przypadków, postać dziedziczna w 25 %, natomiast w zespole MEN 2A występuje w 15 %, a w zespole MEN 2B w 3 %). Wieloogniskowość występuje w ponad 50 % przypadków.

Objawy raka tarczycy:

- guz tarczycy, szczególnie pojedynczy,
- powiększenie węzłów chłonnych szyi,
- gwałtowne powiększenie wola,
- duszność, chrypka, dysfagia.

Rozpoznanie:

- badanie fizykalne,
- badanie podmiotowe,
- USG,
- BAC,
- rtg klatki piersiowej,
- oznaczenie TSH oraz hormonów tarczycy,
- scyntygrafia tarczycy.

Leczenie:

- leczenie operacyjne: doszczętne wycięcie tarczycy wraz z węzłami chłonnymi szyi (pole środkowe szyi dla raka pęcherzykowego i brodawkowego, natomiast dla raka rdzeniastego i niezróżnicowanego dodatkowo węzły szyi boczne i śródpiersiowe górne. Wyjątek od powyższej metody stanowi jednoogniskowy rak brodawkowy o średnicy <1 cm, dla tego typu raka stosuje się wycięcie płata po stronie chorej, wycięcie cieśni oraz subtotalne wycięcie płata po stronie zdrowej,
- leczenie izotopowe (^{131}J) jest podstawowym leczeniem uzupełniającym w rakach brodawkowych i pęcherzykowych.
- teleterapia oraz leczenie cytostatykami zalecane jest w rozpoznaniu raka rdzeniastego i niezróżnicowanego.

RAK PRZEŁYKU

Krzysztof Rożnowski

Epidemiologia

Polska należy do krajów o niskiej zachorowalności na raka przełyku. Rocznie notuje się ponad 1200 przypadków nowych zachorowań. Standaryzowane współczynniki zachorowalności wynoszą odpowiednio dla obu płci- 4,3/100 000 i 0,7/100 000. Najczęściej rozpoznaje się dwa typy histologiczne tego nowotworu:

- raka płaskonabłonkowego (średnia wieku chorych 66/67 lat),
- raka gruczołowego ze szczytem zachorowalności na przełomie 5 i 6 dekady życia.

Etiologia

Dla raka płaskonabłonkowego potwierdzonymi czynnikami ryzyka są palenie tytoniu połączone z nadużywaniem alkoholu. Dla raka gruczołowego, między innymi: choroba refluksowa (również w przebiegu twardziny układowej czy choroby Zollingera-Ellisona) oraz choroba Baretta. Rak płaskonabłonkowy występuje w 2/3 górnych przełyku natomiast rak gruczołowy w 1/3 dolnej przełyku. Częstość występowania obu typów histologicznych raka przełyku jest podobna.

Symptomatologia

Najczęstszym objawem jest dysfagia pokarmów stałych, wraz z progresją choroby obejmująca zaburzenia przyjmowania pokarmów płynnych. Ponadto obserwuje się: utratę masy ciała, ból podczas przełykania, kaszel, chrypkę (związaną z naciekaniem nerwu krtaniowego wstecznego). W przypadku rozsiewu choroby występują objawy związane z zajęciem narządów najczęstszego lokalizowania się przerzutów: duszność z powodu wysięku opłucnowego i zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia, bóle kostne oraz hiperkalcemia z powodu zajęcia układu kostnego, bóle brzucha promieniujące do kręgosłupa jako wynik przerzutów do zaotrzewnowych węzłów chłonnych.

Diagnostyka

Wywiad i badanie przedmiotowe ze zwróceniem uwagi na węzły chłonne nadobojczykowe. Podstawą rozpoznania raka przełyku jest ocena histopatologiczna materiału pobranego drogą endoskopii. Badanie ezofagoskopowe pozwala ponadto na dokładną lokalizację i ocenę

rozległości zmiany, uzupełnione o ultrasonografię daje informacje o głębokości nacieku i stopniu zajęcia lokalnych węzłów chłonnych. Ponadto dla rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania niezbędne jest wykonanie RTG lub KT klatki piersiowej, USG układu chłonnego szyi i narządów jamy brzusznej oraz bronchoskopii. W przypadkach trudności diagnostycznych przydatne jest badanie rezonansem magnetycznym lub PET, niekiedy konieczne jest przeprowadzenie wideotorakoskopii lub laparoskopii.

Rozpoznanie różnicowe

- achalazja,
- kurcz wpustu,
- choroba refluksowa,
- przepuklina rozworu przełykowego,
- uchyłki przełyku.

Leczenie

Jak w przypadku każdego nowotworu, wybór metody/metod leczenia zależy od stopnia zaawansowania raka przełyku.

Stopień zaawansowania	Zalecana metoda leczenia	Odsetek pięcioletnich przeżyć
Stopień 0 (Tis N0 M0)	Chirurgia	Ponad 90%
Stopień I (T1 N0 M0)	Chirurgia	Ponad 70%
Stopień IIA (T2-3 N0 M0)	Chirurgia i/lub chemioradioterapia	15-30%
Stopień IIB (T1-2 N1 M0)	Chirurgia i/lub chemioradioterapia	10-30%
Stopień III (T3 N1 M0 lub T4 N0-1 M0)	Chemioradioterapia lub paliatywna chirurgia przy T3	Poniżej 10%
Stopień IV (T1-4 N0-1 M1)	Paliatywna radioterapia +/-	sporadyczne

	udrażnianie przełyku+/- chemioterapia paliatywna	
--	---	--

Radioterapia może być metodą samodzielną (tele i brachyterapia) lub skojarzoną z chemioterapią. W przypadku chemioradioterapii najskuteczniejsze są schematy zawierające cisplatynę i fluorouracyl.

W chemioterapii paliatywnej choroby uogólnionej znalazły zastosowanie, poza wymienionymi wyżej, takie leki jak: mitomycyna, bleomycyna, metotreksat, doksorubicyna, winorelbina i paklitaksel.

Obserwacja po leczeniu i rokowanie

Pacjenci po leczeniu z założeniem radykalnym powinni podlegać pilnej kontroli onkologicznej w pierwszym roku co 4 miesiące, w drugim i trzecim co 6 miesięcy a następnie raz w roku. Badania kontrolne powinny obejmować badanie przedmiotowe, podstawowe badania morfologiczne i biochemiczne krwi, RTG klatki piersiowej oraz ezofagoskopię (pierwsze badanie po pół roku od zakończenia leczenia).

RAK ŻOŁĄDKA

Krzysztof Rożnowski

Epidemiologia

Rocznie notuje się w Polsce ponad 5600 przypadków nowych zachorowań. W 2000 roku współczynniki zachorowalności wynosiły odpowiednio 15,2/100 000 mężczyzn i 5,6/100 000 kobiet. Na raka żołądka zapadają ponad dwa razy częściej mężczyźni a szczyt zachorowań przypada na przełom siódmej i ósmej dekady życia. Mimo obserwowanego od wielu lat stałego trendu spadku zachorowalności na raka żołądka jest to nadal jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych a wyniki jego leczenia są nadal niezadowalające.

Etiologia

Czynniki ryzyka:

- genetyczne - częstsze występowanie u ludzi z grupą krwi A, występowanie w ramach zespołów Li-Fraumeni czy rodzinnej polipowatości jelita grubego.
- czynniki egzogenne - dieta uboga w warzywa i owoce, nadmiar pokarmów zawierających azotany (pokarmy wędzone, solone).
- czynniki endogenne - stany związane z utratą kwasu żołądkowego: przewlekłe zanikowe autoimmunologiczne zapalenie typu A, zapalenie z obecności *Helicobacter pylori* i metaplastją jelitową, stan po wcześniejszym częściowym wycięciu żołądka, gruczolakowate polipy, choroba Menetriera.

Symptomatologia

Podstępny rozwój nowotworu powoduje brak charakterystycznych objawów pozwalających na wczesne wykrycie raka żołądka. Objawami mogącymi sugerować raka są bóle w nadbrzuszu, utrata apetytu i masy ciała, wymioty, osłabienie związane z postępującą niedokrwistością.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania raka żołądka jest ocena histopatologiczna materiału pobranego drogą gastrokopii. Najczęstszą postacią histopatologiczną jest gruczolakorak rozwijający się w postaci dobrze odgraniczonego polipa (Lauren typ I) lub w postaci naciekającej (Lauren typ II). Ostatnio coraz częściej rozpoznawane są inne typy nowotworów żołądka głównie mięsaki

podścieliska (GIST) oraz pierwotne chłoniaki żołądka. Gastroskopia pozwala również ocenić lokalizację i rozległość procesu a uzupełnienie badania o endosonografię daje pogląd o grubości nacieku i ewentualnym zajęciu lokalnych węzłów chłonnych. Obecnie w mniejszym stopniu dla rozpoznania raka żołądka używa się badania radiologicznego metodą podwójnego kontrastu. Dla oceny stopnia zaawansowania należy również wykonać USG/KT/ NMR jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej

Rozpoznanie różnicowe

- choroba wrzodowa,
- choroba refluksowa,
- choroby dróg żółciowych, wątroby, trzustki,
- zespół drażliwego żołądka.

Leczenie

Jak w przypadku każdego nowotworu, wybór metody/metod leczenia zależy od stopnia zaawansowania raka przełyku.

Wczesne zaawansowanie miejscowe: radykalne leczenie operacyjne.

Znaczne zaawansowanie miejscowe i/lub zajęcie lokalnych węzłów chłonnych: chemioterapia przedoperacyjna - radykalne leczenie operacyjne - chemioterapia pooperacyjna.

Rozsiew raka żołądka: paliatywne zabiegi chirurgiczne i/lub paliatywna chemioterapia.

W przypadku procesu miejscowo lub lokalnie zaawansowanego stosowanie chemioterapii przed i/lub pooperacyjnej nadal znajduje się na etapie badań klinicznych. Schematy leczenia cytostatykami, w tym chemioterapii paliatywnej, oparte są głównie na cisplatynie. Innymi lekami skutecznymi w leczeniu raka żołądka są fluorouracyl, doksorubicyna, etopozyd oraz nowe cytostatyki irinotekan i oksaliplatyna.

Coraz szerzej w przypadkach nieoperacyjnych prowadzone są badania oceniające skuteczność radioterapii i chemioradioterapii.

Obserwacja po leczeniu i rokowanie

Pacjenci po leczeniu z założeniem radykalnym powinni podlegać pilnej kontroli onkologicznej co 3 miesiące przez pierwsze dwa lata, następnie dwa razy w roku. Badania kontrolne powinny obejmować poza dokładnym wywiadem, badaniem przedmiotowym,

podstawowymi badaniami laboratoryjnymi również gastroskopię (pierwsze badanie po pół roku od zakończenia leczenia), USG jamy brzusznej oraz RTG klatki piersiowej.

W Polsce średnie pięcioletnie przeżycie chorych z rozpoznany rakiem żołądka niezależnie od stopnia zaawansowania wynosi poniżej 5 lat a średnie przeżycie chorych z procesem nieoperacyjnym 4-6 miesięcy.

RAK TRZUSTKI

Krzysztof Rożnowski

Epidemiologia

Rak trzustki jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych ze względu na skryty rozwój i późne rozpoznawanie. Rocznie notuje się ponad 3200 przypadków nowych zachorowań. Standaryzowane współczynniki zachorowalności wynoszą odpowiednio: dla mężczyzn 6,9/100 000, a dla kobiet 4,2/100 000. Szczyt zachorowalności przypada na połowę siódmej dekady życia.

Etiologia

Czynniki ryzyka:

- czynniki genetyczne - w ponad 80% przypadków stwierdzono obecność charakterystycznych dla raka trzustki mutacji dotyczących głównie genów K-ras, p16, p53, DPC4. Nowotwór ten może występować jako jeden z markerów genetycznie uwarunkowanych zespołów: rodzinnego zapalenia trzustki, ataxia-telangiectasia, dziedzicznego niepolipowatego rak jelita grubego, zespołu Peutz-Jeghersa,
- czynniki egzogenne - dieta, palenie tytoniu, ekspozycja na czynniki chemiczne np. związki N-nitrozowe,
- czynniki endogenne - nie potwierdzono wpływu przewlekłego zapalenia trzustki czy też cukrzycy na częstsze występowanie raka trzustki.

Symptomatologia

Rak trzustki przez długi czas rozwija się podstępnie i bezobjawowo. Skutkiem tego w momencie rozpoznania w ponad 80% przypadków stwierdza się stan nieresekcyjny lub/i rozsiew nowotworu. Najczęstszym objawem jest niecharakterystyczny ból nadbrzusza promieniujący ku bokom i drążący do kręgosłupa. Miejscowy postęp procesu nowotworowego może powodować zaburzenia odpływu żółci (żółtaczka, objaw Courvoisiera), czy też niedrożności przewodu pokarmowego na poziomie dwunastnicy. Ponadto, w niektórych przypadkach stwierdzić można nietolerancję glukozy lub zespół paranowotworowy Trousseau.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania raka trzustki jest ocena histopatologiczna materiału pobranego drogą endoskopii, laparotomii czy biopsji przezskórnej. Podejrzenie raka trzustki wysunięte na podstawie badań obrazowych (USG, KT, NMR) stanowi podstawę do podjęcia decyzji o laparotomii. Podczas zabiegu nie tylko uzyskuje się materiał do badania histopatologicznego, ale również na podstawie oceny śródoperacyjnej podejmuje się dalsze decyzje terapeutyczne. Ponadto należy wykonać podstawowe badania biochemiczne oceniające funkcję trzustki, ocenić poziom markera CA 19.9. Pomocnicze badania to: endoskopowa pankreatocholangiografia wsteczna oraz endoskopowa ultrasonografia. Wzrasta znaczenie oceny molekularnej - poszukiwanie mutacji genów K-ras, p16, p53 i DPC4.

Rozpoznanie różnicowe

- nowotwory łagodne,
- stany zapalne,
- mukowiscydoza.

Leczenie

Wybór metody/metod leczenia zależy od stopnia zaawansowania raka trzustki.

W przypadkach resekcyjnych gdzie możliwy jest radykalny zabieg operacyjny (R0) leczenie chirurgiczne jest jedyną formą terapii. W stanach resekcyjnych, ale przy braku pewności radykalizmu operacyjnego zabieg powinien być uzupełniony radio- lub chemioradioterapią. W przypadkach raka nieresekcyjnego można podjąć próbę neoadjuwantowej chemio-, radio- lub chemioradioterapii, a w przypadku korzystnej odpowiedzi przeprowadzić radykalny zabieg operacyjny. W rozsiałym raku trzustki zalecane są paliatywne zabiegi operacyjne (zespolenia omijające, zabiegi odbarczające), paliatywna chemioterapia (aktywne leki - gemcytabina, cisplatyna, oksaliplatyna, kapecytabina), paliatywna radioterapia, leczenie wspomagające.

Wprowadzane są również inne, nowe formy terapii- immunoterapia (bevacizumab), inhibitory przekazywania sygnałów mitogennych (erlotinib), terapia genowa.

Obserwacja po leczeniu i rokowanie

Pacjenci po leczeniu z założeniem radykalnym powinni pozostawać pod pilnym nadzorem onkologicznym - badania kontrolne co trzy miesiące, ze względu na bardzo złe rokowanie w

raku trzustki - 5 lat po radykalnym zabiegu operacyjnym przeżywa jedynie około 20% chorych. Natomiast średnie przeżycie chorych leczonych paliatywnie wynosi 6-12 miesięcy.

RAK WĄTROBY

Krzysztof Rożnowski

Epidemiologia

Rak wywodzący się z komórek wątrobowych - pierwotny rak wątroby rozpoznawany jest co roku u około 3000 Polaków. Polska należy do krajów o niskiej zachorowalności ze współczynnikami poniżej 5 (dla mężczyzn) i poniżej 3 (dla kobiet) na 100 000 osób. Szczyt zachorowalności przypada na przełom szóstej i siódmej dekady życia.

Etiologia

Rak wątrobowokomórkowy rozwija się najczęściej na podłożu marskości wątroby wywołanej przewlekłym wirusowym zapaleniem typu B lub C lub marskości poalkoholowej. Ponadto czynnikami zwiększającymi ryzyko zachorowania są: ekspozycja na aflatoksyny, androgeny, estrogeny, thorotrast oraz hemochromatoza i niedobór antytrypsyny.

Symptomatologia

Objawy raka wątrobowokomórkowego są niecharakterystyczne: ból w prawym podżebrzu, postępujące osłabienie, utrata apetytu i masy ciała, gorączka z dreszczami a w późnych stadiach żółtaczką. W badaniu przedmiotowym można u około 1/3 pacjentów stwierdzić patologiczną masę w prawym podżebrzu. U mniejszego odsetka obserwuje się powiększenie śledziony, tkliwość nadbrzusza, skórne pajęczki naczyniowe, wodobrzusze. W rzadkich przypadkach dochodzi do pęknięcia guza i objawów ostrego brzucha.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania raka wątrobowokomórkowego jest wynik badania histopatologicznego materiału pobranego w czasie zabiegu operacyjnego lub drogą biopsji przezskórnej pod kontrolą USG. Podejrzenie raka wątrobowokomórkowego wysuwamy na podstawie badań obrazowych (USG, KT, NMR) oraz podwyższonego poziomu markera AFP. Oceny stopnia zaawansowania dokonuje się na podstawie wyników badań obrazowych głównie KT spiralnego oraz badań oceniających przepływy naczyniowe w guzie i otaczającym mięszu wątroby (angioKT).

Rozpoznanie różnicowe

- nowotwory łagodne,
- przerzuty nowotworowe do wątroby,
- stany zapalne,
- kamica pęcherzyka żółciowego,
- inwazje pasożytnicze,
- marskość wątroby bez nowotworzenia.

Leczenie

Wybór metody/metod leczenia zależy od stopnia zaawansowania pierwotnego raka wątroby oraz od kumulacji niekorzystnych czynników rokowniczych ocenianych według klasyfikacji Child-Plugh lub Okudy. Jedyną metodą pozwalającą na wyleczenie pacjenta jest radykalny zabieg operacyjny, zarezerwowany jednak do niewielkiego odsetka pacjentów. Muszą być wówczas spełnione następujące kryteria: zachowanie przynajmniej jednocentymetrowego marginesu, wykonanie śródoperacyjnego USG wykluczającego obecność innych ognisk raka, konieczność pozostawienia 20-30% zdrowego mięszu wątroby. Jeszcze rzadziej pacjenci spełniają kryteria kwalifikujące do przeszczepu wątroby.

W przypadkach, gdy radykalny zabieg operacyjny jest niemożliwy stosuje się postępowanie paliatywne:

- paliatywne zabiegi operacyjne - krioterapia, hipertermia generowana prądem o wysokiej częstotliwości (RFA),
- paliatywna radioterapia,
- paliatywna chemioterapia (minimalna skuteczność klasycznych cytostatyków),
- nowe metody terapeutyczne - interferon alfa, inhibitory przekazników sygnałów mitogennych.

Obserwacja po leczeniu i rokowanie

Pacjenci po leczeniu z założeniem radykalnym powinni pozostawać pod pilnym nadzorem onkologicznym - badania kontrolne co trzy miesiące obejmujące poza dokładnym wywiadem, badaniem przedmiotowym i oceną podstawowych parametrów biochemicznych również ocenę poziomu AFP oraz badania obrazowe wątroby. Rokowanie jest niekorzystne. Sporadycznie obserwuje się pięcioletnie przeżycia u chorych leczonych z założeniem

radykałnym a średni czas przeżycia u wszystkich chorych z tym rozpoznaniem wynosi 6 miesięcy.\

RAK PEŁCHERZYKA ŻÓŁCIOWEGO I DRÓG ŻÓŁCIOWYCH ZEWNĄTRZĄTROBOWYCH

Krzysztof Rożnowski

Epidemiologia

Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych występuje trzy razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Rocznie rozpoznawanych jest ponad 2200 nowych przypadków. Zachorowalność znacząco rośnie w szóstej dekadzie życia osiągając szczyt około 70 roku życia.

Etiologia

Rak pęcherzyka żółciowego rozwija się w ponad 90% przypadków ze współistniejącą kamicy pęcherzyka żółciowego. Obserwuje się również jego rozwój w przebiegu przewlekłego zapalenia. Ponadto czynnikami ryzyka są: włókniejące zapalenie, wrodzone anomalie dróg żółciowych i trzustkowych oraz inwazje pasożytnicze np. motylicą wątrobową.

Symptomatologia

Objawy raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych są niecharakterystyczne i obejmują ból w prawym podżebrzu, postępujące osłabienie, nudności, wymioty, nietolerancję tłustych pokarmów, utratę apetytu i masy ciała a w późnych stadiach żółtaczkę. Objawy te przypominają dolegliwości i odchylenia w przebiegu kamicy pęcherzyka żółciowego, dlatego większość przypadków tego nowotworu rozpoznaje się dopiero w badaniu histopatologicznym materiału usuniętego w trakcie cholecystektomii z powodu kamicy żółciowej.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych jest wynik badania histopatologicznego materiału pobranego w czasie zabiegu operacyjnego. Rzadko wysuwa się podejrzenie tych nowotworów na podstawie prowadzonych w ramach diagnostyki kamicy żółciowej badań obrazowych: głównie USG (stwierdzenie pogrubienia ścian pęcherzyka żółciowego, twory brodawkowate). Stwierdzone w USG odchylenia poddawane są dalszej analizie w KT lub NMR. W przypadku raka dróg żółciowych

zwnątrzwątrobowych wskazane jest wykonanie endoskopowej pankreatocholangiografii wstecznej.

Rozpoznanie różnicowe

- kamica pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych,
- zapalenie pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych,
- nowotwory łagodne,
- inwazje pasożytnicze,
- rak wątrobowokomórkowy,
- marskość wątroby.

Leczenie

Rak pęcherzyka żółciowego rozpoznawany jest często dopiero śródoperacyjnie lub w badaniu histopatologicznym po cholecystektomii z powodu kamicy żółciowej. We wczesnych stadiach zaawansowania jest to jedyne i wystarczające leczenie. W przypadku zaawansowania lokalnego konieczne jest poszerzenie zakresu zabiegu operacyjnego o resekcję części miąższu wątroby i okolicznych węzłów chłonnych.

W stadium zaawansowania miejscowego raka dróg żółciowych zwnątrzwątrobowych konieczny jest radykalny zabieg operacyjny obejmujący zawsze usunięcie lokalnych węzłów chłonnych. Zastosowanie chemio i/lub radioterapii uzupełniającej znajduje się nadal w sferze badań klinicznych.

Postępowanie paliatywne obejmuje

- paliatywne zabiegi operacyjne służące przywróceniu drożności dróg żółciowych,
- paliatywną radioterapię,
- paliatywną chemioterapię (cytostatyki o miernej skuteczności to fluorouracyl, cisplatyna, kapecytabina i gemcytabina).

Obserwacja po leczeniu

Pacjenci po leczeniu z założeniem radykalnym powinni pozostawać pod pilnym nadzorem onkologicznym ze względu na bardzo niekorzystne rokowanie. Średnia przeżycia po radykalnym zabiegu operacyjnym to 16-20 miesięcy a w przypadkach nieresekcyjnych 3-6 miesięcy.

RAK JELITA GRUBEGO

Krzysztof Rożnowski

Epidemiologia

Rak jelita grubego jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u obu płci. Rocznie stwierdza się ponad 11 000 nowych zachorowań. Standaryzowane współczynniki zachorowalności wynoszą odpowiednio dla mężczyzn 22/100 000, a dla kobiet 14/100 000. Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem osiągając szczyt w ósmej dekadzie życia.

Etiologia

W 65-80% przypadków rak jelita grubego ma charakter sporadyczny.

Czynnikami ryzyka dla tego nowotworu są:

- czynniki egzogenne - dieta bogatotłuszczowa, uboga w błonnik, witaminy i wapń, palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, uporczywe zaparcia,
- czynniki endogenne - wcześniej przebyty i leczony rak jelita grubego, przewlekłe stany zapalne jelita grubego, np. choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz polipy jelita grubego (ryzyko zależne od ich wielkości, typu rozrostu i stopnia dysplazji),
- czynniki genetyczne (u ok. 20-35% chorych), w przebiegu zespołów: dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (HNPCC), gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP) lub zespołu Peutz-Jeghersa.

Symptomatologia

Objawy raka jelita grubego zależą od lokalizacji ogniska pierwotnego. W przypadku raka prawej połowy jelita grubego obserwuje się bóle brzucha, postępującą niedokrwistość, brak łaknienia, utratę masy ciała a w badaniu przedmiotowym obecny jest wyczuwalny guz. Rozwijający się rak lewej połowy jelita powoduje zaburzenia w rytmie oddawania stolca. Pacjent obserwuje obecność świeżej krwi w stolcu. W każdej lokalizacji może dojść do niedrożności, krwotoku lub perforacji przewodu pokarmowego.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania raka jelita grubego jest ocena histopatologiczna materiału pobranego drogą endoskopii lub w trakcie zabiegu operacyjnego (najczęstszą postacią jest rak gruczolowy o różnym stopniu złośliwości histologicznej). W ramach badań diagnostycznych prowadzonych dla wykrycia przyczyny dolegliwości wykonać należy badanie stolca na obecność krwi utajonej, badanie per rectum, badanie kolonoskopowe, rzadziej wykonuje się obecnie badania radiologiczne metodą podwójnego kontrastu. Celem oceny stopnia zaawansowania choroby należy wykonać badania obrazowe - USG, KT, RTG klatki piersiowej. Dla oceny rozległości procesu w obrębie odbytnicy konieczne jest USG transrektalne. Ponadto cennych informacji dostarcza oznaczenie poziomu antygenu karcinoembrionalnego (CEA).

Rozpoznanie różnicowe

- stany zapalne,
- nowotwory łagodne,
- uchyłkowatość jelita grubego,
- guzki krwawnicze,
- inwazje pasożytnicze,
- zaburzenia metaboliczne.

Leczenie

Wybór metody/metod leczenia zależy od stopnia zaawansowania raka jelita grubego oraz jego lokalizacji.

Okreźnica i esica - podstawą jest radykalny zabieg operacyjny. W przypadku stwierdzenia czynników ryzyka nawrotu choroby (zajęcie lokalnych węzłów chłonnych, młody wiek chorego, operacja ze wskazań nagłych, szerzenie perineuralne), konieczna jest chemioterapia uzupełniająca. W Polsce obowiązującym standardem jest stosowanie schematów opartych na fluorouracylu modyfikowanym leukoworyną. Na świecie leczenie to uznawane jest za suboptymalne, a standardem jest łączenie fluorouracylu z irinotekaniem lub oksaliplatyną. Dla choroby uogólnionej również pierwszym etapem leczenia powinien być zabieg operacyjny, jeżeli pozwala na to stan ogólny chorego. Wskazane jest usunięcie zmiany pierwotnej lub wykonanie zespołów omijających. W przypadkach jednoczasowo stwierdzanych przerzutów do wątroby powinno się rozważyć możliwość ich usunięcia chirurgicznego lub zastosowania

termoablacji. Choroba uogólniona jest wskazaniem do zastosowania chemioterapii paliatywnej. Zastosowanie znajdują te same leki, których używamy w leczeniu uzupełniającym. Obecnie do praktyki klinicznej wchodzi stosowanie immunoterapii - przeciwciał przeciw krążącemu czynnikowi wzrostu śródbłonek naczyń (bevacizumab). U chorych starszych, w gorszym stanie ogólnym lub z brakiem dostępu do naczyń centralnych znaczną korzyść kliniczną przynosi doustny cytostatyk kapecytabina.

Dla raka odbytnicy, w przypadkach miejscowego/regionalnego zaawansowania choroby, standardem jest napromienianie przedoperacyjne a następnie radykalny zabieg operacyjny. Chemioterapia uzupełniająca w tych przypadkach rzadko jest stosowana. Jeżeli pierwszym etapem leczenia był radykalny zabieg operacyjny, napromienianie przy obecności niekorzystnych czynników rokowniczych można przeprowadzić w skojarzeniu z uzupełniającą chemioterapią bądź po jej zakończeniu. W przypadkach rozsiewu raka odbytnicy obowiązują takie same zasady leczenia jak w przypadku wyższych odcinków jelita grubego z uwzględnieniem szerszych wskazań do paliatywnej radioterapii.

Obserwacja po leczeniu i rokowanie

Pacjenci po leczeniu z założeniem radykalnym powinni pozostawać pod pilnym nadzorem onkologicznym - badania kontrolne co trzy miesiące przez pierwsze dwa lata, ze względu ciągle złe rokowanie tego nowotworu. Niezależnie od stopnia zaawansowani klinicznego pięcioletnie przeżycia dotyczą niewiele ponad 30% chorych. W ramach badań kontrolnych, poza zebraniem wywiadu i przeprowadzeniem dokładnego badania przedmiotowego, należy oznaczyć poziom CEA, wykonać badania obrazowe USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej, a raz w roku obligatoryjne jest wykonanie kolonoskopii w celu wykluczenia wznowy miejscowej lub wykrycia drugiego pierwotnego nowotworu jelita grubego.

RAK ODBYTU

Krzysztof Rożnowski

Epidemiologia

Rak odbytu stanowi 1-2% wszystkich nowotworów jelita grubego. Jego występowanie jest nieco częstsze u kobiet. Zachorowania na raka odbytu obserwuje się w młodszym wieku w porównaniu z chorymi na raka wyższych odcinków jelita grubego. Szczególnie częsty jest on wśród młodych mężczyzn o orientacji homoseksualnej.

Etiologia

Za transformację nowotworową komórek nabłonka płaskiego odbytu w zdecydowanej części odpowiedzialna jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego, często współistniejąca z infekcją wirusem HIV.

Symptomatologia

Najczęstszymi objawami są: świąd i ból odbytu nasilający się w trakcie oddawania stolca, krwawienie, uczucie dyskomfortu z powodu obecności masy.

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania raka odbytu jest ocena histopatologiczna (najczęstszą postacią jest rak płaskonabłonkowy o różnym stopniu zróżnicowania). Badania diagnostyczne niezbędne do oceny stopnia zaawansowania to: badanie palpacyjne z uwzględnieniem węzłów chłonnych pachwinowych, badanie per rectum, rektoskopia z USG transrektalnym, KT miednicy małej.

Rozpoznanie różnicowe

- guzki krwawnicze,
- szczeliny odbytu,
- inwazje pasożytnicze,
- stany infekcyjne i zapalne np. kłykciny kończyste.

Leczenie

Wybór metody/metod leczenia zależy od stopnia zaawansowania raka odbytu.

W przypadkach niewielkiego zaawansowania miejscowego stosowane są metody operacyjne z zaoszczędzeniem zwieraczy. W stanach znacznego miejscowego szerzenia się procesu i/lub zajęcia lokalnych węzłów chłonnych alternatywą dla okaleczającego zabiegu amputacji brzuszno-kroczonej jest jednoczasowa chemioradioterapia. W stadium rozsiewu nowotworu mają zastosowanie zarówno chirurgia, chemio- jak i radioterapia w różnej sekwencji i kombinacji w zależności od sytuacji klinicznej. Cytostatykami skutecznymi w tym rozpoznaniu są fluorouracyl, mitomycyna i cisplatyna.

Obserwacja po leczeniu i rokowanie

Pacjenci po leczeniu z założeniem radykalnym powinni być poddawani badaniom kontrolnym co trzy miesiące przez pierwsze dwa lata. W ramach badań kontrolnych poza zebraniem wywiadu i przeprowadzeniem dokładnego badania przedmiotowego celowe jest okresowe badanie rektoskopowe z usg transrektalnym oraz tomografia komputerowa miednicy. W celu potwierdzenia całkowitej remisji procesu po skojarzonej chemioradioterapii prowadzonej z założeniem radykalnym konieczne jest pobranie materiału do badania histopatologicznego z pierwotnie zajętego przez nowotwór obszaru, jednak nie wcześniej niż po 3 miesiącach od zakończenia leczenia. Rokowanie u chorych leczonych z założeniem radykalnym jest stosunkowo dobre - pięć lat przeżywa około połowa pacjentów.

DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA (DKRP)

Piotr Tomczak

Epidemiologia

DKRP stanowi około 20% wszystkich raków płuca, a jego częstość w ostatnim czasie maleje.

Etiologia i czynniki ryzyka

Podstawowym czynnikiem wywołującym DKRP jest nikotynizm.

Obraz kliniczny

Choroba przebiega podobnie do NDKRP, niemniej gama objawów i ich nasilenie są z reguły większe. Często jest zespół żyły głównej górnej, który może przebiegać burzliwie i stanowi bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego. Często są także zaburzenia hormonalne pod postacią zespołów paranowotworowych. Do badań diagnostycznych jak w NDKRP należy dołączyć obustronną trepanobiopsję talerzy biodrowych oraz CT głowy i scyntyografię układu kostnego.

Patologia

Choroba jest uważana za proces pierwotnie uogólniony i zaliczana jest do nowotworów neuroendokrynych.

Klasyfikacja kliniczna

Ze względu na szybki przebieg kliniczny wyróżnia się dwie grupy kliniczne: choroba ograniczona (limited disease, LD, 30%) oraz chorobę zaawansowaną (extensive disease. ED, 70%).

Leczenie

Polega na kojarzeniu chemio i radioterapii.

Choroba ograniczona

Najlepsze wyniki można uzyskać stosując chemioradioterapię. Pacjenci z dobrymi czynnikami rokowniczymi powinni być kwalifikowani do jednoczasowego leczenia wraz z

napromienianiem profilaktycznym centralnego układu nerwowego. Takie postępowanie poprawia 5 letnie przeżycia z 16%, przy tradycyjnym leczeniu, do 25%.

Choroba zaawansowana

Podstawą leczenia jest chemioterapia oparta na cisplatynie i etopozydzie. Od lat nie obserwuje się postępu w chemioterapii DKRP.

NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA (NDKRP)

Piotr Tomczak

Epidemiologia

Rak płuca stanowi jeden z poważniejszych problemów we współczesnej onkologii. Większość, bo około 80% przypadków, stanowi NDKRP.

Etiologia i czynniki ryzyka

Podstawowym czynnikiem ryzyka NDKRP jest nałogowe palenie tytoniu. Ponad 90% chorych ma wieloletni wywiad palacza. Wypalana 1 paczka dziennie zwiększa 20 razy ryzyko choroby. Ekspozycja na azbest, wdychanie pyłu radioaktywnego i ekspozycja na radon dodatkowo to ryzyko potęgują.

Obraz kliniczny

Objawy są mało typowe. Zaliczamy do nich: zmiany w charakterze kaszlu, duszność i krwioplucie, nawracające stany zapalne płuc i oskrzeli, wysięk w jamie opłucnej, ból w klatce piersiowej, objawy zespołu Hornera, utratę wagi, osłabienie. W przebiegu NDKRP często obserwujemy objawy paranowotworowe. Dla ustalenia pełnego rozpoznania klinicznego niezbędne jest badanie przedmiotowe, rtg klatki piersiowej, CT klatki piersiowej, jamy brzusznej z miednicą i głowy oraz bronchofiberoskopii z pobraniem materiału do badania patologicznego.

Patologia

Wyróżniamy raka gruczołowego (30%-40%), raka płaskonabłonkowego (około 30%), raka wielkokomórkowego (10%-15%) oraz postacie rzadkie.

Klasyfikacja kliniczna

Stosowany jest system TNM, na bazie którego oparty jest podział na stopnie kliniczne I-IV.

Leczenie

Podstawową metodą jest chirurgia, zastosowanie mają także radioterapia i chemioterapia.

Chirurgia

Pacjenci w I i II stopniu kwalifikowani są do leczenia operacyjnego, które polega najczęściej na usunięciu całego płuca ze zmianą nowotworową. Pooperacyjna i przedoperacyjna radioterapia zmniejsza ryzyko nawrotu w obrębie klatki piersiowej (20% vs 3%), jednak bez wpływu na przeżycia całkowite. Nie udowodniono także korzystnego wpływu okołooperacyjnej chemioterapii na przebieg choroby.

Radioterapia

Jest stosowana u pacjentów nieoperacyjnych, lecz bez przerzutów odległych. RT standardowa obejmuje podanie dawki 60Gy-70Gy w czasie 6 -7 tygodni. Lepsze wyniki uzyskuje się stosując hiperfrakcjonowanie lub frakcjonowanie przyspieszone oraz RT konformalną. Dalsza poprawę można osiągnąć przez prowadzenie chemioradioterapii jednoczesnej lub sekwencyjnej.

Chemioterapia

Jest najmniej skuteczną metodą leczenia NDKRP i ma zastosowanie przede wszystkim w chorobie zaawansowanej. Stosujemy cisplatynę, karboplatynę, etoposid, gemcytabinę, paklitaksel, docetaksel, najczęściej w schematach dwulekowych. Podstawą jest z reguły cisplatyna.

RAK PIERSI

Maria Litwiniuk

Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia większości przypadków jest nieznana.

Czynniki ryzyka:

- starszy wiek,
- wczesna pierwsza miesiączka i późna menopauza,
- długotrwała hormonoterapia zastępcza,
- obciążenie rodzinne i czynniki dziedziczne (10% raków piersi jest związanych z nosicielstwem mutacji w genach BRCA1 i BRCA2),
- ekspozycja na promieniowanie jonizujące,
- łagodne choroby proliferacyjne piersi,
- przebyty wcześniej rak drugiej piersi,
- czynniki dietetyczne.

Epidemiologia

Rak piersi to najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet w Polsce. Rocznie stwierdza się ponad 12 000 nowych zachorowań.

W Polsce, w ostatnim czasie, mimo stałego wzrostu zachorowalności, nie ma wzrostu umieralności, co świadczy o poprawie wyników leczenia.

Mężczyźni również chorują na raka piersi (sto razy rzadziej).

Objawy

Najczęstszym objawem jest niebolesny guz w piersi.

Inne objawy to:

- zmiana obrysu piersi,
- wydzielina z brodawki (czasami krwista),
- objaw „skórki pomarańczowej” (objaw zaawansowanej choroby),
- wciągnięcie brodawki (późny objaw),
- owrzodzenie skóry lub brodawki,
- powiększenie węzłów chłonnych pachowych,

- cechy zapalenia czasem bez wyczuwalnego guza (rak zapalny).

W związku z upowszechnieniem się badań mammograficznych rak piersi coraz częściej rozpoznawany jest w stadium przedobjawowym (bez wyczuwalnego guza).

Rozpoznanie różnicowe:

- łagodny guz piersi
- zapalenie piersi
- łagodna dysplazja piersi

Rozpoznanie

Podstawowe badania to wywiad, badanie przedmiotowe z badaniem palpacyjnym piersi i mammografia, uzupełniona w zależności od wskazań badaniem ultrasonograficznym.

Rozpoznanie wymaga badania mikroskopowego, wykonuje się aspiracyjną biopsję cienkoigłową lub gruboigłową.

Szczegółowe rozpoznanie ustala badanie histopatologiczne. Najczęściej rozpoznawane są inwazyjne raki: przewodowy i zrazikowy. Rzadziej występujące postacie, o nieco lepszym rokowaniu, to rak śluzowy i rak rdzeniasty.

Tak zwany rak zapalny to szczególna postać kliniczna raka piersi, która charakteryzuje się zaczerwienieniem, pogrubieniem skóry i często brakiem wyczuwalnego guza. Choć ta postać raka występuje rzadko (1-3%), należy na nią zwrócić szczególną uwagę, gdyż zapalny rak piersi bywa często mylony z zapaleniem piersi.

W celu oceny zaawansowania choroby należy wykonać następujące badania:

- badanie radiologiczne klatki piersiowej,
- badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej,
- scyntyografię kośćca,
- ważne jest również badanie ginekologiczne, gdyż w przebiegu raka piersi dość często powstają przerzuty w jajnikach.

Oznaczanie markerów nowotworowych (CA 15-3, CA 27.29, CEA) nie jest zalecane w badaniach przesiewnych, rozpoznawaniu i kontroli po leczeniu. Markery znajdują zastosowanie w monitorowaniu przebiegu leczenia zaawansowanej choroby

Leczenie

Leczenie raka piersi jest leczeniem skojarzonym (leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia, hormonoterapia).

Podstawową metodą leczenia jest leczenie chirurgiczne.

Wykonywane są dwa rodzaje operacji:

- A. Operacja oszczędzająca (usunięcie guza piersi z marginesem prawidłowych tkanek + usunięcie węzłów chłonnych pachowych + radioterapia). Uwaga: operacja oszczędzająca zawsze wymaga uzupełniającej radioterapii.
- B. Mastektomia (amputacja piersi) – usunięcie piersi z powięzią mięśnia piersiowego większego i węzłami chłonnymi pachy (operacja Maddena), z mięśniem piersiowym mniejszym (operacja Pateya) lub z mięśniem piersiowym większym (operacja Halsteda).

Alternatywą limfadenektomii pachowej jest biopsja wartowniczego węzła chłonnego, czyli pierwszego węzła na drodze spływu chłonki z piersi (tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach).

Większość pacjentek, po leczeniu operacyjnym, wymaga leczenia uzupełniającego.

W zależności od stopnia zaawansowania, liczby zajętych węzłów chłonnych, stopnia złośliwości histologicznej, ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, stanu menopauzalnego, wieku pacjentki i współistniejących chorób stosuje się:

- leczenie cytostatykami,
- leczenie hormonalne,
- radioterapię.

U niektórych chorych istnieją wskazania do zastosowania wszystkich tych metod.

U pacjentek z miejscowo zaawansowaną chorobą (guz > 5 cm, znacznie powiększone pachowe węzły chłonne) w pierwszym etapie leczenia, przed leczeniem operacyjnym, stosuje się indukcyjną chemioterapię (lub rzadziej wstępne leczenie hormonalne).

Leczenie uogólnionej choroby

Leczenie hormonalne, gdy w guzie stwierdzono obecność receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych.

U kobiet w wieku pomenopauzalnym:

- tamoksyfen (lek o działaniu antyestrogenowym),
- inhibitory aromatazy (obniżają poziom estrogenów pochodzących z konwersji androgenów),
- fulvestrant (powoduje degradacja receptorów estrogenowych)

- progestageny (octan megestrolu lub medroksyprogesteron).

U kobiet w wieku przedmenopauzalnym:

- kastracja (chirurgiczna, radiacyjna) lub farmakologiczna (analogi LHRH),
- tamoksyfen (lek o działaniu antyestrogenowym).

Chemioterapia.

Immunoterapia (przeciwciało monoklonalne – trastuzumab u pacjentek, których guzy wykazują nadekspresję receptora HER2).

Rokowanie

Rokowanie zależy od zaawansowania choroby. 75% - 80% pacjentek bez przerzutów do węzłów chłonnych pachy przeżywa 5 lat, przy stwierdzeniu przerzutów w 1-3 węzłach – 50%, a w przypadku obecności przerzutów w 10 i więcej węzłach chłonnych – 10%-15% chorych.

Kontrola po leczeniu

- w pierwszych 2 latach po leczeniu badania kontrolne (wywiad + badanie przedmiotowe) co 3 miesiące, w okresie od 2 do 5 lat po leczeniu, co 6 miesięcy. Później raz w roku,
- mammografia co 12 miesięcy,
- badanie ginekologiczne co 12 miesięcy; niektórzy zalecają, by pacjentki leczone tamoksyfenem były badane co 6 miesięcy (możliwość indukowania raka trzonu macicy),
- inne badania (rtg klatki piersiowej, usg jamy brzusznej, badania laboratoryjne) – wg indywidualnych wskazań.

RAK JAJNIKA

Janina Markowska

Etiologia

Raki jajnika stanowią 60% wszystkich nowotworów jajnika. Najczęstszą postacią histologiczną jest rak surowiczy (60-80% wszystkich raków jajnika). 5-10% raków uwarunkowanych jest dziedzicznie (mutacje *BRCA1* i zespół Lynch). Mniej agresywna postać raka surowiczego z mutacjami *KRAS* i *BRAF* rozwijać się może z raka granicznego (borderline), natomiast agresywna postać tego raka ma się rozwijać *de novo*.

W około 15-30% raki jajnika mają charakter przerzutowy, z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym najczęściej w przewodzie pokarmowym a rzadziej w piersi.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika podwyższają: niepłodność (nie wynikająca z braku owulacji), długoletnia endometrioza, zwłaszcza przebiegająca z podwyższonym poziomem CA 125.

Obniżają ryzyko: długoletnie używanie tabletek antykoncepcyjnych i być może dłuższe stosowanie kwasu acetylosalicylowego.

Częstość występowania raka jajnika u dzieci i dziewcząt nie przekracza 1-2% wszystkich guzów stwierdzanych w grupie wiekowej 0-18 lat.

Epidemiologia

Częstość występowania związana jest z regionem geograficznym (najwyższa: Ameryka Północna, Izrael, Europa Północna; najniższa: Azja i Afryka), rasą (biała częściej), grupą etniczną (Żydówki Aszkenezyjskie częściej).

W Polsce zapadalność w roku 2003 – 3371 kobiet; współczynnik standaryzowany 11,5.

Objawy

Nie ma specyficznych objawów; 70-80% przypadków wykrywa się w zaawansowanych stopniach klinicznych: III i IV.

Najczęściej spotykane objawy dotyczą jamy brzusznej: dolegliwości ze strony jelit, ból, objawy urologiczne, zmęczenie. Czasem jedynym objawem jest powiększający się obwód brzucha (wodobrzusze).

Rozpoznanie

- raki jajnika często wykrywane są w kontrolnym badaniu USG (powiększenie jajnika > 8 cm, brodawkowate wyrosła do wnętrza guza, obecność przegród w guzie oraz nieregularne obszary lite wewnątrz guzów torbielowatych, obecność płynu w zatoce Douglasa, wzmożone unaczynienie w metodzie kolorowego Dopplera),
- Przydatne w rozpoznaniu - podwyższone stężenie surowiczego markera CA 125 powyżej 35 U/ml lub dla wczesnych postaci YKL powyżej 80ng/ml. W niedalekiej przyszłości nową metodą będą badania proteomiczne.

Rozpoznanie różnicowe

Ropnie jajnikowo-jajowodowe, torbiele krwotoczne, endometrioza, potworniaki, rak jajowodu, guzy nowotworowe jelit - zwłaszcza jelita grubego. Konieczne w tych przypadkach badanie przewodu pokarmowego (kolonoskopia) oraz TK. Pomocne jest oznaczanie poziomu markerów: CA 125, CEA, CA 19-9.

Leczenie

Operacyjne: cytoredukcja pierwotna, wtórna, operacje second-look.

- cytoredukcja pierwotna pozwala ustalić stopień zaawansowania raka. Cytoredukcja całkowita – bez pozostawienia widzialnych resztek raka, chociaż tradycyjnie używa się kryterium ≤ 1 cm (protokoły GOG); subtotalna – z pozostawieniem resztek ≥ 1 cm, W czasie operacji wykonuje się zawsze śródoperacyjne badanie histologiczne,
- cytoredukcja wtórna to operacja odbarczająca przeprowadzona po wcześniejszym leczeniu cytostatykami, poprzedzonym pierwotną operacją mającą na celu usunięcie jak największej masy guza,
- operacja second-look (ocena skuteczności chemioterapii) pozwalająca podjąć decyzję o zakończeniu leczenia cytostatykami lub stwierdzająca konieczność dalszej chemioterapii (w tym dootrzewnowe wlewy cytostatyków).

W przypadku raka jajnika u młodych kobiet wykonuje się zabieg oszczędzający: jednostronne wycięcie przydatków + biopsja drugiego jajnika w przypadkach, gdy guz jest jednostronny (Ia wg FIGO, cystadenocarcinoma mucinosum oraz G₁).

Chemioterapia:

Rak jajnika jest chemiowrażliwy. Standardem jest podanie 6 kursów paclitakselu w dawce 175 mg/m² w 3 godz. wlewie oraz karboplatyny w dawce 5-7,5 AUC co 21 dni wg. Calverta. Jest to chemioterapia adjuwantowa I linii.

Alternatywnym schematem leczenia jest docetaksel z karboplatyną. Wznowa raka przed upływem 6 miesięcy po uzyskaniu całkowitej remisji oceniana jest jako cisplatyno-wrażliwa. Drugi rzut leczenia nie ma standardu; obejmuje topotekan, liposomalną doksorubicynę, stosuje się również etopozyd.

Rokowanie/przebieg choroby

- rokowanie złe (ogólnie 41% 5-letnich przeżyć), zależne od stopnia zaawansowania. 5-letnie przeżycia dla stopnia I- 93%, II- 70%, III-37%, IV-25%, młodsze chore mają lepsze szansę przeżycia (15-29 lat 77% 5-letnich przeżyć) niż starsze (odpowiednio 23,5%). Najwyższe przeżycia dotyczą raka śluzowego a najniższe niskozróżnicowanego,
- cytoredukcja zależna od stanu klinicznego możliwa jest na każdym etapie choroby, leczenie cytostatykami również. Monitorowane efektów leczenia: badaniem klinicznym oraz za pomocą oznaczania stężeń surowiczego CA 125, w przebiegu raka jajnika stosuje się również napromienianie, zwłaszcza w przypadkach przerzutów do węzłów chłonnych okołoaortalnych lub węzła Virchova.

NOWOTWORY GERMINALNE JAJNIKA

Grzegorz Manyś

Etiologia

Guzy te cechuje wielka różnorodność etiopatologiczna.

- rozrodczak – jest złośliwym guzem pochodzącym z niezróżnicowanych komórek rozrodczych. Występuje u dziewcząt z prawidłowymi jajnikami. Często zdarza się u pacjentek z dysgenezją gonad, z żeńskim fenotypem i nieprawidłowym kariotypem (46XY),
- endodermal sinus tumor – zbudowany jest z elementów zarodkowych pęcherzyka żółtkowego,
- potworniaki – zbudowane są z elementów jednego, dwóch lub trzech listków zarodkowych,
- gonadoblastoma – jest rzadkim nowotworem złożonym z komórek zarodkowych oraz struktur sznurów płciowych, najczęściej spotyka się ten typ nowotworu u pacjentek z czystą dysgenezją gonad, (zespół Swyera) kariotypem 46XY.

Epidemiologia

- nowotwory germinalne stanowią 25-30% wszystkich guzów jajnika i zajmują drugie miejsce po nowotworach nabłonkowych pod względem częstości występowania,
- 70% nowotworów złośliwych z tej grupy rozpoznaje się przed 30 rokiem życia. Występują najczęściej w okresie dziecięcym i dziewczęcym,
- Wykazano, że wśród guzów germinalnych: 35% to dysgerminoma, 10% endodermal sinus tumor, 15% złośliwe potworniaki, 5% złośliwe postacie struma ovarii, 5% pierwotny rakowiak, 10% łagodne potworniaki ze złośliwą transformacją, 20% mieszane postacie guzów germinalnych.

Rozpoznanie różnicowe

- guzy zapalne jajników,
- rak jajników,
- zapalenie wyrostka robaczkowego,
- pęknięcie ciąży ektopowej,
- guzy wywodzące się z innych narządów miednicy mniejszej.

Objawy

- rozrodczak – objawy nieswoiste: wyczuwalna zmiana w jamie brzusznej, powiększenie obwodu brzucha, zaburzenia miesiączkowania a u dzieci objawy przedwczesnego dojrzewania lub wirylizacji,
- endodermal sinus tumor – objawy rozwijają się burzliwie: ból brzucha, powiększenie obwodu brzucha, czasami pęknięcie guza (różnicowanie z ostrym zapaleniem wyrostka robaczkowego). Nie stwierdza się zaburzeń hormonalnych,
- potworniaki dojrzałe - ból w obrębie jamy brzusznej, nudności, ale mogą być także zachorowania bezobjawowe. Wraz ze wzrostem guza wzrasta ryzyko skrętu i występują wówczas wszystkie objawy (ból, temperatura, objawy otrzewnowe, podwyższona temperatura ciała nudności),
- potwornik niedojrzały – objawy nieswoiste rozwijają się w ciągu kilku tygodni,
- rak zarodkowy - jest wysoce złośliwym i rzadkim guzem. W 60% ten nowotwór jest hormonalnie czynny wywołując przedwczesne pokwitanie lub hirsutyzm. (α -fetoproteina i β HCG mogą być wydzielane przez ten guz). Głównie rozpoznawany jest przed okresem pokwitania,
- rak kosmówki - jest spotykany głównie w okresie przedmiesiączkowym. Objawy rozwijają się szybko, głównie dolegliwości bólowe. Jest aktywny hormonalnie (podwyższenie poziomu α -fetoproteina i β HCG) i może powodować objawy przedwczesnego dojrzewania.

Wspólne, częste objawy:

- ból w jamie brzusznej,
- badalna zmiana w jamie brzusznej,
- objawy ostrego brzucha spowodowane skręceniem lub pęknięciem guza,
- wzdęcia brzucha,
- wodobrzusze,
- nieprawidłowe krwawienia z macicy,
- objawy przedwczesnego dojrzewania i wirylizacji.

Rozpoznanie

- wywiad kliniczny,

- badanie ginekologiczne,
- badania ultrasonograficzne zarówno przezbrzuszne jak i przezpochwowe, szczególnie zaś badania przepływu naczyniowego,
- badania obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny),
- oznaczania markerów nowotworowych (AFP, HCG, CEA, CA 125, dehydrogenaza mleczanowa).

Leczenie

- leczenie operacyjne dojrzałych potworniaków u dziewcząt i młodych kobiet powinno ograniczać się do wyluszczenia guza,
- w stadium I A rozrodczaka zalecono jednostronne wycięcie przydatków bez chemioterapii uzupełniającej, natomiast w stadium IB lub IC zalecano leczenie uzupełniające chemioterapią z możliwością następnej operacji sprawdzającej,
- leczenie oszczędzające polegające na jednostronnym wycięciu przydatków może być zastosowane w przypadku niedojrzałego potworniaka wyłącznie w stadium IA i pierwszym stopniu dojrzałości histologicznej,
- pacjentki w stadium IB, IC lub wyższym wszystkich złośliwych nowotworów germinalnych, z wyjątkiem rozrodczaka, wymagają poszerzenia zabiegu operacyjnego oraz chemioterapii uzupełniającej,
- dla pacjentek w II stadium zaawansowania, z uwzględnieniem wszystkich typów histologicznych, oszczędzające leczenie operacyjne składa się z jednostronnego wycięcia przydatków i operacji cytoredukcyjnej z uzupełniającą chemioterapią oraz powtórnej operacji sprawdzającej; w razie potrzeby usuwa się drugie przydatki,
- stadia bardziej zaawansowane wymagają wycięcia macicy z przydatkami uzupełnione chemioterapią lub też chemioterapia jako indukcyjna poprzedza leczenie chirurgiczne.

Rokowanie

- rozrodczak - w 80% przypadków nowotwór występuje w wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego Ia. W I stopniu klinicznym obserwuje się 80-90% 5-letnich wyleczeń a w stopniach bardziej zaawansowanych około 60%,
- rak zarodkowy jest nowotworem o wysokiej złośliwości a rokowanie jest złe. Zakres leczenia operacyjnego nie ma wpływu na czas przeżycia,

- guz pęcherzyka żółtkowego jest nowotworem agresywnym, o bardzo złośliwym charakterze prowadzącym do śmierci z szybką progresją z zajęciem otrzewnej, przepony i opłucnej,
- potworniak niedojrzały - stopień dojrzałości guza determinuje rokowanie,
- Rak kosmówki - przebieg kliniczny jest bardzo agresywny, a rokowanie złe.

NOWOTWORY GONADALNE JAJNIKA

Grzegorz Manyś

Etiologia

- guzy zbudowane są z nowotworowych odpowiedników komórek ziarnistych i tekalnych (elementy gonady żeńskiej), komórek Sertolego i komórek Leydiga (elementy gonady męskiej) oraz fibroblastów pochodzących z podścieliska gonady,
- komórki ziarniste i komórki Sertolego pochodzą ze sznurów płciowych, a komórki tekalne i komórki Leydiga z podścieliska gonad,
- guzy rozwijają się bądź z jednego z wymienionych typów komórek, bądź z większej ich liczby - w różnych konfiguracjach i o różnym stopniu dojrzałości.

Epidemiologia

- nowotwory gonadalne występują rzadko, stanowią 8% wszystkich guzów jajnika i zajmują trzecie miejsce po nowotworach nabłonkowych i germinalnych,
- ziarniszczaki stanowią przeważającą większość (70%) wszystkich nowotworów gonadalnych jajnika. Wyróżnia się postać młodzieńczą i dojrzałą,
- otoczkowiak występuje rzadko u dziewcząt i młodych kobiet. Włókniako-otoczkowiaki stanowią < 2 % wszystkich nowotworów jajnika u dzieci i młodych kobiet,
- szkliwejący guz jajnika występuje rzadko, spotyka się go tylko u dziewcząt i młodych kobiet,
- androblastoma stanowią 0,5% wszystkich guzów jajnika. Średni wiek pacjentek wynosi 25 lat.

Rozpoznanie różnicowe

- guzy zapalne jajników,
- rak jajników,
- zapalenie wyrostka robaczkowego,
- pęknięcie ciąży ektopowej,
- guzy wywodzące się z innych narządów miednicy mniejszej.

Objawy

- cechą wspólną nowotworów gonadalnych jest synteza i sekrecja hormonów płciowych,
- ziarniszczyk - u dziewcząt wydziela estradiol i może wywoływać objawy przedwczesnego pokwitania, u nastolatek nieregularne miesiączki, na ogół bardzo obfite. Postać dojrziała rozwija się w każdym wieku i może być przyczyną patologicznych rozrostów endometrium a nawet raka,
- otoczkowiaki są jednostronne w 97% przypadków. Otoczkowiak często syntetyzuje estrogeny i może prowadzić do patologicznych rozrostów endometrium a nawet, w 15%, raków endometrium,
- szklwiejący guz jajnika często wykazuje czynność hormonalną wydzielając estradiol i dlatego może dawać objawy przedwczesnego dojrzewania u dzieci,
- androblastoma - często towarzyszą tym guzom objawy hyperandrogenizmu (w 1/3 przypadków) dające objawy wirylizacji. Niekiedy stwierdza się objawy hyperestrogenizmu. Połowa przypadków przebiega bez objawów czynności hormonalnej.

Rozpoznanie

- wywiad kliniczny,
- badanie ginekologiczne,
- badania ultrasonograficzne zarówno przezbrzuszne jak i przezpochwowe, szczególnie zaś badania przepływu naczyniowego,
- badania obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny),
- oznaczenie poziomu estrogenów i androgenów w surowicy krwi,
- badanie histopatologiczne.

Leczenie

- ziarniszczyk – całkowite wycięcie macicy z przydatkami i siecią większą. U młodych kobiet przy małym jednostronnym guzie i zachowanej torebce można wykonać jednostronne wycięcie przydatków. W przypadkach bardziej zaawansowanych klinicznie stosuje się dodatkowo radioterapię i chemioterapię,
- otoczkowiak – usunięcie guza i przeprowadzenie diagnostyki błony śluzowej macicy,
- szklwiejący guz jajnika - usunięcie guza,

- androblastoma - całkowite wycięcie macicy z przydatkami. U młodych kobiet przy małym jednostronnym guzie można wykonać jednostronne wycięcie przydatków. W przypadkach bardziej zaawansowanych klinicznie stosuje się dodatkowo radioterapię i chemioterapię.

Rokowanie

- ziarniszczyk – rokowanie jest dobre, jednak zwraca się uwagę na możliwość późnych nawrotów u pacjentek leczonych z powodu tego nowotworu nawet po 25 latach od rozpoznania,
- otoczkowiak – rokowanie jest dobre,
- szklawicowaty guz jajnika - rokowanie jest dobre,
- androblastoma - prognoza zależy od stopnia zaawansowania i zróżnicowania nowotworu. W większości przypadków jest guzem o niskiej złośliwości.

RAK JAJOWODU

Grzegorz Manyś

Etiologia

- etiologia raka jajowodu jest nieznana, a rzadkość występowania tego nowotworu dodatkowo utrudnia wyodrębnienie czynników ryzyka,
- niepłodność pierwotna jest najczęstszą patologią poprzedzającą wystąpienie raka jajowodu około 70% przypadków,
- za jeden z istotniejszych czynników ryzyka uważa się mutację w genach BRCA1 i BRCA2.

Epidemiologia

Rak jajowodu występuje bardzo rzadko; stanowi 0,18%-1,6% wszystkich nowotworów narządu płciowego kobiety.

Objawy

- nie daje charakterystycznych objawów klinicznych. Często przebiega bez lub skąpoobjawowo i rozpoznawany jest przypadkowo lub w znacznym zaawansowaniu klinicznym,
- najczęściej występują: wodniste upławy, których nasilenie przejściowo może być duże, oraz krwawienie z narządu płciowego,
- u 45%-56% pacjentek występuje ból zlokalizowany w podbrzuszu,
- w zaawansowanych postaciach raka jajnika zazwyczaj występuje wodobrzusze,
- do rzadziej występujących objawów należą: uczucie ucisku w dole brzucha, wzdęcia, zaburzenia jelitowe oraz bóle okolicy krzyżowej.

Rozpoznanie

- najczęściej rozpoznanie ustalone jest śród lub pooperacyjnie, bądź przypadkowo przy okazji innych zabiegów na narządach miednicy mniejszej,
- przedoperacyjna diagnoza nowotworu jajowodu jest trudna,
- badanie cytologiczne szyjki macicy u przeszło połowy pacjentek wykazuje obecność komórek nowotworowych, prawdopodobieństwo ich występowania jest wyższe u kobiet z upławami,

- badania ultrasonograficzne zarówno przezbrzuszne, jak i przezpochwowe, szczególnie badania przepływu naczyniowego,
- zarówno w czasie zabiegów laparoskopowych, jak i histeroskopowych pobranie materiału tkankowego umożliwia rozpoznanie raka jajowodu,
- poziom markera CA 125 we krwi ma praktyczne zastosowanie ułatwiające diagnozę oraz pomocne jest w monitorowaniu skuteczności terapii.

Rozpoznanie różnicowe

Powinno uwzględnić:

- raka jajnika,
- zapalenie przydatków,
- zapalenie wyrostka robaczkowego,
- skręt guza przydatków,
- pomocne jest oznaczanie CA 125 (różnicuje zapalenie z rakiem).

Leczenie

- pierwotnym leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne (rozmaży cytologiczne z otrzewnej, miednicy mniejszej, obszarów zagięć okrężnicy oraz okolicy podprzeponowej, usunięcie macicy z przydatkami i siecią większą, selektywne wycięcie węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych),
- wszystkie zmiany zlokalizowane poza narządami usuniętymi powinny być również usunięte, o ile warunki techniczne na to pozwalają,
- w przypadku braku możliwości operacji radykalnych wykonuje się zabiegi cytoredukcyjne,
- uzupełniająco, pooperacyjnie stosowana jest chemioterapia (proces zaawansowany),
- u chorych z niezaawansowanym rakiem alternatywną metodą do chemioterapii może być teleradioterapia.

Rokowanie/przebieg kliniczny

- wyniki leczenia raka jajowodu są zbliżone do wyników w raku jajnika,
- pięcioletnie przeżycia bezobjawowe w całej grupie chorych na raka jajowodu wynoszą około 50 %, w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wg FIGO: w I⁰ - 75 %, II⁰ - 50 %, III⁰ - 10 %, w IV⁰ – sporadycznie.

RAK TRZONU MACICY

Janina Markowska

Etiologia

Głównym czynnikiem ryzyka jest hiperestrogenizm spowodowany czynnikami zarówno zewnątrz- jak i wewnątrzpochodnymi: długotrwałym lub nieprawidłowym stosowaniem wysokich dawek estrogenów w okresie okołomenopauzalnym, wysoka kumulacyjna dawka tamoksyfenu lub obecność guza wydzielającego estrogeny (ziarniszczyk). Inne czynniki ryzyka to: otyłość, cukrzyca, nadciśnienie, choroby pęcherzyka żółciowego i tarczycy, niepłodność w przeszłości, późny wiek naturalnej menopauzy, wczesny wiek *menarche*, zespół policystycznych jajników (PCOS), nieregularność cykli miesięczkowych. Istnieje również genetyczna podatność na rozwój raka endometrium związana z rodzinnym występowaniem zespołu Lynch (hereditary nonpolyposis colon cancer, HNPCC).

Wyróżnia się dwa warianty patogenetyczne: Typ I (stanowiący 60-70% wszystkich raków endometrium) z czynnikami ryzyka opisanymi powyżej oraz Typ II (30-40% wszystkich raków endometrium) niezwiązany z nie zrównoważoną estrogenizacją (typ wysoce agresywny).

Czynnikami obniżającymi ryzyko występowania raka są: palenie papierosów i długotrwałe stosowanie złożonych tabletek antykoncepcyjnych.

Epidemiologia

- zajmuje 3 miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet po raku piersi i płuca, a 13 miejsce wśród zgonów,
- najczęściej chorują kobiety w wieku 60-74,
- Typ I raka (zwykle endometrioidalny) ma przebieg łagodniejszy, typ II raka (surowiczy lub jasnokomórkowy) cechuje się znaczną agresją,
- rozwija się częściej wśród kobiet pochodzących z krajów „rozwinętych” (Północna Ameryka i Północna Europa), o wysokim statusie społeczno-ekonomicznym.

Objawy

Nieprawidłowe krwawienie z macicy u kobiet młodszych, krwawienie u kobiet po okresie menopauzy, upławy surowicze niekiedy krwisto ropne, o nieprzyjemnym zapachu. Rzadko zgłaszany jest ból w podbrzuszu – występuje w stadiach zaawansowanego raka (ucisk lub naciekanie narządów sąsiednich).

Rozpoznanie

Oparte na ocenie histologicznej endometrium pobranego drogą łyżeczkowania frakcjonowanego macicy, dokładniej biopsji endometrium w czasie histeroskopii lub giętkimi sondami (Pipelle, Pipette, sonda Vabry). U pacjentek bezobjawowych biopsję endometrium wykonuje się po stwierdzeniu jego nieprawidłowej struktury w dopochwowym badaniu ultrasonograficznym (grubość po menopauzie > 8 mm, przed menopauzą > 16 mm).

Rozpoznanie różnicowe

- z rakiem gruczołowym szyjki macicy, zwłaszcza endometrioidalnym (w 90% obecne są wówczas w genomie komórek sekwencje kwasów nukleinowych HPV),
- z rakiem szyjki macicy różnicującym się w kierunku struktur gruczołowych i płaskonabłonkowych (adenosquamous carcinoma),
- z dwoma niezależnymi rakami szyjki macicy (collision carcinoma): płaskonabłonkowym i gruczołowym.

Leczenie

- w przypadkach zmian rozrostowych endometrium z atypią:
 - w wieku rozrodczym gestageny w dużych dawkach, jeśli w badaniu kontrolnym po 3-6 miesiącach zmiany nie cofają się – wycięcie macicy (po wyrażeniu zgody przez pacjentkę), a także rozważenie elektresekcji endometrium po przygotowaniu analogami GnRh (**LHRH?**),
 - w wieku okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym wycięcie macicy. Jeśli istnieją przeciwwskazania internistyczne – duże dawki gestagenów,
- w przypadku wczesnych postaci raka endometrium:
 - standardowo, wycięcie macicy z przydatkami ze śródoperacyjną oceną głębokości naciekania mięśniówki. Jeśli procesem nowotworowym objęte jest > 50% grubości – limfadenektomia miednicza i okołoaortalna (odstąpić można w przypadku postaci histopatologicznej adenocarcinoma endometrioides G₁ lub G₂), a następnie leczenie energią promienistą,
- w postaciach zaawansowanych terapia skojarzona – wycięcie macicy z przydatkami oraz usunięcie wszystkich zmian nowotworowych w jamie brzusznej. Chore z surowiczą postacią raka ze względu na agresywny jego przebieg powinny podlegać

takiej operacji jak w raku jajnika. Następnie leczenie energią promienistą (brachy i teleterapia),

- W przypadkach nawrotu - terapia gestagenami, jeśli stwierdzono ekspresję receptorów dla progesteronu w pierwotnym materiale operacyjnym,
- W leczeniu paliatywnym stosuje się progestageny.

Rokowanie/przebieg choroby

Zależy od czynników prognostycznych: stopnia zaawansowania, typu histologicznego, stopnia złośliwości histologicznej, stanu receptorowego. Ogólnie dobre.

Odsetki 5-letniego przeżycia - przy dobrych czynnikach prognostycznych prawie 100%.

Powikłania leczenia mogą być związane z przebytą operacją, napromienianiem i leczeniem hormonalnym: urologiczne, zakrzepowe, niedrożności jelit (rzadko).

MIĘSAKI MACICY

Grzegorz Manyś

Etiologia

Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na mięsaka macicy należą:

- uprzednio przebyte napromienianie obszaru miednicy mniejszej,
- długotrwała stymulacja estrogenowa,
- nadwaga,
- nierództwo,
- stosowanie tamoksyfenu.

Ryzyko transformacji nowotworowej mięśniaków macicy jest niewielkie i wynosi 0,1-0,7%.

Epidemiologia

- Mięsaaki macicy stanowią od 2% do 5% wszystkich nowotworów złośliwych macicy
- Wskaźnik zachorowalności waha się od 0,5 do 2/100.000 kobiet.
- Najczęstszymi mięsakami macicy są: leiomyosarcomas - stanowią 50-70% oraz endometrial stroma sarcomas; mieszany mięsak müllerowski (mięsakorak), jest rzadką postacią nowotworu.

Objawy

- nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych jest najczęstszym objawem obserwowanym u 70-90% chorych,
- powiększenie macicy stwierdza się u 20-30% chorych,
- szybko powiększająca się macica, zwłaszcza u kobiet po menopauzie powinna być podejrzewana o obecność mięsaka,
- bóle w podbrzuszu obserwowane są w przypadku znacznego powiększenia macicy lub zaawansowanego miejscowo nowotworu.

Rozpoznanie

- wywiad kliniczny,
- badania ginekologiczne,
- w badaniu ultrasonograficznym stwierdzenie obecności dużych nietypowych guzów o mieszanej echogeniczności,

- ostateczne rozpoznanie ustala histopatolog.

Rozpoznanie różnicowe

- mięśniaki macicy. Pomocnicza jest ocena przy pomocy sonoangiografii dopplerowskiej.

Leczenie

- postępowaniem z wyboru u chorych na mięśniaki macicy jest leczenie chirurgiczne polegające na całkowitym wycięciu macicy wraz z przydatkami, metodą brzuszną,
- postępowanie z regionalnymi węzłami chłonnymi jest kontrowersyjne. Minimum postępowania to palpacyjna ocena węzłów chłonnych, z usunięciem i weryfikacją mikroskopową powiększonych, podejrzanych węzłów chłonnych; część operatorów sugeruje biopsję pojedynczego węzła chłonnego lub selektywne wycięcie węzłów chłonnych klinicznie niepodejrzanych,
- w nielicznych przypadkach, chorych nieoperacyjnych z przyczyn ogólnomedycznych, podejmuje się próby pierwotnego leczenia napromienianiem,
- rola chemioterapii w leczeniu chorych na mięśniaki macicy jest przedmiotem wielu kontrowersji. Brak doniesień o możliwości wyleczenia wyłącznie leczeniem systemowym. W chemioterapii paliatywnej najaktywniejszym lekiem wydaje się być ifosfamid,
- chore na mięśniaki podścieliska endometrium mają zazwyczaj wysokie miano receptorów estrogenowych i progesteronowych, stąd dość dobrze reagują na gestageny; uzyskuje się nawet do 50% stabilizacji lub regresji, przy wznowie lub rozsiewie.

Rokowanie/przebieg choroby

- przebieg kliniczny i drogi szerzenia się mięśniaków zależy od typu histologicznego,
- mięśniaki charakteryzują się agresywnym przebiegiem klinicznym z wczesnym szerzeniem się drogą naczyń krwionośnych i chłonnych,
- mają duży potencjał tworzenia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych nawet we wczesnych przypadkach, zwłaszcza mięsakoraka,

- wysoki odsetek zmian poza macicą stwierdza się podczas pierwotnego leczenia operacyjnego - przerzuty do jajników, a także subkliniczny rozsiew wewnątrztrzewnowy,
- przerzuty odległe najczęściej do płuc i wątroby,
- odległe wyniki leczenia mięsaków macicy potwierdzają tezę o bardzo złym rokowaniu w tej grupie nowotworów,

pośród chorych na mięsaki macicy około 50% w I° zaawansowania i blisko 90% chorych w II° – IV° zaawansowania będzie miała wznowę procesu nowotworowego po leczeniu pierwotnym.

RAK SZYJKI MACICY

Radosław Mądry

Epidemiologia

Współczynnik zachorowalności (standaryzowany) na raka szyjki macicy w Polsce wynosił 12,4 na 100 000 kobiet (2003) a współczynnik umieralności z powodu raka szyjki wynosił 6,0 na 100 000 kobiet.

W 2003 roku w liczbach bezwzględnych zachorowalność na raka szyjki macicy wynosiła 3439 kobiet, a umieralność 1825.

Krzywa zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce w 2003 r. wzrasta od około 30 roku życia aż do przedziału 45-59 lat, w którym osiąga najwyższy poziom. Powyżej 60 lat krzywa zachorowalności stopniowo się obniża. Krzywa umieralności z powodu raka szyjki macicy wskazuje na stopniowy wzrost umieralności wraz z wiekiem i osiąga szczyt w grupie wiekowej 80-84 lat.

- szczyt występowania ok. 47 r, życia,
- częściej występuje u kobiet żyjących w złych warunkach socjoekonomicznych.

Etiologia i czynniki ryzyka:

- infekcja wirusem HPV (głównie typ 16 i 18 – odpowiedzialne za 80% nowotworów),

Czynniki sprzyjające infekcji:

- wczesne podejmowanie aktywności seksualnej,
- liczni partnerzy,
- przebyte zakażenia chorobami przenoszonymi drogą płciową,
- palenia papierosów,
- doustna antykoncepcja,
- zaburzenia odporności,
 - infekcja HIV,
 - AIDS,
 - Immunosupresja.

Objawy

- **we wczesnych stopniach zaawansowania – brak,**
- **w zaawansowanych przypadkach:**

- krwawienia międzymiesiączkowe,
- krwawienia kontaktowe,
- masywne upławy,
- cuchnące upławy,
- niewydolność nerek (pozanerkowa),
- bóle okolicy krzyżowej oraz dolegliwości bólowe o cechach rwy kulszowej.

Skryning

Rak szyjki macicy jest przykładem skutecznego skryningu w onkologii. Jego wprowadzenie zredukowało umieralność związaną z tym nowotworem.

Obecne rekomendacje zakładają:

Rozpoczęcie wykonywania badania około 2 – 3 lat po rozpoczęciu współżycia płciowego (nie później niż w wieku 21 lat) wykonywania oznaczeń co roku w przypadku cytologii klasycznej lub co dwa lata w przypadku cytologii płynnej. Po 30 roku życia, jeżeli uzyskano co najmniej 3 prawidłowe wyniki cytologiczne, badania mogą być wykonywane rzadziej – co 2 – 3 lata. Po 70 roku życia, lub usunięciu macicy z powodów nie onkologicznych można zaprzestać skryningu.

Kryteria rozpoznawania:

Podejrzenie raka szyjki macicy nasuwa stwierdzenie nieprawidłowości w badaniu cytologicznym lub ginekologicznym.

W przypadku zmian w badaniu cytologicznym kolejnym etapem jest kolposkopia.

W przypadku stwierdzenia zmiany w badaniu ginekologicznym wykonuje się biopsję szyjki macicy wraz z pobraniem materiału z kanału szyjki.

Podstawą rozpoznania raka szyjki macicy jest wynik badania histopatologicznego

Histopatologia

- rak płaskonabłonkowy 80%,
- rak gruczołowy ok. 20% (częstość występowania wzrasta w ostatnich latach),
- inne postacie poniżej 1%.

Staging

Powszechnie stosuje się system FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics).

Stopień I	Rak ograniczony ściśle do szyjki macicy (nie dotyczy przejścia na trzon macicy)	
I A	rak przedkliniczny, inwazyjny rozpoznawany tylko mikroskopowo, szyjki macicy, wszystkie zmiany nowotworowe rozpoznawane makroskopowo nawet z powierzchownym naciekaniem podścieliska powinny być kwalifikowane do stopnia I b	
	I A 1	Inwazja podścieliska o głębokości równej lub mniejszej niż 3mm i średnicy powierzchni nacieku do 7mm
	I A 2	Inwazja podścieliska przekracza głębokość 3mm i dochodzi maksymalnie do 5mm (mierzone od błony podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego lub gruczołowego), naciekanie horyzontalne nie przekracza 7mm. Objęcie naciekiem nowotworowym naczyń krwionośnych lub limfatycznych nie zmienia klasyfikacji
I B	Zmiana kliniczna, nacieki ograniczone do szyjki macicy lub zmiana przedkliniczna, której głębokość naciekania lub średnica powierzchni przekracza wymiary określone dla stopnia IA	
	IB1	Średnica nacieku do 4 cm
	IB2	Średnica nacieku przekracza 4 cm
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy, nie dochodzi do ścian miednicy mniejszej i nie dochodzi do 1/3 dolnej części pochwy	
	IIA	Rak nacieka pochwę bez zajęcia przymacicz
	IIB	Rak nacieka przymacicza, granica guza nie dochodzi do ścian miednicy mniejszej
III	Nacieki nowotworowe zajmują 1/3 dolną część pochwy lub przymacicza, dochodząc do ścian miednicy mniejszej. Do stopnia III zaliczamy wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki z wykluczeniem innej niż nowotworowa przyczyna ich powstania	
	IIIA	Nacieki nowotworowe zajmują 1/3 dolną część pochwy, guz w

		przymaciczach nie dochodzi do ścian miednicy mniejszej
	IIIB	Naciek nowotworowy w przymaciczach dochodzi do ścian miednicy mniejszej (wszystkie przypadki wodonercza i nieczynnej nerki powstałe w efekcie procesu nowotworowego)
IV		Rak przekracza granice miednicy mniejszej lub naciek nowotworowy zajmuje śluzówkę pęcherza moczowego, odbytnicy (rozpoznanie wymaga potwierdzenia badaniem histopatologicznym)
	IVA	Naciek nowotworowy śluzówki pęcherza moczowego lub odbytnicy
	IVB	Przerzuty odległe rak przechodzi poza obręb miednicy mniejszej

Określenie stopnia zaawansowania

Ocena zaawansowania opiera się w - stopniu I – na wyniku badania histopatologicznego oraz wielkości guza. W wyższych stopniach zaawansowania polega na ocenie rozprzestrzenienia się choroby i występowania przerzutów.

Na rutynową procedurę pozwalającą oceniać zaawansowanie choroby składa się:

- badanie ginekologiczne z kolposkopia,
- badanie per rectum,
- urografia,
- rtg klatki piersiowej,
- w zaawansowanych stopniach – cystoskopia, oraz badanie kontrastowe jelita grubego,
- wyniki tomografii komputerowej (KT) oraz rezonansu magnetycznego (MRI) obecnie nie są elementem określania stopnia zaawansowania wg FIGO. Pozwalają jednak dokładniej określić zaawansowanie nowotworu - KT - stan węzłów chłonnych, MRI – zaawansowanie nowotworu w miednicy.

Leczenie

Leczenie uzależnione jest głównie od:

- stopnia zaawansowania nowotworu,
- chęci zachowania płodności (w stopniu I),
- czynników prognostycznych.

Leczenie operacyjne

IA1:

- proste wycięcie macicy,
- konizacja chirurgiczna (przy chęci zachowania płodności).

IA2, IB1, IIA (z guzem mniejszym niż 4 cm)

- radykalna hysterectomia – usunięcie macicy z przymaciczami oraz mankietem pochwy, usunięcie węzłów chłonnych miednicy małej ± węzły okołoaortalne.
- radykalna trachelectomia z przymaciczami oraz mankietem pochwy, usunięcie węzłów chłonnych miednicy małej ± węzły okołoaortalne (przy chęci zachowania płodności).

Stopnie IB2

- radykalna hysterectomia – usunięcie macicy z przymaciczami oraz mankietem pochwy, usunięcie węzłów chłonnych miednicy małej ± węzły okołoaortalne z następową radioterapią.

Wskazaniem do uzupełniającej radioterapii są:

- stwierdzenie nacieku w linii cięcia, w przymaciczach, przerzutów do węzłów chłonnych oraz innych niekorzystnych czynników prognostycznych np. nacieku przestrzeni wokół naczyń chłonnych.

Radioterapia

Może być stosowana jako leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym.

Brachyterapia dopochwowa stosowana jest jako metoda uzupełniająca pierwotne leczenie operacyjne. Dawki całkowite w technice LDR mierzone w odległości 0,5 cm od powierzchni aplikatora (rzadziej na powierzchni śluzówki szczytu pochwy) wahają się od 20 do 60 Gy i są podawane w 1 do 2 frakcji. W technice HDR dawki w odległości 0,5 cm od powierzchni aplikatora wynoszą od 6-8 Gy a liczba frakcji 3 do 4 co 7 dni.

Uzupełniająca radioterapia sterylizuje mikroogniska raka w nieusuniętych węzłach chłonnych, tkankach przymacicz lub w marginesie operacyjnym pochwy, co zmniejsza częstość wznów lokoregionalnych, lecz nie wpływa na odległe przeżycia.

Radioterapia jest także stosowana jako samodzielna metoda leczenia.

Od 1999 roku zalecana jest w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna w trakcie teleterapii)

i składa się z:

Brachyterapii: najczęściej cezem 137 – obecnie głównie w technice afterloading; Aktualnie stosuje się systemy, w których używa się wielu źródeł o niskiej lub (znacznie rzadziej) średniej aktywności (LDR/MDR) lub pojedyncze źródła o wysokiej aktywności (HDR). Leczenie trwa kilka do kilkunastu godzin w technice LDR i bywa powtarzane dwu lub trzykrotnie. W technice HDR leczenie trwa kilka do kilkunastu minut i musi być powtarzane w wielu frakcjach. W tej technice stosuje się pojedyncze źródło irydu-192, które można przemieszczać wewnątrz przewodnic (źródło kroczące) co pewien odcinek na określony, zaplanowany czas.

W zależności od aktywności źródła promieniowania (wyrażonej w milicurie) używa się następującej terminologii: brachyterapia LDR (low dose rate, niska moc dawki), gdzie aktywność źródła mieści się w granicach 1-2 mCi (stosowane pierwiastki lub ich izotopy to dawniej rad-226 a obecnie cez-137); MDR (moderate dose rate, średnia moc dawki nieco wyższa niż w LDR; obecnie bardzo rzadko stosowana); HDR (high dose rate, wysoka moc dawki) o aktywności źródła promieniowania około 10 Ci (głównie iryd 192, rzadko kobalt 60) i od kilku lat brachyterapia PDR (pulse dose rate, „pulsująca” moc dawki) o aktywności źródła 1 Ci (iryd 192).

Moce dawek w punktach referencyjnych (najczęściej to punkty A) wynoszą przeciętnie dla LDR w granicach 50 – 200 cGy/h (napromienianie ciągłe, kilkadziesiąt godzin), dla MDR powyżej 200 cGy/h (również napromienianie ciągłe); dla HDR powyżej 1200 cGy (12 Gy) na godzinę (czas pojedynczej aplikacji w minutach) oraz dla PDR – 50 do 100 cGy/h („puls” źródła o dużej aktywności 1 Ci trwa kilka do kilkunastu minut i powtarzany jest co godzinę a całkowity czas leczenia wynosi kilkanaście godzin).

Teleterapii: - Najczęściej stosowaną techniką teleradioterapii jest układ czterech wiązek skrzyżowanych (dwa pola przeciwległe: przednie i tylne oraz dwa pola boczne) Jest to technika 4-polowa tzw. „box”. Rzadziej stosuje się napromienianie terenu miednicy dwoma przeciwległymi wiązkami: z przodu i z tyłu.

Dawki na teren miednicy wynoszą w granicach 40 – 50 Gy w 20 do 25 frakcjach w czasie 4 – 5 tygodni leczenia. W przypadkach stwierdzenia przerzutów w węzłach chłonnych okołoaortalnych napromienia się ten obszar do dawki 40 – 45 Gy w 20 lub więcej frakcjach przy zastosowaniu technik dwu- czy trójpolowych lub rotacyjnych podobnie jak przy samodzielnej radioterapii raka szyjki macicy.

Część centralna obszaru napromienianego jest niekiedy osłaniana przesłonami, które redukują dawkę do 20 Gy (z uwagi na wysoką dawkę z brachyterapii). Napromienianie przeprowadza się codziennie przez 5 dni w każdym tygodniu leczenia. W celu zmniejszenia późnych odczynów popromiennych (głównie skóry i tkanki podskórnej), zwłaszcza przy leczeniu promieniami gamma kobaltu-60 napromienia się wszystkie 4 pola codziennie.

Radiochemioterapia

W 1999 r. w USA opublikowano wyniki 5 randomizowanych badań III fazy dotyczących skojarzenia radioterapii i chemioterapii opartej na cisplatynie w grupie 1912 chorych na raka szyjki macicy w stopniach IB-IVA. Wykazały one spadek ryzyka zgonu od 30 do 50%, oraz poprawę 3 letnich przeżyć o 10 do 18%.

Wyniki leczenia

Wyniki leczenia chirurgicznego skojarzonego z radioterapią wg Annual Report z 1998 r. (> 2100 kobiet).

Stopień zaawansowania	5-letnie przeżycia w %
IB	80,1
IIA	68,2
IIB	53,7
IIIA	15,7
IIIB	19,9
IVA	-
Razem	54,1

Nadzór po leczeniu

Badania kontrolne chorych po leczeniu powinny opierać się na tych samych ogólnych zasadach jak w innych lokalizacjach nowotworów ginekologicznych. Podstawowym badaniem jest ocena kliniczna poprzez badanie ginekologiczne wraz z badaniem przez odbytnicę i we wzniękach, palpacyjna ocena węzłów chłonnych pachwinowych i nadobojczykowych (węzeł Virchowa) oraz badanie jamy brzusznej (ocena wątroby, ewentualne patologiczne opory, pojawienie się wodobrzusza, czy wzrost obwodu brzucha). Kolejnym elementem badania kontrolnego jest badanie cytologiczne z pobraniem materiału ze szczytu pochwy u kobiet po operacji i typowe badanie cytologiczne u kobiet po leczeniu napromienianiem. Bardzo ważna jest analiza dolegliwości zgłaszanych przez pacjentki.

Okresowy krwimocz lub krew w stolcu po radioterapii najczęściej związane są z ze zmianami popromiennymi a nie z przerzutami do tych narządów. Częste są zaburzenia perystaltyki i mikcji związane z przebytem leczeniem. Zwłóknienia w przymaciczach po radioterapii lub leczeniu chirurgicznym, a zwłaszcza po zastosowaniu obu tych metod mogą imitować naciek nowotworowy i powodować obturację moczowodu(ów) ze wszystkimi następstwami. Nie sposób wyczerpać wszystkich możliwości wystąpienia powikłań nakładających się na objawy wynikające ze wznowy czy przerzutów, dlatego badania kontrolne powinny być prowadzone w ośrodkach onkologicznych dysponujących zarówno kadrą doświadczonych lekarzy jak i możliwością wykonania specjalistycznych badań. Pierwsze badanie kontrolne po zakończeniu typowego leczenia następuje po 4 – 6 tygodniach. Następne, co 3 miesiące do 3 lat po leczeniu. Kolejne badania co 6 miesięcy do 5-ciu lat po leczeniu, a następnie co jeden rok. Przy braku jakichkolwiek dolegliwości należy co rok wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej (ze szczególnym uwzględnieniem terenu miednicy). Szczególnym problemem jest zarośnięcie i niedrożność kanału szyjki. Może to prowadzić do gromadzenia się płynu wysiękowego w jamie macicy i znacznego jej powiększenia z towarzyszeniem objawów klinicznych wynikających z tego stanu. Konieczna jest wówczas próba udrożnienia jamy macicy poprzez „hegarowanie” z pobraniem materiału do badania mikroskopowego. Jeżeli jest to technicznie niemożliwe należy rozważyć wykonanie punkcji cienkoigłowej (BAC) macicy lub nawet otwarcie jamy brzusznej

RAK SROMU

Radosław Mądry

Epidemiologia

Rak sromu należy do schorzeń występujących stosunkowo rzadko.

Współczynnik zachorowalności na tę chorobę oscyluje pomiędzy 0,1 a 2,6 przypadków na 100 000 kobiet w skali roku i jest ściśle uzależniony od regionu geograficznego świata.

W Polsce liczba nowych zachorowań w skali roku wynosi średnio około 400, utrzymując się na niemal stałym poziomie w przeciągu ostatnich kilku lat: 1999 r. – 378, 2000 r. – 406, 2001 r. – 420, 2002 r. – 407, 2003 r. – 408 przypadków.

Liczba zgonów z powodu raka sromu, wynosząca średnio około 200 rocznie, również wykazuje stałą tendencję na przestrzeni analizowanego okresu: 1999 r. – 212, 2000 r. – 195, 2001 r. – 207, 2002 r. – 203, 2003 r. – 213 przypadków.

Odsetek pięcioletnich przeżyć jest w Polsce niski i wynosi we wszystkich stopniach klinicznego zaawansowania nowotworu wg FIGO około 35%.

Etiologia

Czynniki ryzyka:

- **wiek** - największa liczba zachorowań na raka sromu zawiera się w przedziale wiekowym 60 – 70 lat. Jednak obecnie stwierdza się wzrost zachorowań na raka sromu u kobiet młodych tj. poniżej 40 roku życia - w tej grupie pacjentek dodatkowymi czynnikami ryzyka są: młody wiek rozpoczęcia współżycia płciowego, wielu partnerów seksualnych, niski poziom społeczno-kulturalny, przebyte choroby infekcyjne okolicy genitalnej oraz palenie papierosów.

Szczyt zachorowalności w zestawieniach polskich przypada pomiędzy 70 a 80 rokiem życia,

- **choroby infekcyjne** - zakażenia te, przenoszone zazwyczaj drogą płciową, doprowadzają stopniowo do zaburzeń troficzných tkanek sromu:
 - wirus opryszczki (HSV – *herpes simplex virus*) typu 2,
 - wirus brodawczaka ludzkiego (HPV – *human papilloma virus*) typu 16 i 18,
 - pozostałe czynniki infekcyjne:
 - przebyta kiła,

- ziarniniak pachwin,
- infekcja *Chlamydia trachomatis*,
- **immunosupresja,**
- **palenie tytoniu.**

Stany przedrukowe sromu

Ryzyko przejścia śród nabłonkowej neoplazji sromu (VIN) w raka inwazyjnego sromu nie jest dokładnie wyjaśnione ze względu na rzadkość występowania oraz, w większości przypadków, prawie bezobjawowy przebieg. VIN jest rozpoznawany zazwyczaj u kobiet po 40 r.ż., podczas gdy rak inwazyjny sromu pojawia się po 60 r.ż. Większość raków sromu występujących na podłożu VIN dotyczy kobiet młodych i rozwija się w formie raka brodawkowatego lub podstawnokomórkowego. Ocenia się, że u około 80% kobiet z nieleczonym VIN rozwija się choroba inwazyjna.

Przebieg kliniczny

Rak sromu jest uważany za nowotwór o stosunkowo niewielkiej dynamice wzrostu. Cechuje się powolnym przebiegiem, długo ograniczonym do zmian miejscowych i stosunkowo późnym występowaniem przerzutów odległych. Schorzenie to rozwija się najczęściej jako zmiana pojedyncza, choć w 5-30% przypadków pojawia się równocześnie kilka ognisk pierwotnych raka.

Rak sromu u kobiet młodych (poniżej 45 roku życia) w większości przypadków (63,2%) występuje wielogniskowo, natomiast u pacjentek starszych (powyżej 45 roku życia) dominuje rozrost jednoogniskowy (68,2% przypadków).

Blisko 39% raków sromu jest wykrywanych w III lub IV stopniu klinicznego zaawansowania choroby.

Zmiany miejscowe

W początkowym okresie rozwoju choroby stwierdza się mały guzek lub brodawkę o nierównej powierzchni, często o brunatnym zabarwieniu

Umiejscowienie:

- w 60% pojawiają się na wargach sromowych większych,
- w 15-20% obejmują łechtaczkę i krocze,
- w 10% lokalizują się na wargach sromowych mniejszych,

- a pozostałe przypadki inne umiejscowienie.

Postacie morfologiczne

- guz egzofityczny,
- guz endofityczny,
- najrzadziej nowotwór rozwija się głęboko pod skórą, która jest początkowo przesuwalna ponad nim.

Szerzenie się zmian

Inwazyjny rak szerzy się przez:

- ciągłość, naciekając narządy sąsiadujące: cewkę moczową, pęcherz moczowy, pochwę i odbył,
- poprzez zajęcie naczyń chłonnych rak sromu tworzy przerzuty w układzie chłonnym.

Lokalizacja pierwotnego guza w obrębie sromu determinuje zasięg i topografię powstawania przerzutów drogą chłonną. Przerzuty odległe drogą krwiopochodną są rzadkie i występują zazwyczaj w późnych stadiach rozwoju choroby.

Objawy kliniczne

- we wczesnych stopniach zaawansowania – brak lub

- świąd,
- pieczenie,

- w zaawansowanych przypadkach –

- ból,
- zaburzenia mikcji,
- zaburzenia defekacji (rzadko),
- krwawienia,
- odchody.

Istnieją przypadki, w których rozwój raka, poza powiększaniem się masy guza, odbywa się bez wyraźniejszych objawów. Dotyczy to głównie tych przypadków raka sromu, które rozwinęły się bez poprzedzających je zmian dystroficznych - około 10-19% przypadków.

Skryning

Brak.

Kryteria rozpoznawania:

Podstawą jest histopatologiczny wynik uzyskany w trakcie biopsji lub zabiegu operacyjnego.

Histopatologia

Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący - jest najczęściej spotykaną formą choroby, występującą u pacjentek w podeszłym wieku, zwykle nie poprzedzoną VIN a liszajem twardzinowym lub rozrostem płaskonabłonkowym sromu oraz rzadko związaną z infekcją HPV.

Rak brodawkowy lub podstawnokomórkowy, obejmujący około 1/3 wszystkich przypadków, dotyczy kobiet dość młodych, jest zwykle poprzedzony śródnabłonkową neoplazją sromu (VIN) oraz łączony z wysokim ryzykiem infekcji HPV. Typ drugi.

Staging - określenie stopnia zaawansowania

Ocena stopnia zaawansowania procesu nowotworowego (ang. *staging*) stanowi międzynarodowy standard porównawczy skuteczności leczenia i prawidłowości rokowania. Opiera się na systemie oceny chirurgiczno-patologicznym FIGO (1996):

- klinicznej ocenie rozległości procesu nowotworowego:
 - wielkości guza,
 - jego lokalizacji,
- wyniku badania histopatologicznego węzłów chłonnych,

I	Guz o średnicy 2 cm lub mniejszy, ograniczony do sromu i/lub krocza (T1), bez przerzutów do węzłów chłonnych (N0)	
	I A	Guz o średnicy 2 cm lub mniejszy, ograniczony do sromu i/lub krocza, z inwazją podścieliska nie większą niż 1 mm, bez przerzutów do węzłów chłonnych
	I B	Guz o średnicy 2 cm lub mniejszy, ograniczony do sromu i/lub krocza, z inwazją podścieliska przekraczającą 1 mm, bez przerzutów do węzłów chłonnych
II	Guz o średnicy powyżej 2 cm w najszerszym wymiarze (T2), ograniczony do sromu i/lub krocza, bez przerzutów do	

	węzłów chłonnych	
III	Guz, bez względu na wielkość, z naciekiem obejmującym dolną część cewki moczowej i/lub pochwy czy odbytu (T3) i/lub jednostronne przerzuty (N1) do regionalnych węzłów chłonnych	
IV		
	IVA	Guz naciekający jeden (lub kilka) następujących narządów: górną część cewki moczowej, błonę śluzową pęcherza moczowego, błonę śluzową odbytnicy, kości miednicy (T4) i/lub obustronne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N2)
	IVB	Każdy przerzut odległy, łącznie z przerzutami do węzłów chłonnych miednicy mniejszej

Leczenie

Leczenie operacyjne. Obecnie w leczeniu chirurgicznym obowiązuje zasada jednoczesnego usunięcia zmian nowotworowych na sromie oraz regionalnych węzłów chłonnych

W zależności od wielkości guza i klinicznych cech zajęcia węzłów chłonnych wykonuje się:

- powierzchowne, częściowe lub całkowite usunięcie sromu,
- głębokie, częściowe lub całkowite usunięcie sromu,
- głębokie usunięcie sromu w bloku z węzłami pachwinowymi,
- głębokie usunięcie sromu w bloku z węzłami pachwinowymi uzupełnione w zależności od lokalizacji guza zabiegiem wycięcia cewki moczowej lub odpowiednim typem wytrzewienia miednicy mniejszej.

Wraz z limfadenektomią:

- jednostronna,
- obustronna,
- technika trzech cięć,
- obustronna w jednym bloku ze sromem.

Radioterapia. W radioterapii raka sromu stosowana jest zarówno teleradioterapia, jak i brachyterapia. Radioterapia przedoperacyjna - u chorych z zaawansowanym stadium raka sromu, kiedy nowotwór nacieka struktury otaczające i istnieją poważne wątpliwości co do możliwości leczenia chirurgicznego.

Po zabiegu chirurgicznym - głównie u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby jako leczenie uzupełniające. Wskazaniem do leczenia promieniami jest nieradykalne usunięcie guza pierwotnego i węzłów chłonnych oraz stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych pachwinowych, biodrowych lub załonowych.

Kojarzenie radioterapii i chemioterapii. Stosowanie radioterapii i chemioterapii z lokalnym wycięciem zmiany jest konkurencyjne do radykalnej wulwektomii, a stosowanie chemioterapii (5-FU i mitomycyna) z następową radioterapią miednicy przed zabiegiem operacyjnym u chorych z zaawansowanym rakiem sromu pozwala na znaczne zmniejszenie guza i przeprowadzenie radykalnego zabiegu.

Chemioterapia. Obecnie sama chemioterapia nie odgrywa istotnej roli w leczeniu raka sromu.

Wyniki leczenia

Stopień zaawansowania	5-letnie przeżycia w %
I	80 %
II	60 %
III	20-30 %
IV	<5 %
IV	<5 %

Nadzór po leczeniu

Ogólnie sformułowane rekomendacje zalecają nadzór onkologiczny nad chorą nawet do 10 lat po zakończeniu terapii. Przez pierwsze 2 lata wizyty powinny być przeprowadzane co 2 – 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od zakończenia leczenia i w kolejnych okresach raz do roku. Podkreśla się konieczność częstszych wizyt, nawet co 2 miesiące w pierwszych 2 latach, u chorych ze zdiagnozowanymi przerzutami do węzłów chłonnych.

Czynniki prognostyczne

- stopień klinicznego zaawansowania choroby,
- wielkość guza i jego lokalizacja,
- głębokość i rodzaj naciekania nowotworowego tkanek sąsiadujących,
- stopień zróżnicowania histologicznego i cytologicznego guza,
- liczba mitoz i ploidia komórek guza,
- obecność komórek nowotworowych w przestrzeniach włóściakowych,
- szerokość marginesu wokół wyciętego guza,
- obecność, ilość i poziom anatomiczny przerzutów do węzłów chłonnych,
- doświadczenie ośrodka leczącego,
- wiek chorych w momencie rozpoznania,
- obecność DNA HPV w obrębie guza,
- nieprawidłowa ekspresja genów,
- markery proliferacji komórkowej.

RAK NERKI

Piotr Tomczak

Epidemiologia

Częstość zachorowania na raka nerki wyraźnie wzrasta w ostatnich latach, nowotwór dwa razy częściej występuje u mężczyzn, między 40 i 60 rokiem życia.

Etiologia i czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka obejmują palenie tytoniu i otyłość. Nowotwór jest częstszy u osób z zespołem Hippel-Landaua oraz delecją krótkiego ramienia na chromosomie 3.

Obraz kliniczny

Podawana za typowe objawy triada: guz jamy brzusznej, krwimocz i ból występuje stosunkowo rzadko (10%). Często można zanotować wysokie wartości opadu (OB > 100).

Patologia

Najczęstszym nowotworem jest rak jasnokomórkowy (80%). Większość zmian ma jednak utkanie złożone, w około 6%-8% z elementami mięsaka, co znacznie pogarsza rokowanie. Dla oceny klinicznej, poza badaniem przedmiotowym, niezbędne są: rtg klatki piersiowej, CT jamy brzusznej i klatki piersiowej, scyntygrafia układu kostnego.

Klasyfikacja kliniczna

Obejmuje system TNM, na bazie którego oparto typowy podział na 4 stopnie kliniczne.

Leczenie

Postępowaniem z wyboru jest nefrektomia. W trakcie zabiegu usuwa się nerkę wraz z nadnerczem, tkanką tłuszczową oraz regionalnymi węzłami chłonnymi (jeśli są powiększone). Amputację nerki zaleca się także w przypadkach zaawansowanej choroby, co może poprawić przebieg choroby i ułatwić dalsze postępowanie.

RT zalecana jest jako leczenie paliatywne i nie jest stosowana jako postępowanie uzupełniające po zabiegu operacyjnym. Nie ma aktualnie zadowalającego leczenia systemowego raka nerki. Stosowanie interferonu 2 α lub interleukiny-2 jest postępowaniem o

nasilonych objawach ubocznych i małej skuteczności. W ostatnim roku zarejestrowano kilka nowych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej - receptora dla EGF.

RAK JĄDRA

Maria Litwiniuk

Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia nie jest znana.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia guzów zarodkowych:

- wcześniejszy rak drugiego jądra,
- wnętrostwo,
- czynniki genetyczne (zespół Klinefeltera i choroba Dawna),
- rodzinne występowanie (bliźnięta).

Epidemiologia

Rak jądra to najczęstszy nowotwór złośliwy u młodych mężczyzn w wieku 20-35 lat.

W Polsce w 2000 roku zarejestrowano 617 nowych zachorowań.

Objawy

Najczęściej pierwszym objawem jest niebolesne powiększenie jądra. Jedynie 25% pacjentów ma dolegliwości bólowe w zakresie moszny.

Węzły chłonne pachwinowe na ogół nie są powiększone. Powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych po lewej stronie najczęściej świadczy o istnieniu przerzutów.

Dolegliwości związane z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych to bóle brzucha promieniujące do kręgosłupa. Objawy przerzutów do płuc to kaszel i duszność.

Czasami pierwszym objawem może być ginekomastia związana z wydzielaniem β HCG (zwykle obustronna).

Rozpoznanie

- wywiad i badanie przedmiotowe,
- badanie ultrasonograficzne jąder,
- markery nowotworowe: AFP, β HCG, LDH.

Ostateczne rozpoznanie opiera się na badaniu patomorfologicznym całego jądra usuniętego z dostępu pachwinowego; 95% raków jądra to guzy pochodzenia germinalnego, wśród nich wyróżniamy:

1. Nasieniaki (około 40% guzów pochodzenia germinalnego)
2. Nienasieniaki:
 - rak zarodkowy,
 - potworniak,
 - nabłoniak kosmówkowy.

Nienasieniaki często tworzą postaci mieszane, czasem z komponentą nasieniaka.

Nowotwory podścieliska, sznurów płciowych i inne występują bardzo rzadko.

Uwaga! Nie wykonuje się biopsji guza jądra. Rozpoznanie może być postawione na podstawie biopsji tylko w przypadku lokalizacji pozagonadalnej nowotworu.

W celu oceny klinicznego zaawansowania choroby wykonuje się następujące badania:

- badanie radiologiczne klatki piersiowej,
- KT jamy brzusznej,
- KT klatki piersiowej w przypadku podejrzanego obrazu rtg,
- MR mózgu w przypadku objawów klinicznych i β HCG > 10 000 IU/l,
- scyntyografię kości w przypadku objawów klinicznych.

Rozpoznanie różnicowe

- stany zapalne jądra i najądrza,
- łagodny guz jądra,
- zajęcie jader w przebiegu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego,
- skręt jądra,
- wodniak jądra,
- przepuklina,
- gruźlica jądra.

Leczenie

Pierwszym etapem leczenia jest zawsze chirurgiczne usunięcie jądra drogą pachwinową (nie z dostępu mosznowego!).

Zaotrzewnowa limfadenektomia – do rozważenia u pacjentów z niezaawansowaną chorobą, gdy nie można zapewnić ścisłej obserwacji i nie planuje się uzupełniającej chemioterapii.

Chemioterapia stosowana jest w zaawansowanych stadiach choroby jak również u większości pacjentów z niezaawansowaną chorobą jako leczenie uzupełniające.

Nowotwory jąder cechuje duża chemiowrażliwość, możliwe jest wyleczenie pacjentów z odległymi przerzutami.

Radioterapia stosowana jest w leczeniu nasieniaków.

Rokowanie

Wczesna choroba jest prawie w 100% wyleczalna.

5-letnie przeżycie w chorobie zaawansowanej u chorych z dobrymi czynnikami rokowniczymi w granicach 90%, w przypadku niekorzystnych czynników rokowniczych – około 70%.

Kontrola po leczeniu

Konieczna ciągła obserwacja, szczególnie przez pierwsze 2 lata i szczególnie u pacjentów, u których nie stosowano uzupełniającej chemioterapii.

Wywiad, badane przedmiotowe, poziom markerów, RTG klatki piersiowej w przypadku nienasieniaków w pierwszych 2 latach co 3 miesiące.

RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO

Maria Litwiniuk

Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia nie jest znana. Niewystępowanie raka stercza u eunuchów wskazuje na czynniki hormonalne. Ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem i jest największe u mężczyzn najstarszych.

Wpływ czynników dziedzicznych nie jest do końca poznany, ale stwierdza się zwiększoną zachorowalność u krewnych (gdy choruje 2 krewnych pierwszej linii ryzyko zwiększa się dziewięciokrotnie).

Wśród innych czynników wymienia się dietę wysokotłuszczową i czynniki środowiskowe (woda pitna z dużą zawartością kadmu).

Stwierdzono również zwiększone ryzyko zachorowania wśród pracowników przemysłu gumowego i farbiarskiego.

Epidemiologia

W Polsce w 2000 roku raka gruczołu krokowego wykryto u 4 598 mężczyzn, co stanowi około 5% wszystkich złośliwych nowotworów.

Obserwuje się stały wzrost współczynnika zachorowalności i umieralności.

Objawy

We wczesnych stadiach rozwoju rak stercza przebiega najczęściej bez objawów klinicznych. Pierwsze dolegliwości są zwykle następstwem powiększenia gruczołu krokowego. Wąski strumień moczu, trudności z rozpoczęciem mikcji, świadomość niezupełnego opróżnienia pęcherza mogą wynikać ze współistnienia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Krwimocz świadczy o naciekaniu cewki moczowej lub dna pęcherza.

Obrzęk kończyn dolnych występuje w przypadku przerzutów do pachwinowych węzłów chłonnych i węzłów miednicy.

Bóle kości związane z obecnością przerzutów i utrata masy ciała to późne objawy.

Rozpoznanie różnicowe

- łagodny guz gruczołu krokowego,
- zakażenie dróg moczowych.

Leczenie

Wybór metody leczenia zależy od stopnia zaawansowania choroby i wieku chorego.

Leczenie radykalne to leczenie chirurgiczne – prostatektomia, lub radykalna radioterapia (teleradioterapia lub brachyterapia).

Leczenie radykalne wiąże się z możliwością poważnych powikłań i dlatego jest zalecane, gdy choroba nie jest zaawansowana i spodziewane przeżycie przekracza 10 lat.

U większości chorych leczeniem z wyboru jest leczenie hormonalne (kastacja chirurgiczna lub analogi LHRH, antyandrogeny). Leczenie to prowadzi do remisji lub zahamowania rozwoju nowotworu (czasem na wiele lat), jednak nie pozwala na uzyskanie całkowitego wyleczenia.

Chemioterapia jest mało skuteczna w raku gruczołu krokowego. Jest rozważana u pacjentów, u których leczenie hormonalne nie przynosi poprawy lub po wyczerpania jego skuteczności. Odpowiedź na leczenie cytostatykami uzyskuje się u mniej niż 20% pacjentów i nie stwierdza się znamiennego wpływu na przeżycie.

U chorych z bolesnymi przerzutami do kości stosuje się izotopy radioaktywne i bisfosfoniany.

Rokowanie

Ponad 80% pacjentów, u których rozpoznano raka prostaty przeżywa 5 lat, około 60% – 10 lat.

Kontrola po leczeniu

Pacjenci leczeni hormonalnie powinni być badani co 3 do 6 miesięcy.

W ramach badań kontrolnych konieczne jest oznaczanie stężenia PSA, aktywności fosfatazy zasadowej, stężenia kreatyniny i hemoglobiny, jak również wykonywanie badań radiologicznych klatki piersiowej, ultrasonograficznych jamy brzusznej i scyntygrafii kośćca.

Pacjenci bez przerzutów powinni być badani co 6 miesięcy.

MIĘSAKI TKANEK MIĘKKICH

Robert Gryczka

Epidemiologia

Mięsaki stanowią 1 % wszystkich nowotworów złośliwych. Rocznie w Polsce z powodu mięsaków umiera około 300 osób.

Etiologia

Nowotwory tkanek miękkich pochodzą z mezenchymy. Nie wywodzą się z komórek nabłonka! Ich częstość występowania zwiększają: promieniowanie jonizujące i leki alkilujące.

Źródła

- tkanka łączna,
- tkanka tłuszczowa,
- mięśnie gładkie i poprzecznie prążkowane,
- naczynia krwionośne i chłonne,
- maziówka,
- międzybłonek,
- nerwy obwodowe,
- zwoje współczulne i struktury przyzwojowe,
- mezenchyma niezróżnicowana,
- tkanka zarodkowa,
- tkanka rozrodcza pozagonadalna,
- nieznana histiogeneza.

Objawy:

- niebolesny guz, czasem rozlane zgrubienie o nieostrych granicach,
- położenie z reguły podpowięziowe,
- szybki wzrost lub nagłe przyspieszenie wzrostu,
- lokalizacja - najczęściej kończyny,
- ból lub parestezje w guzku uprzednio bezobjawowym,
- rzadko objawy paranowotworowe - niedokrwistość, zmienne nadciśnienie tętnicze.

Rozpoznanie:

- RTG klatki piersiowej,
- RTG kości- obraz od stawu do stawu,
- tomografia komputerowa,
- inne: USG, scyntygrafia kości, urografia itd.,
- biopsja:
 - biopsja cienkoigłowa - zastosowanie ograniczone do diagnostyki wznowy lub przerzutów,
 - biopsja gruboigłowa,
 - biopsja otwarta - najczęściej wykonywana - zawsze równolegle do długiej osi kończyny, równolegle do włókien mięśniowych, najkrótszą drogą między skórą a guzem, unikać preparowania „na tępo”, omijać, a nie preparować duże naczynia i nerwy, usunąć zmianę z marginesem zdrowych tkanek, dokładna hemostaza,
 - biopsja ekscyzyjonalna tylko w guzkach do 5 cm.

Złe czynniki prognostyczne:

- przerzuty odległe (często do płuc, rzadko do węzłów chłonnych),
- wysoki stopień złośliwości klinicznej G2-3,
- wielkość guza ponad 5 cm (T2),
- naciek nowotworu na kość,
- nieradykalne wycięcie guza,
- umiejscowienie mięsaka (przestrzeń pozaotrzewnowa, głowa, szyja),
- wznowa miejscowa,
- położenie poza przedziałem powięziowym,
- naciek skóry, np. owrzodzenie,
- pojawienie się bólu w przebiegu choroby.

80% przerzutów do płuc i 70% wznów miejscowych pojawia się w pierwszych 2 latach po operacji.

Ocena złośliwości klinicznej

Grading – w punktach ocenia się liczbę mitoz, martwicę i zróżnicowanie:

G 1 - niski stopień złośliwości np. Dermatofibrosarcoma protuberans, niektóre liposarcoma,

G 2 - średni stopień złośliwości,

G 3 - wysoki stopień złośliwości np. rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, sarcoma Ewingi,

Stopień zaawansowania klinicznego

Klasyfikacje AJC i UICC - 4 stopnie kliniczne oparte na TNM i G:

T - wielkość guza T1 <5 cm ,T2>5cm

N - regionalne węzły chłonne. N0 brak przerzutów, N1 przerzuty w węzłach

M - przerzuty odległe M0 brak przerzutów, M1 przerzuty obecne

Leczenie:

- leczenie operacyjne – uwagi:
 - wycięcie nowotworu w jednym bloku,
 - cięcie skórne z wrzecionowatym ominięciem blizny np. po biopsji,
 - margines zdrowych tkanek ponad 2 cm we wszystkich kierunkach,
 - wycięcie nacieczonych mięśni w całości (od przyczepu do przyczepu),
 - wycięcie naczyń i nerwów objętych naciekiem w odległości 3-5 cm od guza,
 - unikanie zbędnego ucisku guza,
 - unikanie krwiaków i „nadzianki”,
 - operowanie w makroskopowo zdrowych tkankach,
 - najpierw radykalne wycięcie, a potem ew. rekonstrukcja,
 - płukanie rany operacyjnej.

Wskazania do amputacji:

- naciek mięsaka na kość, główne naczynia krwionośne i pnie nerwowe,
 - guz przekracza granice przedziału mięśniowego,
 - wznowa,
 - amputacja paliatywna w stanie zagrożenia życia.
- radioterapia:
 - zmniejsza odsetek wznów miejscowych (o około 20%),
 - wpływ na przeżycia odległe,
 - gdy złe rokowniczo czynniki miejscowe,
 - w niektórych mięsakach łączona z chemioterapią (systemową, infuzyjną dotętniczą).

Wskazania do napromieniania pooperacyjnego:

- z wyboru w mięsakach promieniowrażliwych,
- niepewny margines operacyjny,
- zwiększone ryzyko rozsiewu śródoperacyjnego,
- wszystkie mięsaki na tułowiu, głowie i szyi,
- reoperacja po wcześniejszym wyłuszczeniu guza,
- reoperacja z powodu wznowy,
- brak zgody chorego na leczenie chirurgiczne!
- **chemioterapia:**
 - zazwyczaj w ramach badań klinicznych,
 - skuteczna zwłaszcza w mięsakach nisko zróżnicowanych i u chorych w dobrym stanie ogólnym.

Nie jest rutynowo stosowana po zabiegach radykalnych.

MIĘSAKI KOŚCI

Piotr Tomczak

Epidemiologia

Mięsaki kości występują częściej u mężczyzn, szczyt zachorowania przypada na drugą dekadę życia.

Etiologia i czynniki ryzyka

Ekspozycja na promieniowanie jonizujące, chemioterapia, uraz, choroby kości, implanty ortopedyczne oraz czynniki genetyczne uważane są za czynniki ryzyka. Etiologia jest nieznana.

Obraz kliniczny

Choroba rozpoczyna się najczęściej narastającym bólem kości, do którego dołącza się obrzęk a następnie guz. Dość często pacjent zgłasza objawy ogólne, jak podwyższona temperatura, bóle mięśniowe. Po postawieniu podejrzenia należy wykonać: rtg klatki piersiowej, CT klatki piersiowej, CT lub MRI chorej kończyny, scyntyografię układu kostnego.

NOWOTWOTWORY SKÓRY

Robert Gryczka

Epidemiologia

Stanowią około 30 % wszystkich nowotworów złośliwych. Stale obserwuje się wzrost zachorowalności (w ciągu ostatnich 20-30 lat o 10-15 %). Nieco częściej występują u kobiet.

Etiologia

Ekspozycja skóry na promieniowanie słoneczne. Kontakt z środkami chemicznymi (arsen, smoła pogazowa, dziegieć, syntetyczne środki p/malaryczne). Wirusy (HPV) oraz zaburzenia genetyczne.

Objawy kliniczne

Zmiana na skórze (lub śluzówkach) często o charakterze owrzodzenia lub guza egzofitycznego, pokryta strupem, okresowo sącząca treścią krwistą lub surowiczą. Zwykle niebolesne.

Rozpoznanie

- badanie podmiotowe,
- badanie przedmiotowe,
- cytologia,
- pobranie wycinków do badania hist-pat.

Podział

Nowotwory niezłośliwe:

- nabłonkowe:
 - brodawka zwykła (verruca vulgaris),
 - rogowiak (keratoacantoma),
 - kaszak (atheroma),
 - torbiel epidermoidalna (cystis epidermalis),
 - gruczolak gruczołów potowych (syringoma),
- mezenchymalne:
 - włókniak skóry (dermatofibroma),

- żółtak (xantoma),
- naczyniak gwiaździsty (haemangioma stellatum) – pajęczki naczyniowe,
- naczyniak jamisty (haemangioma cavernosum),
- naczyniak chłonny (lymphangioma).

Nowotwory złośliwe

- stany przedrakowe:
 - skóra pigmentowata barwnikowa (xeroderma pigmentosum),
 - rogowacenie starcze (keratosis senilis),
 - róg skórny (cornu cutaneum),
 - dermatozy,
 - blizny,
- rak nabłonkowy skóry:
 - rak płaskonabłonkowy,
 - rak podstawnkomórkowy,
 - rak kolczystokomórkowy,
 - rak gruczołowy,
 - choroba Bowena,
 - pozasutkowa postać choroby Paget.

Leczenie

- leczenie operacyjne jest wciąż podstawowym sposobem leczenia nowotworów skóry. Zalecany margines wycięcia od 2-3 mm (w przypadku raka podstawnkomórkowego) do 2-3 cm (w raku gruczołowym i chorobie Pageta),
- radioterapia w postaci brachyterapii lub teleterapii zalecana jest gdy:
 - jest niepewny margines wycięcia i nie ma technicznych możliwości poszerzenia zabiegu,
 - uzupełnienie leczenia chirurgicznego w rakach mniej zróżnicowanych,
 - chory nie wyraża zgody na zabieg lub są przeciwwskazania do jego wykonania.

CZERNIAK (MELANOMA)

Robert Gryczka

Najbardziej złośliwy nowotwór rasy białej.

Epidemiologia

W Polsce: 700 kobiet/rok i 800 mężczyzn /rok, stanowi to około 1.5 % wszystkich nowotworów.

Na świecie: Australia i Teksas.

Etiologia:

- czynniki środowiskowe,
- duże nasłonecznienie,
- warunki kulturowe,
- czynniki endogenne,
- rasa biała – typ celtycki,
- skłonność skóry do oparzeń słonecznych,
- duża liczba znamion skórnych,
- znamiona o średnicy powyżej 7 mm,
- czynniki genetyczne (chromosomy 1,6,7,9,10),
- występowanie rodzinne (2.5 x częściej).

Profilaktyka

- zmniejszenie ekspozycji na promieniowanie słoneczne,
- ochrona skóry,
- usuwanie podejrzanych zmian barwnikowych,
- kontrola zmian skórnych.

Budowa histologiczna

- czerniak w plamie soczewicowatej (lentigo maligna melanoma – LMM),
- postać powierzchniowa (superficial spreading melanoma – SSM),
- postać guzowata (nodular melanoma – NM),
- czerniak owrzodziały (ulcerated melanoma – UM),

- postać kończynowa (acral lentiginous melanoma – ALM),
- postać pod paznokciowa (melanoma subunguale),
- czerniak błon śluzowych (melanoma mucosae),
- czerniak gałki ocznej (melanoma oculi).

Objawy kliniczne:

- system ABCD:
 - A-symetria,
 - B-rzegi,
 - C-ciemny kolor,
 - D-uży rozmiar (> 7 mm),
- system Glasgow:
 - zmiana rozmiaru,
 - zmiana kształtu,
 - zmiana koloru,
 - stan zapalny,
 - sączenie lub krwawienie,
 - zmiana czucia,
 - rozmiar > 7 mm.

Rozpoznanie:

- badanie podmiotowe,
- badanie przedmiotowe,
- cytologia,
- histopatologia,
- badania dodatkowe (USG, RTG, KT, RM).

Różnicowanie:

- znamię błękitne,
- znamię barwnikowe,
- plama soczewicowata,
- rak podstawnokomórkowy,
- rogowacenie łojotokowe,

- naczyniak z zakrzepicą,
- ziarniak ropotwórczy,
- włókniak skóry.

Zaawansowanie kliniczne

Cecha T zależna jest od grubości nacieku w mm (skala Breslow`a) oraz głębokości nacieku w warstwach skóry (skala Clark`a).

Cecha N zależna jest od liczby zajętych przerzutami regionalnych węzłów chłonnych.

Cecha M jest to obecność przerzutów w pozaregionalnych węzłach chłonnych, skórze oraz narządach miękkich.

Leczenie:

- leczenie chirurgiczne:
 - biopsja wycinająca - margines 1 cm (zawsze oś długa blizny w kierunku regionalnych węzłów chłonnych,
 - wycięcie blizny dla T3 i T4,
 - biopsja węzła wartowniczego,
 - limfadenektomia,
- schematy leczenia:
 1. Stopień zaawansowania I i IIA:
 - chirurgiczne wycięcie ogniska.
 2. Stopień zaawansowania IIB i III:
 - chirurgiczne wycięcie ogniska,
 - limfadenektomia.
 3. Stopień zaawansowania IV:
 - chirurgiczne usunięcie zmian pierwotnych i przerzutowych,
 - systemowe: cytostatyki, immunoterapia,
 - napromienianie przerzutów,
- leczenie przerzutów:
 - chirurgiczne:
 - zmniejszenie dolegliwości,
 - zmniejszenie masy guza,
 - pozyskanie materiału do autoszczepionek,

- chemioterapia

- radioterapia:

- przerzuty do kości,
- przerzuty do mózgu.