

Nowotwory układu pokarmowego

Redakcja:

Piotr Potemski, Wojciech Polkowski

Zespół autorski:

**Piotr Potemski, Wojciech Polkowski, Krzysztof Bujko,
Joanna Didkowska, Zuzanna Guzel, Roman Herman, Aleksandra Łacko,
Włodzimierz Olszewski, Jakub Pałucki, Jarosław Reguła**

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

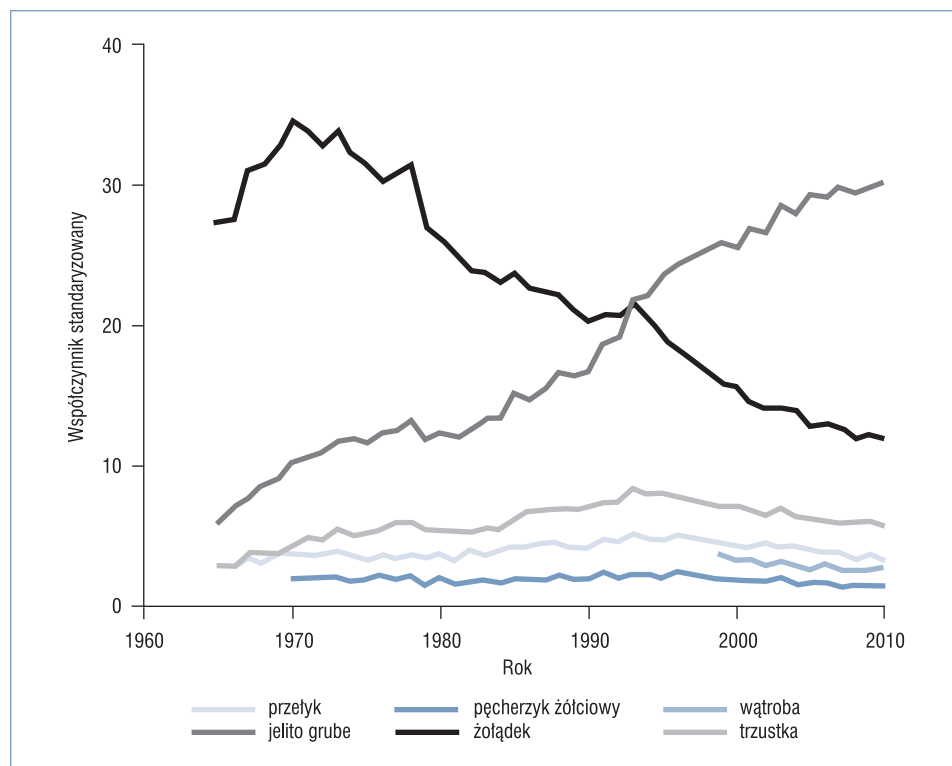
Epidemiologia nowotworów układu pokarmowego	106
Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego	114
Etiopatogeneza	114
Patomorfologia.....	114
Rozpoznawanie — ogólne zasady	114
Leczenie — ogólne zasady, rokowanie	118
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania	119
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	123
Nowotwory żołądka	125
Etiopatogeneza	125
Patomorfologia.....	125
Rozpoznawanie — ogólne zasady	126
Leczenie — ogólne zasady, rokowanie	128
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania	129
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	132
Nowotwory jelita cienkiego	135
Epidemiologia i etiopatogeneza	135
Patomorfologia.....	135
Rozpoznawanie — ogólne zasady	135
Leczenie i rokowanie	138
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	139
Rak trzustki i brodawki Vatera	140
Epidemiologia	140
Etiopatogeneza	140
Patomorfologia.....	140
Rozpoznawanie — ogólne zasady	141
Leczenie — ogólne zasady, rokowanie	142
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania	146
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	149
Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych	151
Epidemiologia i etiopatogeneza	151
Patomorfologia.....	151
Rozpoznawanie — ogólne zasady	152
Leczenie — ogólne zasady, rokowanie	156
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania	156
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	159
Pierwotne nowotwory wątroby	161
Epidemiologia i etiopatogeneza	161
Patomorfologia.....	161
Rozpoznawanie — ogólne zasady	162
Leczenie — ogólne zasady, rokowanie	164
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania	166
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	169
Rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych	169

Wtórne nowotwory wątroby	172
Epidemiologia i etiopatogeneza	172
Patomorfologia	172
Rozpoznawanie — ogólne zasady	172
Leczenie — ogólne zasady, rokowanie	174
Leczenie — szczegółowe zasady.....	175
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	177
Rak okrężnicy.....	179
Epidemiologia	179
Etiopatogeneza	179
Profilaktyka raka jelita grubego.....	181
Patomorfologia.....	182
Rozpoznawanie — ogólne zasady	183
Leczenie — ogólne zasady, rokowanie	184
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania	186
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	194
Rak odbytnicy.....	196
Epidemiologia	196
Etiopatogeneza	196
Patomorfologia.....	196
Rozpoznawanie — ogólne zasady	197
Leczenie — ogólne zasady, rokowanie	197
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania	198
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	202
Rak kanału i rak brzoju odbytu	204
Etiopatogeneza	204
Patomorfologia.....	205
Rozpoznawanie — ogólne zasady	205
Leczenie raka płaskonabłonkowego kanału odbytu	205
Leczenie raka gruczołowego kanału odbytu.....	207
Leczenie raka płaskonabłonkowego brzoju odbytu	207
Rokowanie.....	208
Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów	208

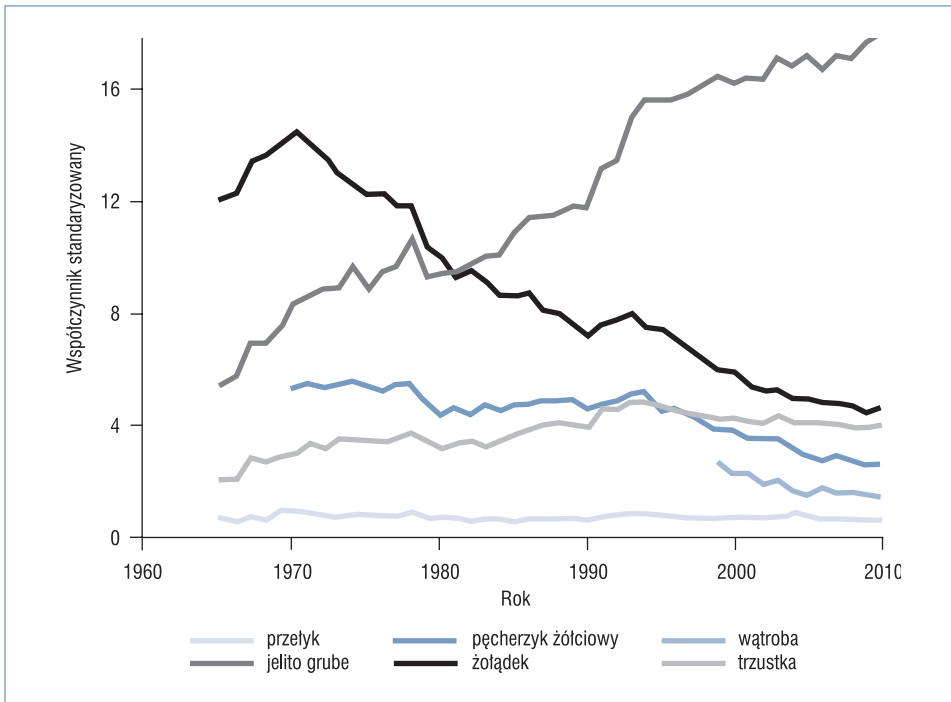
Epidemiologia nowotworów układu pokarmowego

Joanna Didkowska, Wojciech Polkowski

Liczba zachorowań na nowotwory układu pokarmowego w Polsce w 2010 roku osiągnęła niemal 29 000 (mężczyźni — 56%), a liczba zgonów wyniosła blisko 27 000 (mężczyźni — 55%). Niewielka różnica między liczbą zachorowań i zgonów może wynikać z faktu, że około 50% nowotworów w obrębie układu trawiennego cechuje złe rokowanie. Wskaźniki przeżywalności w Polsce jedynie dla nowotworów jelita grubego przekraczają 40%, dla pozostałych nowotworów zwykle nie przewyższają 10%. Zwiększenie liczby zachorowań i zgonów w ciągu ostatniej dekady wynika głównie ze wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworów jelita grubego oraz trzustki (ryc. 1–6).



Rycina 1. Zachorowalność na wybrane nowotwory złośliwe układu trawiennego u mężczyzn w Polsce w latach 1980–2010

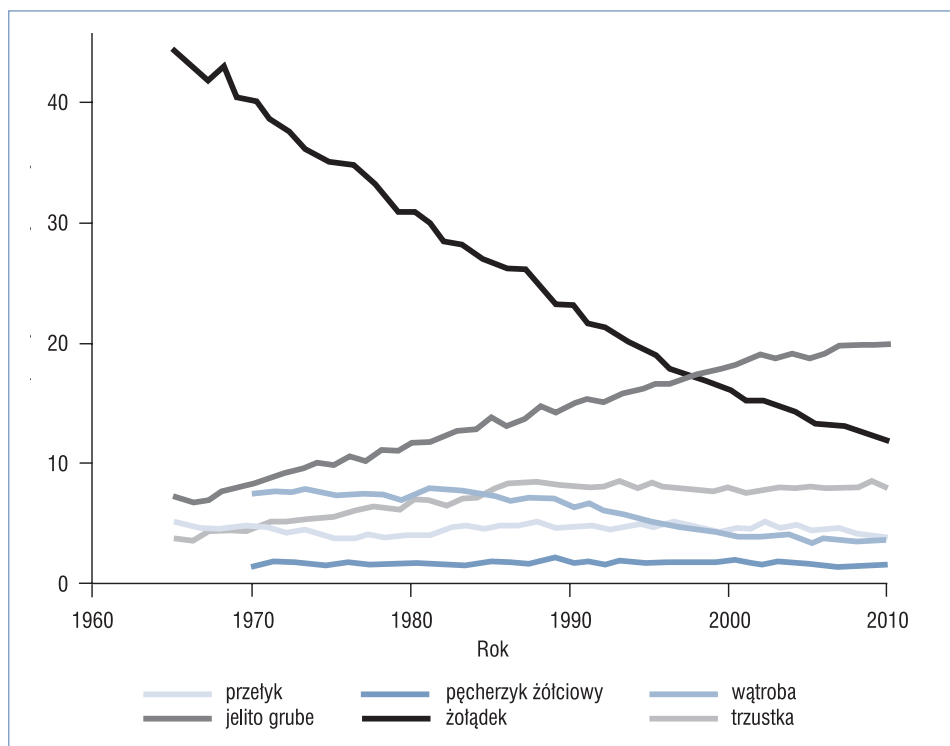


Rycina 2. Zachorowalność na wybrane nowotwory złośliwe układu trawiennego u kobiet w Polsce w latach 1980–2010

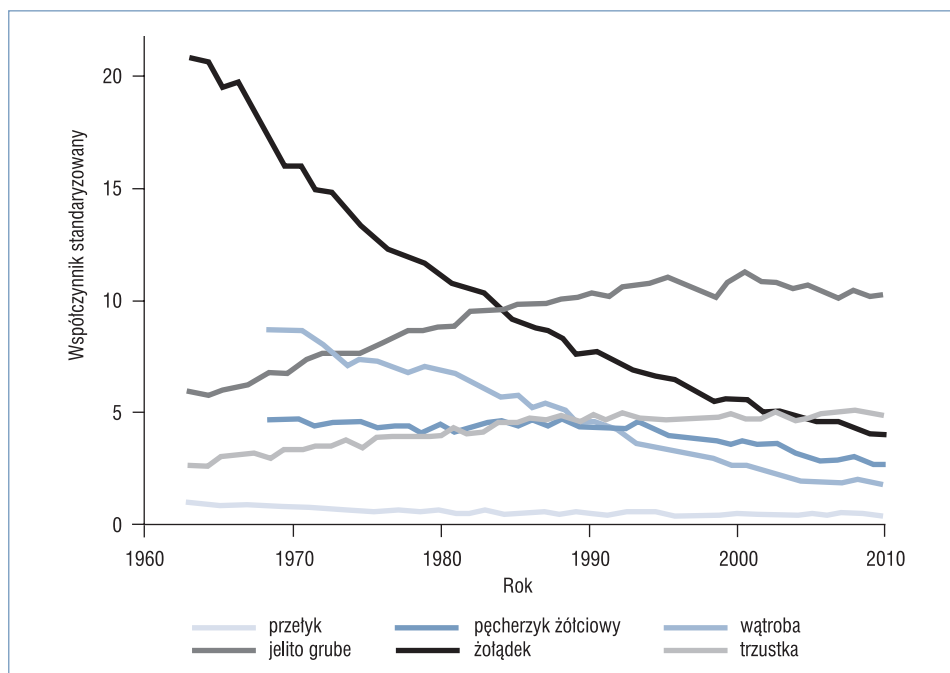
Dla pozostałych nowotworów układu pokarmowego liczby zachorowań i zgonów znacząco się nie zmieniły w minionej dekadzie. Znaczne zmniejszenie zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów żołądka jest kontynuacją trendów obserwowanych już od 50 lat.

Trendy czasowe umieralności z powodu nowotworów złośliwych w obrębie układu pokarmowego w krajach rozwiniętych (kraje „starej” Unii Europejskiej) wskazują, że w wielu z nich nastąpiło zahamowanie umieralności, a nawet odwrócenie niekorzystnych tendencji (ryc. 7–12). Dotyczy to zwłaszcza nowotworów jelita grubego (stanowiących 10–12% wszystkich nowotworów w Polsce), dla których w połowie lat 70. XX wieku umieralność zaczęła maleć (przy rosnącej zachorowalności). Populacją, w której nadal trwa wzrost umieralności, jest populacja polskich mężczyzn, a dynamika tego wzrostu jest najwyższa spośród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce. Wyższe współczynniki umieralności notuje się jedynie na Węgrzech i w Czechach, gdzie jednak od ponad dekady obserwuje się malejący trend umieralności (ryc. 7, 10).

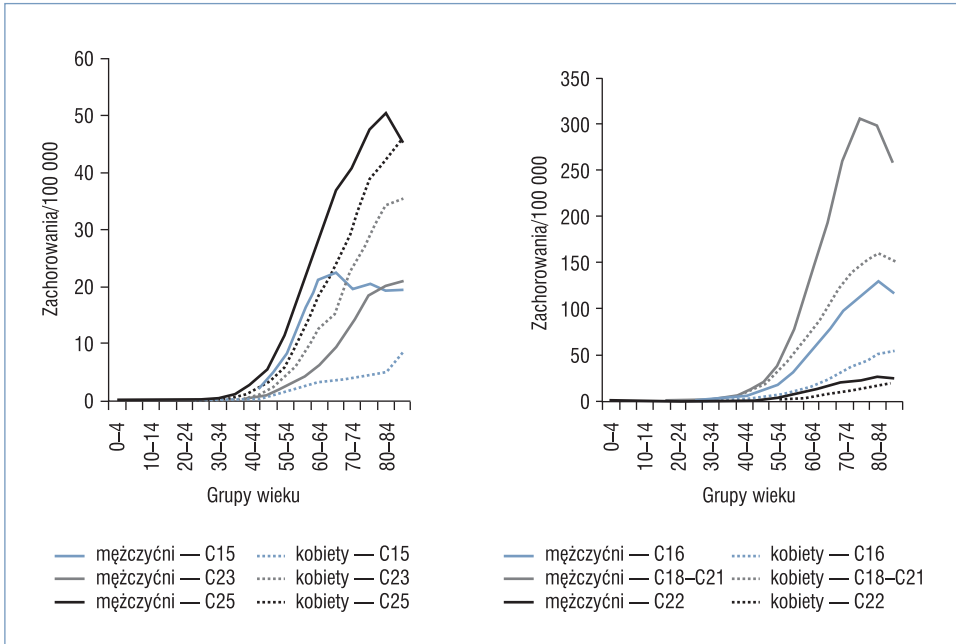
Zachorowalność i umieralność na nowotwory przełyku w Polsce oraz w większości krajów europejskich nie zmienia się istotnie już od 2–3 dekad (ryc. 9). We Francji obserwuje się spadek umieralności z powodu nowotworów przełyku, natomiast w Wielkiej Brytanii u obu płci stwierdza się jej wzrost i jest to kraj o najwyższych wskaźnikach umieralności na ten nowotwór w Europie. Nowotwory przełyku znacznie częściej występują u mężczyzn — w Polsce 6-krotnie częściej niż u kobiet.



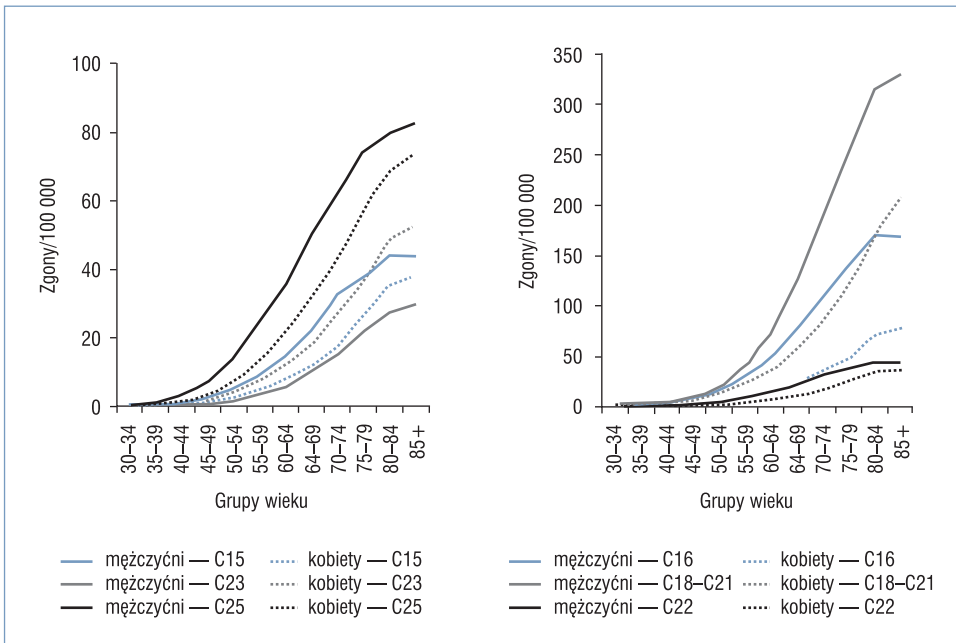
Rycina 3. Umieralność na wybrane nowotwory złośliwe układu trawiennego u mężczyzn w Polsce w latach 1980–2010



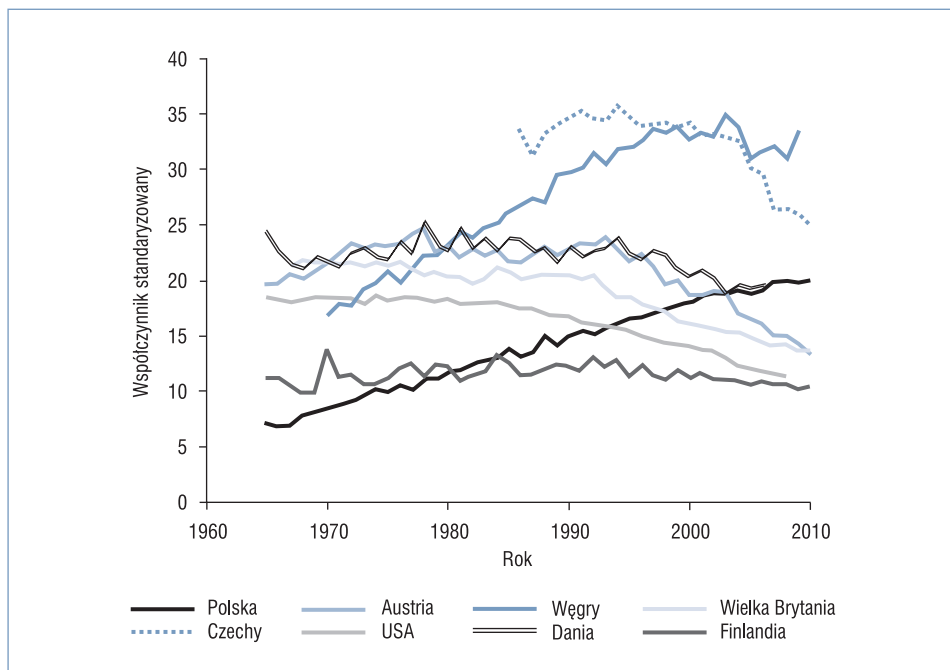
Rycina 4. Umieralność na wybrane nowotwory złośliwe układu trawiennego u kobiet w Polsce w latach 1980–2010



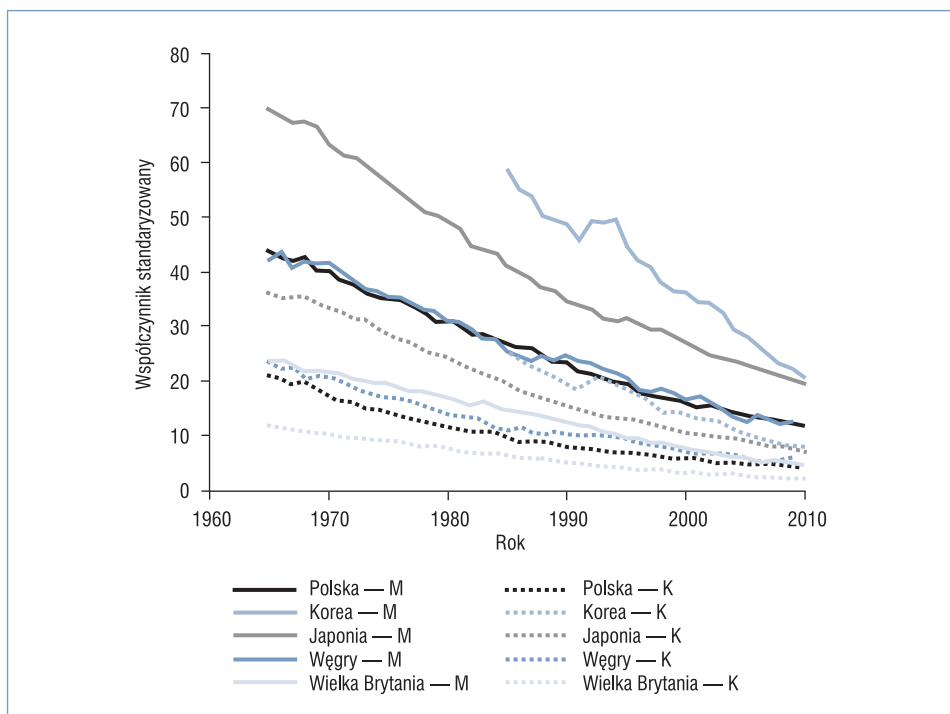
Rycina 5. Zachorowalność na nowotwory układu trawiennego w Polsce w latach 2006–2010



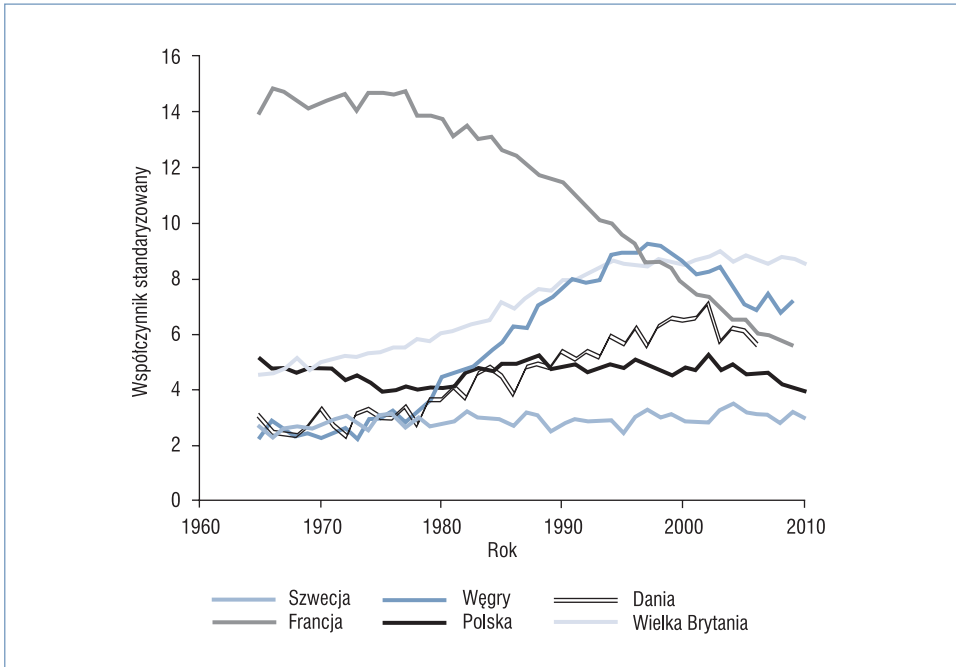
Rycina 6. Umieralność na nowotwory układu trawiennego w Polsce w latach 2006–2010



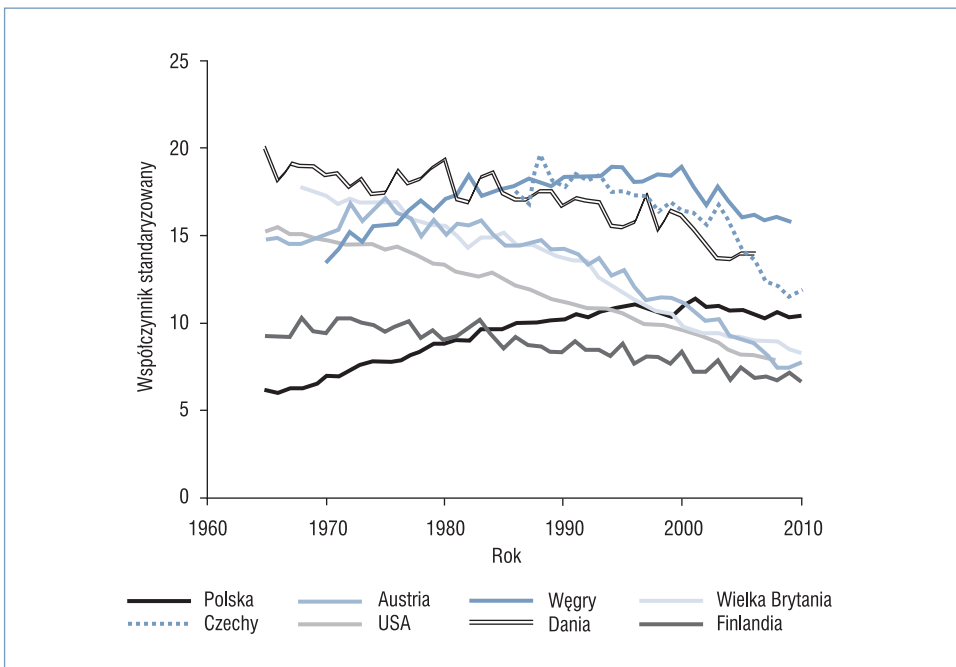
Rycina 7. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe jelita grubego (C18–C21) u mężczyzn w wybranych krajach świata



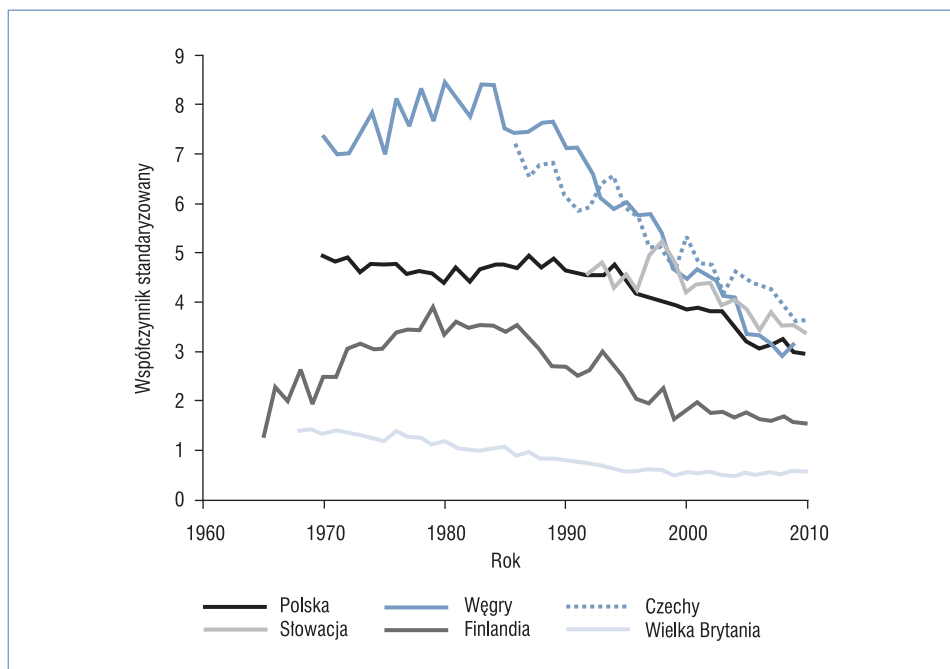
Rycina 8. Zachorowalność na nowotwory złośliwe żołądka (C16) w wybranych krajach świata



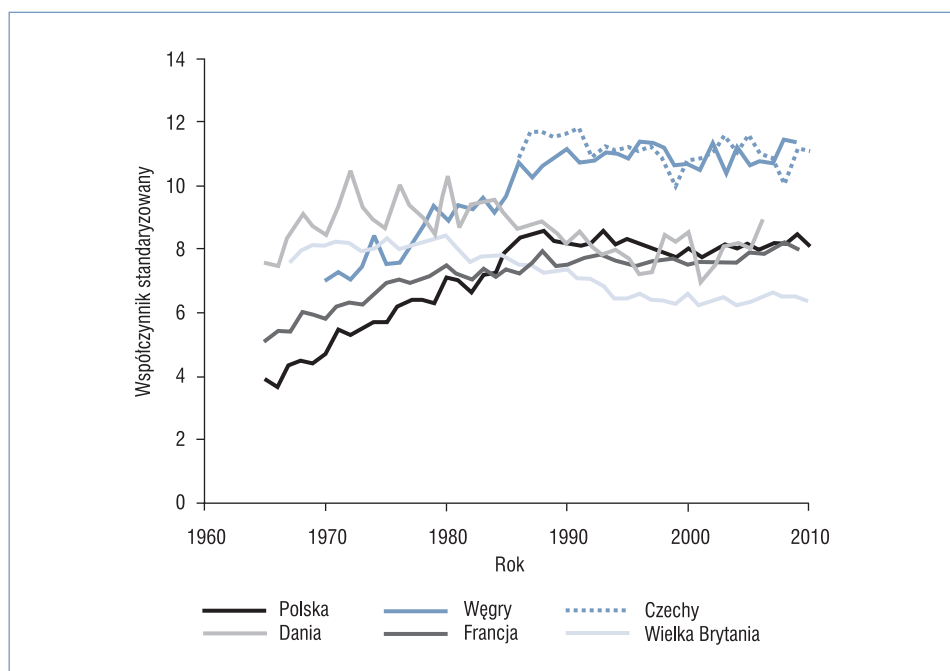
Rycina 9. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe przełyku (C15) u mężczyzn w wybranych krajach świata



Rycina 10. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe jelita grubego (C18–C21) u kobiet w wybranych krajach świata



Rycina 11. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe pęcherzyka żółciowego (C23) u kobiet w wybranych krajach świata



Rycina 12. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe trzustki (C25) u mężczyzn w wybranych krajach świata

Mimo że w Polsce, podobnie jak na całym świecie, systematycznie zmniejszają się zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów żołądka, nadal wartość tych współczynników należy w tym kraju do najwyższych w Europie (podobnie jak w Słowenii czy na Węgrzech) (ryc. 8).

Umieralność z powodu nowotworów wątroby w ciągu ostatniego półwiecza gwałtownie malała w Polsce i innych krajach Europy Środkowo-Wschodniej, ale wydaje się, że wynika to z lepszej diagnostyki nowotworów wtórnych. W krajach Europy Zachodniej częstość występowania nowotworów wątroby wzrasta, szczególnie szybko we Francji.

Częstość nowotworów pęcherzyka żółciowego zmniejsza się w większości krajów europejskich, co prawdopodobnie jest związane z coraz powszechniej wykonywaną cholecystektomią (ryc. 11). Polska wraz z Czechami, Węgrami, Słowenią i Słowacją należą do krajów o najwyższym ryzyku wystąpienia tego nowotworu.

Częstość nowotworów trzustki rośnie we wszystkich krajach europejskich, zwłaszcza w populacji kobiet. Szczególnie wysokie ryzyko wystąpienia tego nowotworu obserwuje się w Czechach, na Węgrzech i w krajach skandynawskich (ryc. 12). Polska należy do krajów o średnim ryzyku wystąpienia raka trzustki, warto jednak zwrócić uwagę na rosnące zagrożenie tym nowotworem w populacji kobiet.

Zalecane piśmiennictwo

Ferlay J., Shin H.R., Bray F. i wsp. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010. Dostępne na: <http://globocan.iarc.fr>.

Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego

Wojciech Polkowski, Zuzanna Guzel, Jarosław Reguła,
Jakub Pałucki, Aleksandra Łacko, Piotr Potemski

Etiopatogeneza

Głównymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej są palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. Uważa się, że łącznie odpowiadają za 90% zachorowań. Rak płaskonabłonkowy częściej występuje również u osób wcześniej leczonych z powodu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi lub płuca, po przebytych oparzeniach przełyku, ze współistniejącą achalazją przełyku, zespołem Plummer-Vinson, a także genetycznie uwarunkowaną hiperkeratozą dłoni i stóp (*tylosis*).

Głównymi czynnikami ryzyka występowania gruczolakoraka dolnej części przełyku są choroba refluksowa i zmiana określana mianem przełyku Barretta, a także otyłość oraz palenie tytoniu. Nie zaobserwowano związku zachorowania na ten nowotwór ze spożywaniem alkoholu.

Patomorfologia

Podstawą rozpoznania raka przełyku jest wynik badania histologicznego wycinków pobranych w czasie endoskopii lub materiału komórkowego uzyskanego z ognisk przerzutowych.

Rak płaskonabłonkowy to najczęściej występujący typ histologiczny raka przełyku, zwykle umiejscowiony w środkowej części narządu.

Gruczolakorak przełyku, którego częstość występowania rośnie, na ogół dotyczy dystalnej części i rozwija się z metaplastycznego nabłonka gruczołowego (tzw. przełyku Barretta). U chorych z przerzutowym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego należy dodatkowo ocenić ekspresję HER2, o ile możliwe jest leczenie trastuzumabem.

Raki neuroendokrynne (w tym rak drobnokomórkowy), mięsak gładkokomórkowy i chłoniaki w przełyku występują bardzo rzadko.

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Objawy wczesne są niespecyficzne. Nowotwór we wczesnym stadium jest rozpoznawany u części chorych z objawową chorobą refluksową, u których wykonywana jest endoscopia. Objawami zaawansowanego raka przełyku są postępująca dysfagia dla pokarmów stałych, odynofagia (bolesne przełykanie) oraz chudnięcie.

Rozpoznanie raka przełyku uzyskuje się dzięki biopsji endoskopowej. Badanie cytologiczne wykonuje się rzadko, głównie w sytuacji braku możliwości uzyskania materiału do badania histologicznego. Rozpoznanie wczesnych postaci wymaga użycia wysokiej jakości sprzętu endoskopowego, z zastosowaniem barwienia płynem Lugola (w raku płaskonabłonkowym). Możliwe jest również stosowanie technik poprawy obrazowania (np. NBI, *narrow band imaging*). W Polsce nie prowadzi się programu przesiewowego, jednak pacjenci z rozpoznaniem przełyku Barretta wymagają nadzoru endoskopowego za pomocą powtarzanej co 3 lata gastroskopii z biopsjami.

Endoultrasonografia (EUS) umożliwia ocenę stopnia zaawansowania miejscowego i regionalnego raka przełyku. Dodatkowo podczas badania możliwe jest wykonanie biopsji cienkoigłowej powiększonych węzłów chłonnych, co zwiększa przydatność tej metody. W specjalistycznych ośrodkach metody endoskopowe wykorzystuje się w leczeniu dysplazji znacznego stopnia oraz najwcześniejszych postaci raka przełyku (Tis i T1a), ale przede wszystkim znajdują zastosowanie w paliatywnym leczeniu polegającym na udrażnianiu przełyku (protezowanie, metody ablacyjne).

O rozpoznaniu raka przełyku, a nie żołądka, decydują lokalizacja i typ histologiczny:

- gruczolakorak, który powstał w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i szerzy się na przełyk, jest klasyfikowany jako rak przełyku. Podobnie klasyfikowane są raki płaskonabłonkowe;
- gruczolakoraki, które powstały w żołądku w odległości większej niż 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego lub które powstały w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i nie szerzą się na przełyk, są klasyfikowane jako rak żołądka.

Ocena zaawansowania

W 7. wydaniu klasyfikacji TNM według *Union for International Cancer Control* (UICC) z 2010 roku zawarto zarówno stopnie zaawansowania klinicznego nowotworu, jak i grupy rokownicze.

Badania do oceny poszczególnych kategorii klasyfikacji TNM przedstawiono w tabeli 1, klasyfikację zaawansowania — w tabeli 2, a klasyfikację rokowniczą — w tabelach 3 i 4.

Badania obrazowe

Dokładność EUS w ocenie cechy T (różnicowanie T1–3) przekracza 80%; badanie to charakteryzuje się większą niż komputerowa tomografia (KT) skutecznością w ocenie zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (dokładność ok. 80%), a także umożliwia wykonanie biopsji. Wadą tej metody jest jej niewielka, jak dotychczas, dostępność oraz duża zależność od techniki wykonania. Zmiany nieprzepuszczające endoskopu nie nadają się do badania EUS.

Komputerowa tomografia jest powszechnie dostępna, ale jej dokładność w ocenie cechy T oraz cechy N nie przekracza 50%. Na podstawie KT nie można zróżnicować warstw ściany przełyku (ani naciekania T1–3). Jej podstawowe znaczenie polega na ocenie nacieku na strukturę otoczenia przełyku (T4) oraz obecności przerzutów odległych (M1). Obszar badania powinien obejmować klatkę piersiową (wraz z dolną częścią szyi) oraz jamę brzuszną. Wskazane jest dożylnie i doustnie podanie środka kontrastowego przed wykonaniem badania.

W ostatnich latach rośnie znaczenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w połączeniu z KT (PET-KT) w ocenie zaawansowania raka przełyku (zwłaszcza M1) oraz odpowiedzi na leczenie.

Tabela 1. Definicje poszczególnych cech TNM (7. edycja z 2010 r.) i badania umożliwiające ich ocenę

Cecha	Zajęcie przez nowotwór	Badania do oceny: w każdym przypadku badanie przedmiotowe i/lub operacja zwiadowcza oraz:
T1a T1b T2 T3 T4a T4b	Błaszka właściwa lub mięśniowa błony śluzowej Warstwa podśluzowa Warstwa mięśniowa właściwa Przydanka Opłucna, osierdzie, przepona Aorta, trzon kręgu, tchawica	Endoskopia (w tym bronchoskopia) Badania obrazowe: EUS, KT
N1 N2 N3	1–2 regionalne węzły chłonne 3–6 regionalnych węzłów chłonnych ≥ 7 regionalnych węzłów chłonnych	Badania obrazowe: EUS, KT
M1	Przerzuty odległe	Badania obrazowe: KT, USG, PET-KT

Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego (7. edycja z 2010 r.)

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1–2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1–2	N2	M0
IIIB	T3	N2	M0
IIIC	T4a	N1–2	M0
	T4b	Każde N	M0
	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Ultrasonografia (USG) szyi może mieć zastosowanie przy podejrzeniu przerzutów do węzłów chłonnych nadobojczykowych oraz szyjnych.

Konwencjonalne badanie radiologiczne (RTG) przełyku z doustnym podaniem kontrastu umożliwia ocenę długości nacieku oraz sprawności pasażu, wskazując na typ nacieku (guzo-

Tabela 3. Klasyfikacja rokownicza w raku płaskonabłonkowym z uwzględnieniem typu histologicznego, stopnia złośliwości histologicznej G oraz anatomicznej lokalizacji

Grupa rokownicza	T	N	M	G	Lokalizacja*
0	Tis	0	0	1	Każda
IA	1	0	0	1, X	Każda
IB	1	0	0	2, 3	Każda
	2, 3	0	0	1, X	Dolny, X
IIA	2, 3	0	0	1, X	Górny, środkowy
	2, 3	0	0	2, 3	Dolny, X
IIB	2, 3	0	0	2, 3	Górny, środkowy
	1, 2	1	0	Każde	Każda
IIIA	1, 2	2	0	Każde	Każda
	3	1	0	Każde	Każda
	4a	0	0	Każde	Każda
IIIB	3	2	0	Każde	Każda
IIIC	4a	1, 2	0	Każde	Każda
	4b	Każde	0	Każde	Każda
	Każde	3	0	Każde	Każda
IV	Każde	Każde	1	Każde	Każda

*Określenia „dolny”, „środkowy” i „górný” odnoszą się do odcinków, z których każdy stanowi 1/3 przełyku piersiowego

Tabela 4. Klasyfikacja rokownicza w raku gruczołowym z uwzględnieniem typu histologicznego oraz stopnia złośliwości histologicznej G

Grupa rokownicza	T	N	M	G
0	Tis	0	0	1
IA	1	0	0	1, 2, X
IB	1	0	0	3
	2	0	0	1, 2, X
IIA	2	0	0	3
IIB	3	0	0	Każde
	1, 2	1	0	Każde
IIIA	1, 2	2	0	Każde
	3	1	0	Każde
	4a	0	0	Każde
IIIB	3	2	0	Każde
IIIC	4a	1, 2	0	Każde
	4b	Każde	0	Każde
	Każde	3	0	Każde
IV	Każde	Każde	1	Każde

waty, spiralny, lejkowaty), co może mieć znaczenie przy planowaniu i ocenie odpowiedzi na radioterapię (RTH).

Leczenie — ogólne zasady, rokowanie

Leczenie skojarzone raka przełyku o zaawansowaniu miejscowym powinno mieć charakter wielodyscyplinarny. Można je stosować wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach o dużym doświadczeniu, ze względu na znacznie podwyższone ryzyko powikłań towarzyszących intensywnej terapii.

Leczenie chirurgiczne należy zaoferować wszystkim chorym na resekcyjnego raka nieszyjnego odcinka przełyku, których stan ogólny i wydolność fizjologiczna pozwalają na wykonanie takiej operacji.

U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyrażających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH).

Chorzy na raka szyjnego lub szyjno-piersiowego odcinka przełyku (< 5 cm od mięśnia pierścienno-gardłowego) powinni otrzymać CRTH.

Kryteria braku możliwości wykonania resekcji są następujące:

- guzy T4b z naciekaniami serca, dużych naczyń, tchawicy lub innych narządów;
- guzy o dużych rozmiarach z przerzutami do węzłów chłonnych w wielu lokalizacjach, w połączeniu z podeszłym wiekiem lub złym stanem ogólnym chorego;
- guzy pierwotnie nieoperacyjne przy braku odpowiedzi (lub progresji) na leczenie przedoperacyjne;
- rak połączenia przełykowo-żołądkowego z przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych;
- chorzy z przerzutami odległymi (M1), w tym chorzy z przerzutami do pozaregionalnych węzłów chłonnych.

Wybór metody leczenia operacyjnego zależy od lokalizacji guza, dostępnego narządu do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego i doświadczenia oraz preferencji chirurga.

U chorych z dysfagią, którzy nie są w stanie utrzymać pożądanego stanu odżywienia w czasie leczenia przedoperacyjnego, należy wykonać endoskopowe rozszerzanie nowotworowego zwężenia przełyku lub jejunostomię odżywczą. Zdecydowanie należy unikać wykonywania gastrostomii ze względu na znacznie gorszą jakość życia chorych po takim zabiegu oraz niemożność późniejszego wykorzystania żołądka do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego podczas ewentualnej operacji radykalnej.

Najczęściej stosowany dostęp operacyjny obejmuje: ezofagogastrektomię przezrozworową (bez otwierania klatki piersiowej); laparotomię i prawostronną torakotomię; prawostronną torakotomię i laparotomię z zespoleniem na szyi; lewą torakotomię lub dostęp piersiowo-brzuszy z zespoleniem w klatce piersiowej lub na szyi.

Narządy zastępcze to (w kolejności preferencji): żołądek, okrężnica, jelito cienkie.

Można wyróżnić następujące zakresy wycięcia węzłów chłonnych: standardowy i rozszerzony. Rozszerzony zakres limfadenektomii przyczynia się do poprawy przeżycia we wszystkich stopniach zaawansowania, z wyjątkiem przypadków najwcześniejszych (ciężka dysplazja, T1a N0 M0) i najbardziej zaawansowanych (≥ 7 węzłów chłonnych z przerzutami) oraz dobrze zróżnicowanych guzów pN0 M0. Zalecane jest wycięcie 10 węzłów u chorych z guzami T1, 20 przy T2 oraz 30 przy T3–4. Wydaje się, że optymalnym sposobem jest tak zwana

dwu- lub trójpolowa limfadenektomia (regionalny chłonny splot brzuszny, piersiowy i ewentualnie szyjny) w wyselekcjonowanej klinicznie (na podstawie EUS/USG szyjnej ± biopsja) grupie chorych.

U chorych pierwotnie operowanych (bez przedoperacyjnej CRTH) pożądane jest wykonanie histopatologicznego badania przynajmniej 15 węzłów chłonnych w celu właściwego określenia stopnia zaawansowania nowotworu. Chorzy z nowotworami o zaawansowaniu miejscowym lub miejscowo-regionalnym w dobrym stanie sprawności i bez innych przeciwwskazań do wykonania rozległego zabiegu operacyjnego są poddawani przedoperacyjnej CRTH. W przypadku raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego najczęściej stosuje się przedoperacyjną i pooperacyjną chemioterapię (CTH) (informacje o CTH okołoperacyjnej — podrozdział poświęcony rakowi żołądka).

Rak przełyku charakteryzuje się złym rokowaniem — odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 10%.

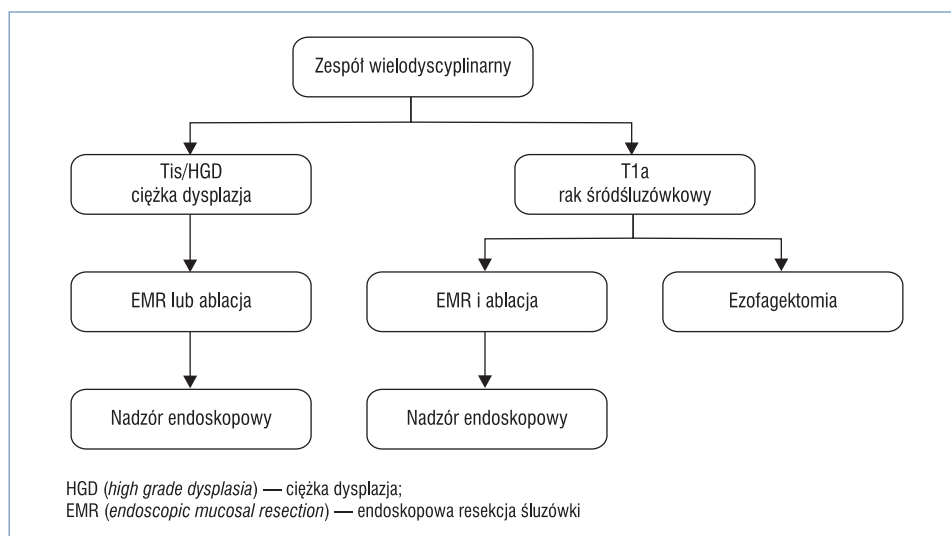
Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Leczenie chirurgiczne

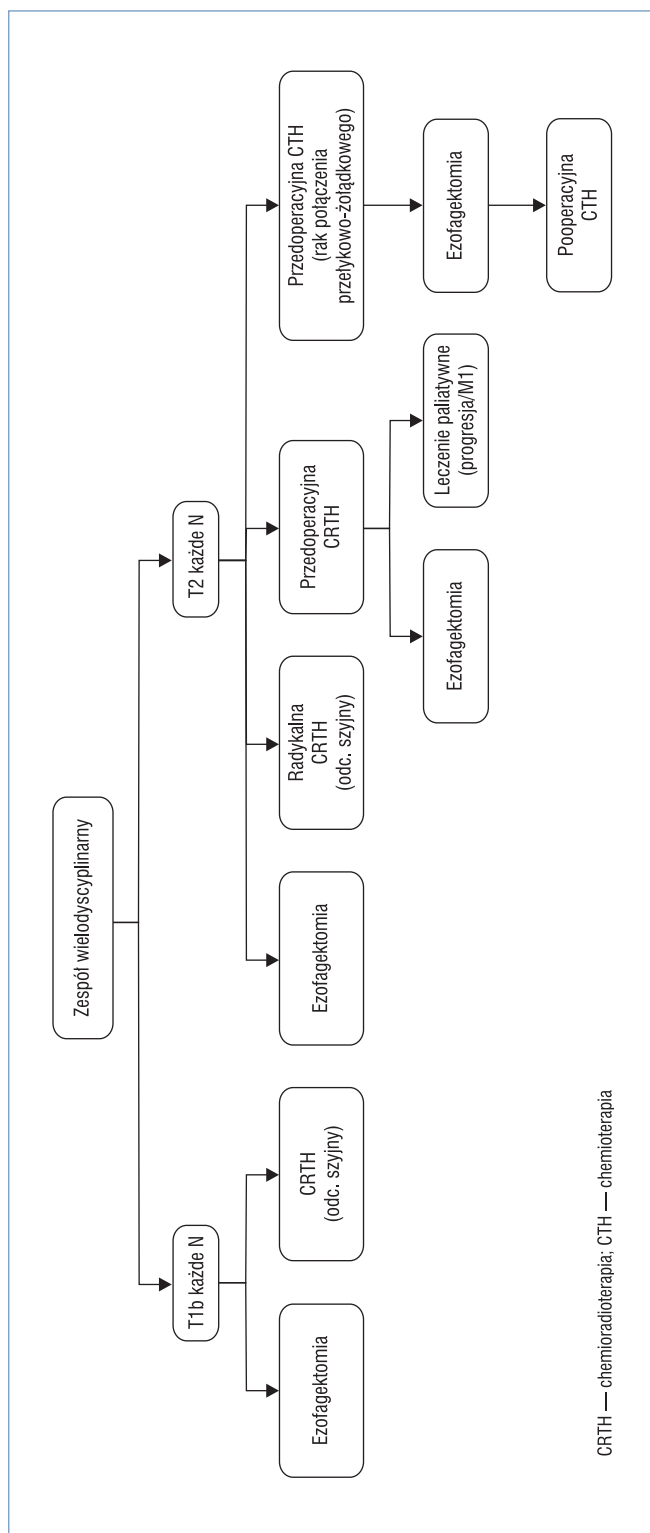
Guzy naciekające warstwę podśluzową (T1b) i głębsze warstwy powinny być leczone chirurgicznie.

W terapii raków śródśluzówkowych (T1a) można zastosować endoskopową resekcję śluzówki (EMR, *endoscopic mucosal resection*) z ablacją lub leczenie operacyjne (w wyspecjalizowanych ośrodkach). Guzy T1–T3 (nawet z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych) są resekcyjne.

Postępowanie u chorych na wczesnego raka przełyku \leq T1a N0 M0 przedstawiono na rycinie 13, a u chorych z guzami resekcyjnymi T1b–4a N0–3 M0 w stanie ogólnym umożliwiającym wykonanie rozległej operacji w znieczuleniu ogólnym — na rycinie 14.



Rycina 13. Postępowanie u chorych na wczesnego raka przełyku \leq T1a N0 M0



Rycina 14. Postępowanie u chorych na raka przełyku T1b–4a NO–3 MO w stanie sprawności umożliwiającym wykonanie rozległej operacji w znieczuleniu ogólnym

Wyłączna radioterapia

Radioterapia jako samodzielna metoda (teleterapia, brachyterapia wewnątrzprzełykowa) ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przełyku — można dzięki niej uzyskać zmniejszenie bólu i objawów niedrożności przełyku na okres do 12 miesięcy. Odsetek rocznych przeżyć i mediana przeżycia nie przekraczają, odpowiednio, 20% oraz 12 miesięcy.

Wskazaniami do RTH paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub ból u chorego w zaawansowanym stadium choroby.

Przeciwwskazaniami są przede wszystkim: zły stan ogólny chorego, obecność (lub zagrożenie wystąpieniem) przetoki do dróg oddechowych lub krwotoku.

Przewagą RTH nad innymi metodami (endoskopowe rozszerzanie, protezowanie, laseroterapia) jest możliwość uzyskania częściowej regresji guza z poprawą przełykania i zmniejszeniem bólu.

Przy napromienianiu wiązkami zewnętrznymi stosuje się frakcjonowanie po 3 Gy do 30 Gy lub po 4 Gy do 20 Gy. Sposób frakcjonowania brachyterapii uzależniony jest od stanu ogólnego pacjenta i zasięgu choroby: od 1 frakcji po 10 Gy do 2–3 frakcji po 6–7 Gy w odstępach co tydzień.

Leczenie pooperacyjne z udziałem radioterapii

W raku płaskonabłonkowym zastosowanie RTH po operacji radykalnej (R0) nie wpływa na poprawę rokowania. Natomiast zawsze należy rozważyć zastosowanie CRTH u chorych po resekcji nieradykalnej (R1/2).

W raku gruczolowym dolnej części przełyku pooperacyjna CRTH zwiększa odsetek przeżyć 5-letnich i zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych, w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie operacyjnie. Alternatywnym postępowaniem jest okołopooperacyjna CTH zawierająca cisplatinę i fluorouracyl (FU) ± epirubicynę (więcej informacji na ten temat zawarto w podrozdziale poświęconym rakowi żołądka).

Chemioradioterapia neoadiuwantowa

Chemioradioterapia neoadiuwantowa z następową ezofagektomą pozwala na 2-krotne wydłużenie przeżycia w porównaniu z wyłącznie leczeniem chirurgicznym (mediana — 49 wobec 24 miesięcy) i zwiększenie odsetka przeżyć 5-letnich (47% wobec 34%) chorych na pierwotnie resekcyjnego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, co dotyczy raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka. Takie postępowanie pozwala na wykonanie u ponad 90% chorych resekcji mikroskopowo radykalnych (R0), a u blisko 30% chorych można osiągnąć całkowitą odpowiedź (potwierdzoną mikroskopowo) na leczenie przedoperacyjne. Dość dobrze tolerowane leczenie przedoperacyjne składa się z karboplatyny ($2 \times \text{AUC}$) i paklitakselu (50 mg/m^2) podawanych w dniach 1., 8., 15., 22. i 29. wraz z jednoczesną radioterapią ($41,4 \text{ Gy}$ w 23 frakcjach po $1,8 \text{ Gy}$ przez 5 dni w tygodniu). Ryzyko zgonu pooperacyjnego wynosi 4%.

Chemioradioterapia radykalna

Chemioradioterapia pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przełyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczes-

nym uniknięciu niepożądanych skutków okaleczającego zabiegu. W pozostałych przypadkach stanowi alternatywę dla leczenia chirurgicznego u chorych, którzy nie wyrażają zgody na operację lub nie kwalifikują się do niej z powodu współistniejących chorób.

W leczeniu radykalnym stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi frakcjonowanymi po 2 Gy do dawki 60–66 Gy. W obszarze wysokiej dawki powinny znaleźć się zmienione przerzutowo węzły chłonne. Równocześnie z napromienianiem podawana jest CTH: 2 cykle w odstępie 3 tygodni cisplatyna (80 mg/m² *i.v.* w 1. dniu cyklu) oraz fluorouracylu (800 mg/m² *i.v.* w dniach 1.–4. w ciągłym wlewie 24-godzinnym).

U wybranych chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem można zaproponować przedoperacyjną CRTH, a następnie ponowną analizę resekcyjności. Jest to opcja szczególnie polecana u chorych z guzem granicznie resekcyjnym, ponieważ stwarza szansę na radykalną operację oraz poprawę odsetka przeżyć o 5–10%. Zalecana dawka napromieniania w leczeniu przedoperacyjnym wynosi 50 Gy we frakcjach po 1,8 Gy.

Metaanaliza 10 badań porównujących przedoperacyjną CRTH z leczeniem wyłącznie chirurgicznym wskazuje na poprawę przeżyć 2-letnich o 13%. Alternatywą u chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego jest zastosowanie okołooperacyjnej CTH [schemat ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) lub skojarzenie cisplatyny z fluorouracylem].

Nie ma zgodności w sprawie wyboru optymalnego sposobu łączenia metod terapeutycznych u chorych z nowotworem zaawansowanym, pierwotnie resekcyjnym. Dostępnymi opcjami terapeutycznymi są: radykalna operacja, samodzielna CRTH bądź operacja poprzedzona CRTH lub CTH (rak gruczołowy połączenia przełykowo-żołądkowego).

W nowotworach z cechami cT2–T4 N(+) zaleca się jednak stosowanie CRTH oraz ponowną ocenę zaawansowania klinicznego za pomocą badań obrazowych (PET, KT) i EUS.

W raku płaskonabłonkowym, jeżeli uzyskano całkowitą odpowiedź, proponowana jest tylko obserwacja, ponieważ leczenie chirurgiczne zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Jeżeli natomiast nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (lub jedynie odpowiedź częściową), wskazane jest ratujące leczenie chirurgiczne.

W gruczolakoraku części innej niż szyjna rekomenduje się leczenie chirurgiczne, ponieważ wykonanie zabiegu poprawia rokowanie.

Chemioterapia okołooperacyjna

Standardem leczenia gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego w stadium zaawansowania miejscowego jest CTH okołooperacyjna schematem ECF we wlewie ciągłym lub cisplatyną z fluorouracylem w 5-dniowym wlewie przedłużonym (patrz podrozdział na temat raka żołądka). Taka terapia zwiększa częstość doszczętnych resekcji oraz znacząco wydłuża czas przeżycia i czas do nawrotu.

Chemioterapia paliatywna

Paliatywna CTH w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość.

Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego.

Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CTH są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczołowego.

W leczeniu raka gruczołowego przełyku stosuje się te same schematy CTH jak w terapii raka żołądka (patrz podrozdział na temat raka żołądka). Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub docetakselem. U chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia pierwszej linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub kapecytabiną.

W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anti-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku (najczęściej cisplatyna z fluorouracylem). Nie udowodniono wpływu leczenia na poprawę rokowania.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie istnieje powszechnie przyjęty schemat nadzoru. Zwykle sugeruje się odbywanie wizyt kontrolnych co 3–6 miesięcy przez pierwsze 1–3 lata po leczeniu (potem rzadziej) i postępowanie zależne od symptomatologii. W nawrotach na ogół stosuje się CRTH (o ile nie wykorzystano jej wcześniej) lub paliatywną CTH.

Zalecane piśmiennictwo

- Bedenne L., Michel P., Bouché O. i wsp. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1160–1168.
- Bhat Y.M., Kochman M.L. Esophageal cancer staging — clinical. W: Jobe B.A., Thomas C.R., Hunter J.G. (red.). *Esophageal cancer. Principles and practice.* Demos Medical Publishing, New York 2009: 185–189.
- GebSKI V., Burmeister B., Smithers B.M. i wsp. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 226–234.
- Geh J.I., Bond S.J., Bentzen S.M., Glynne-Jones R. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother. Oncol.* 2006; 78: 236–244.
- Graham A.J., Shrive F.M., Ghali W.A. i wsp. Defining the optimal treatment of locally advanced esophageal cancer: a systematic review and decision analysis. *Ann. Thorac Surg.* 2007; 83: 1257–1264.
- Homs M.Y., Gaast A., Siersema P.D. i wsp. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD004063.
- Jin H.L., Zhu H., Ling T.S. i wsp. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 5983–5991.
- Kim T.J., Kim H.Y., Lee K.W., Kim M.S. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2009; 29: 403–421.
- Malthaner R., Wong R.K.S., Spithoff K. Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Preoperative or Postoperative Therapy for Resectable Oesophageal Cancer: an Updated Practice Guideline. *Clin. Oncol.* 2010; 22: 250–256.
- Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J. i wsp. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1167–1174.
- Polkowski M. Endosonographic staging of upper intestinal malignancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009; 23: 649–661.
- Schreiber D., Rineer J., Vongtama D. Impact of postoperative radiation after esophagectomy for esophageal cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 244–250.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. (Piekarski J. red. wyd. pol.). TNM. Klasyfikacja nowotworów złośliwych. Wydanie siódme. Via Medica, Gdańsk 2010: 50–107.
- Stahl M., Stuschke M., Lehmann N. i wsp. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2310–2317.

- Stahl M., Walz M.K., Stuschke M. i wsp. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 851–856.
- van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschot J.J.B., i wsp., for the CROSS group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2074–2084.
- Wong R., Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 2: CD002092. Aktualizowane w: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 1: CD002092 i *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD002092.

Nowotwory żołądka

Wojciech Polkowski, Aleksandra Łacko, Zuzanna Guzel, Jarosław Reguła,
Jakub Pałucki, Piotr Potemski

Etiopatogeneza

Z patogenetycznego punktu widzenia wyróżnia się raka żołądka: sporadycznego (> 80% przypadków), wrodzonego, wieku młodego i kikuta żołądka (wiele lat po resekcji z powodu choroby wrzodowej).

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne (*Helicobacter pylori*), oraz specyficzne zmiany genetyczne (m.in. polimorfizmy cytokin prozapalnych), które są istotne dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób (≤ 45 . roku życia) — przede wszystkim wrodzonego raka żołądka (mutacja genu E-kadheryny — CDH1). Infekcja *Helicobacter pylori* jest czynnikiem ryzyka raka żołądka typu jelitowego, którego długi proces rozwoju prowadzi od zapalenia błony śluzowej żołądka, przez fazę zapalenia zanikowego, do metaplastji jelitowej, a następnie dysplazji. Największy wpływ na nowotworzenie mają szczepy tej bakterii wykazujące ekspresję genów kodujących białko cagA, cytotoksyny vacA s1 lub vacA m1. Nie zaleca się jednak powszechnej eradykacji *Helicobacter pylori* jako sposobu prewencji raka żołądka. Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Patomorfologia

Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Znacznie rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*), mięsaki i nowotwory neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumors*).

Histokliniczna klasyfikacja Lauréna, uwzględniająca morfologię komórek i sposób naciekania, wyróżnia dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka:

- jelitowy — cechujący się morfologicznym podobieństwem do błony śluzowej jelita. W strukturze przeważa budowa gruczolowa z komórkami przypominającymi cylindryczne komórki jelitowe oraz obecność komórek kubkowych wytwarzających kwaśne mukopolisacharydy. Towarzyszy mu zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplastją jelitową. Typ jelitowy charakteryzuje się rozprężającym sposobem naciekania i lepszym rokowaniem;
- rozlany — cechujący się obecnością pojedynczych komórek lub małych gniazd raka o niewielkiej kohezji. Rozrasta się śródściennie z rozproszonymi komórkami nowotworowymi, nie tworząc wyraźnych granic. Ze względu na wysoki stopień złośliwości charakteryzuje się gorszym rokowaniem.

Klasyfikacja Lauréna ma znaczenie rokownicze oraz jest przydatna przy podejmowaniu decyzji klinicznych, między innymi dotyczących zakresu resekcji żołądka. Zmniejszanie zachorowalności na raka żołądka dotyczy głównie raka żołądka typu jelitowego.

Rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym, łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2. Podstawową metodą oceny receptora HER2 jest immunohistochemicznie określenie nadekspresji (HER2+++), a w przypadkach o granicznej wartości (HER2++) dodatkowo można ocenić amplifikację genu *HER2* metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). Nadekspresja lub amplifikacja HER2 zależą od typu histologicznego raka i jego lokalizacji. Dodatni stan HER2 stwierdza się najczęściej w raku typu jelitowego zlokalizowanym w okolicy przedodźwiernikowej lub połączeniu przełykowo-żołądkowym. Podobnie jak w przypadku raka piersi, ocena stanu HER2 w raku żołądka powinna być dokonywana w pracowniach patomorfologicznych mających odpowiednie doświadczenie.

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Wczesnej postaci raka żołądka nie towarzyszą charakterystyczne objawy.

Zaawansowana postać charakteryzuje się: chudnięciem, stałym słabym bólem w nadbrzuchu, uczuciem sytości poposiłkowej, nudnościami, objawami wynikającymi z niedokrwistości. Zaawansowana choroba objawia się wyczuwalnym w badaniu przedmiotowym guzem, puchliną brzuszną i symptomami przerzutów.

Gastroskopia jest najlepszą metodą diagnostyczną umożliwiającą pobranie do badania histologicznego materiału decydującego o rozpoznaniu. Obowiązuje pobranie co najmniej 6 wycinków, w tym jednego z dna owrzodzenia, jeśli jest obecne. Trudności diagnostyczne sprawia postać śródścienna (*linitis plastica*), która może zostać niezauważona przez osobę wykonującą endoskopię. Rozpoznanie wczesnego raka żołądka wymaga perfekcyjnej techniki badania, doświadczenia i odpowiedniego sprzętu. W przypadku każdego wrzodu żołądka uznanego za trawienny należy pobierać wycinki oraz kontrolować zagojenie.

Endoultrasonografia (EUS) ma porównywalną skuteczność diagnostyczną z innymi badaniami obrazowymi; jedynie we wczesnych postaciach nowotworu charakteryzuje się większą przydatnością.

W Polsce nie prowadzi się badań przesiewowych. W krajach o wysokim ryzyku zachorowania (np. Japonia) jest prowadzony program przesiewowy z użyciem metod radiologicznych i endoskopowych. Identyfikacja grup zwiększonego ryzyka obejmuje test na obecność *Helicobacter pylori* oraz oznaczanie frakcji pepsynogenu. Zwiększone ryzyko towarzyszy osobom z zanikowym zapaleniem żołądka, niedokrwistością spowodowaną niedoborem witaminy B12, po przebytej resekcji żołądka, po usunięciu gruczolaka żołądka, z zachorowaniami na raka żołądka w rodzinie oraz członkom rodzin z zespołem Lyncha i rodzinną polipowatością gruczolakowatą.

Ocena zaawansowania

Klasyfikacja TNM odnosi się do raków powstałych w obrębie żołądka, czyli w odległości większej niż 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego lub w obrębie 5 cm od połączenia przełykowo-żołądkowego i nieszerzących się na przełyk.

W 7. wydaniu klasyfikacji TNM według *Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee* (UICC/AJCC) z 2010 roku zaadaptowano kryteria liczbowe do oceny

zajęcia układu chłonnego, co upraszcza poprzednio stosowaną klasyfikację, polegającą na ocenie położenia węzłów chłonnych w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego.

Definicje poszczególnych kategorii TNM i badania pozwalające na ich ocenę przedstawiono w tabeli 5, a klasyfikację zaawansowania — w tabeli 6.

Podstawowe znaczenie w ocenie zaawansowania raka żołądka mają EUS i komputerowa tomografia (KT). Endosonografia jest techniką o większej dokładności niż KT w ocenie cechy T, zwłaszcza w przypadku guza o mniejszym zaawansowaniu (T1–2). Obie metody charakteryzują się podobną czułością i swoistością w ocenie regionalnych węzłów chłonnych. Przed podjęciem decyzji terapeutycznych wskazane jest wykonanie KT jamy brzusznej i klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów odległych, a u kobiet badanie powinno także objąć miednicę (ocena jajników). Ważną rolę odgrywa technika wykonania KT — odpowiednie wypełnienie żołądka wodą i uzyskanie hipotonii farmakologicznej (hioscyna) oraz dożylnie podanie kontrastu,

Tabela 5. Definicje poszczególnych cech TNM (7. edycja z 2010 r.) i badania umożliwiające ich ocenę

Cecha	Zajęcie przez nowotwór	Badania do oceny: w każdym przypadku badanie przedmiotowe i/lub operacja zwiadowcza oraz:
T1a T1b T2 T3 T4a T4b	Błaszka właściwa błony śluzowej Warstwa podśluzowa Warstwa mięśniowa właściwa Warstwa podsurowicza Przekracza błonę surowiczą Narządy sąsiadujące	Endoskopia (w tym EUS) Badania obrazowe: EUS, KT
N1 N2 N3a N3b	1–2 regionalne węzły chłonne 3–6 regionalnych węzłów chłonnych 7–15 regionalnych węzłów chłonnych ≥ 16 regionalnych węzłów chłonnych*	Badania obrazowe: EUS, KT
M1	Przerzuty odległe, w tym do pozaregionalnych węzłów chłonnych**	Badania obrazowe: KT, USG, RTG klatki piersiowej, EUS

*Regionalnymi węzłami chłonnymi dla żołądka są: węzły okołożołądkowe położone wzdłuż krzywizny mniejszej i większej (stacje nr 1–6; wg JGCA), węzły położone wzdłuż tętnicy żołądkowej lewej (7), tętnicy wątrobowej wspólnej (8), tętnicy śledzionowej (11), pnia trzewnego (9) oraz węzły wątrobowo-dwunastnicze (12)

**Przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych, takich jak węzły chłonne zatrzustkowe (13), krezkowe (14, 15) i okołoaortalne (16), klasyfikowane są jako przerzuty odległe (M1)

EUS — ultrasonografia endoskopowa; KT — komputerowa tomografia; USG — ultrasonografia; RTG — rentgenografia

Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego

	N0	N1 (1–2)	N2 (3–6)	N3 (≥ 7)
T1	IA	IB	IIA	IIB
T2	IB	IIA	IIB	IIIA
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T4a	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4b	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC

Stopień IV — M1

umożliwiająca rozciągnięcie ściany i uwidocznienie nacieku. Tomografia komputerowa pozwala także na ocenę pozaregionalnych węzłów chłonnych. Zaleca się wykonywanie ponownego badania KT po zakończeniu leczenia neoadiuwantowego (*re-staging*) w celu wykrycia progresji choroby, która eliminuje możliwość radykalnego leczenia chirurgicznego.

Laparoskopia diagnostyczna (z badaniem cytologicznym płynu z jamy otrzewnej) może być wykonywana u chorych z zaawansowanymi (cT3/4) nowotworami w celu wykluczenia przerzutów lub zrakowacenia otrzewnej niewidocznych w badaniach obrazowych. Chorych z potencjalnie resekcyjnymi nowotworami i ograniczonym zrakowaceniem otrzewnej można kierować do ośrodków prowadzących badania kliniczne z chemioterapią (CTH) dootrzewnową w warunkach hipertermii (patrz podrozdział na temat CTH dootrzewnowej w zrakowaceniu otrzewnej).

Leczenie — ogólne zasady, rokowanie

Siódme wydanie klasyfikacji TNM według UICC/AJCC z 2010 roku, a także nowa wersja japońskiej klasyfikacji raka żołądka i zaleceń leczniczych, *Japanese Gastric Cancer Association* (JGCA) (3. edycja z 2010 r.), zmieniają definicje limfadenektomii D1/D2, w zależności od rozległości resekcji żołądka. Zalecane jest wycięcie przynajmniej 2/3 części żołądka z limfadenektomią D2, która obejmuje stacje węzłów chłonnych 1, 2*, 3–7 (okołożołądkowe, D1) oraz 8, 9, 10*, 11 i 12 (*węzły chłonne okołopustowe lewe i wneki śledziony nie muszą być usuwane w czasie resekcji dalszej części żołądka).

Należy dążyć do tego, aby wynik badania histologicznego preparatu chirurgicznego po regionalnej limfadenektomii zawierał ocenę więcej niż 15 węzłów chłonnych.

Nie zaleca się splenektomii lub wycięcia ogona trzustki. Wycięcie śledziony jest dopuszczalne w przypadku jej bezpośredniego naciekania przez ciągłość lub zajęcia wneki śledziony. Można rozważyć jejunostomię odżywczą, zwłaszcza u chorych, u których przewiduje się pooperacyjną chemioradioterapię (CRTH).

Neoadiuwantową CRTH niekiedy stosuje się w rakach połączenia przełykowo-żołądkowego, natomiast jej zastosowanie w rakach żołądka jest przedmiotem badań klinicznych. Napromienianie paliatywne u chorych z guzem nieresekcyjnym jest uzasadnione wyłącznie w przypadkach niedokrwistości spowodowanej krwawieniem z guza.

U chorych na resekcyjnego raka żołądka lub raka połączenia przełykowo-żołądkowego okołooperacyjna CTH (stosowana zarówno przed operacją, jak i po zabiegu) pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia (całkowitego i wolnego od nawrotu choroby) w porównaniu z leczeniem operacyjnym.

Podobne obserwacje dotyczą uzupełniającej CRTH. Mimo że metoda ta została uznana za standardową w Stanach Zjednoczonych, w krajach europejskich zwykle wykorzystuje się ją u chorych po nieoptymalnej limfadenektomii (obejmującej < 15 węzłów chłonnych) lub po resekcji mikroskopowo nieradykalnej (R1).

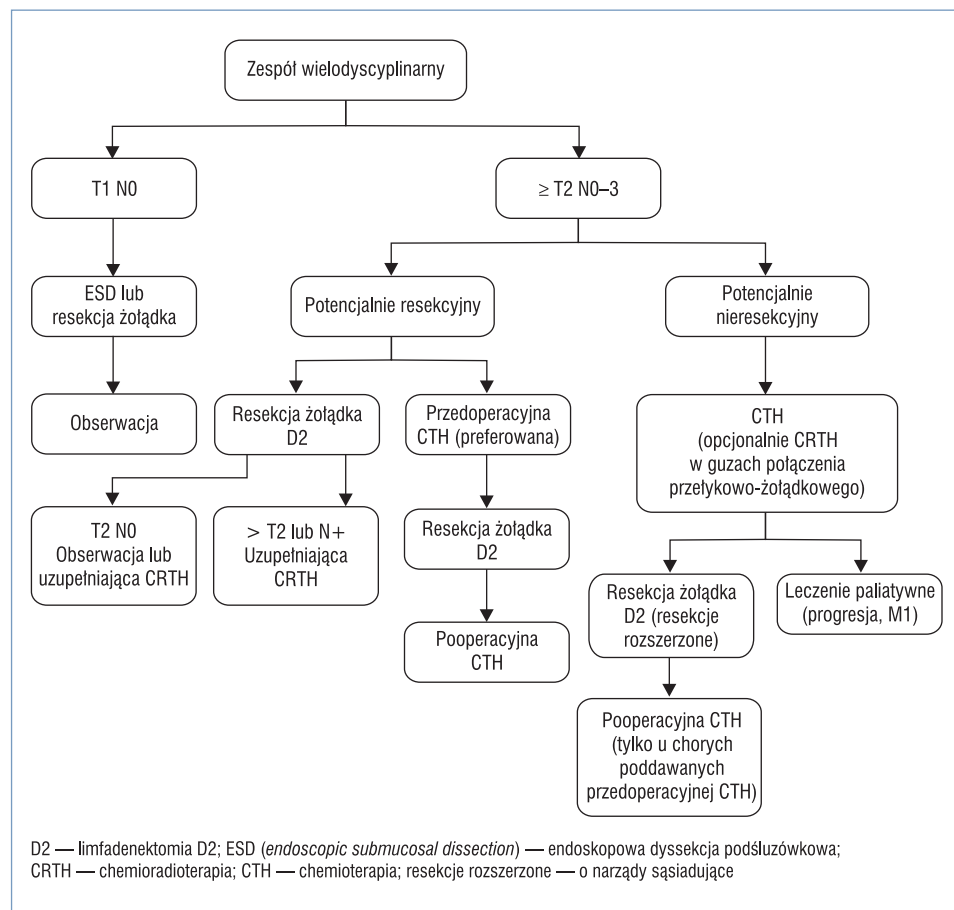
Chemioterapia rozlanego raka żołądka wpływa zarówno na przedłużenie czasu przeżycia, jak i poprawę jakości życia chorych.

Według danych pochodzących z amerykańskiego rejestru *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) dotyczących chorych na raka żołądka, leczonych operacyjnie w latach 1991–2000, odsetek 5-letnich przeżyć w I stopniu zaawansowania nowotworu wynosi: 57–71%, w II — 33–46%, a w III — 9–20%. W Stanach Zjednoczonych i Europie przeżycia są 2-krotnie gorsze (20–25%) niż w Japonii (52%). Według danych z badania EUROCARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł w Polsce 14% (średnia europejska: 25%).

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Wczesne postacie raka (T1aN0; < 2 cm; typ jelitowy/G1; bez owrzodzenia; w dalszej 1/3 części żołądka) można leczyć metodami endoskopowymi za pomocą endoskopowej podśluzówkowej dyssekcji (ESD, *endoscopic submucosal dissection*). Jeśli wynik badania histopatologicznego potwierdza resekcję R0, nie ma potrzeby dalszego leczenia. U chorych na wczesnego raka żołądka (\leq T1bN0–1M0) zakres operacji można ograniczyć do częściowej resekcji żołądka oraz limfadenektomii D1+ (stacje węzłowe 1–7, 8, 9).

We wszystkich innych stopniach zaawansowania zaleca się wycięcie całkowite lub przynajmniej 2/3 żołądka (w zależności od lokalizacji guza) z limfadenektomią D2. W przypadku stwierdzenia naciekania sąsiednich narządów usprawiedliwione są resekcje poszerzone o wycięcie zajętych narządów. Rozszerzanie zakresu limfadenektomii o węzły chłonne okołoaortalne nie jest uzasadnione (postępowanie u chorych w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych przedstawiono na rycinie 15).



Rycina 15. Postępowanie u chorych na raka żołądka w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych M0

U chorych z cechą M1 w dobrym stanie ogólnym zaleca się CTH lub chirurgię paliatywną, natomiast u chorych w złym stanie ogólnym rekomenduje się wyłącznie postępowanie objawowe. Nie zaleca się paliatywnej resekcji żołądka, gdy u chorego nie występują objawy kliniczne.

Chemioterapia okołoperacyjna

Wykazano zwiększenie o 13% odsetka 5-letnich przeżyć u chorych otrzymujących CTH okołoperacyjną, według schematu ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl we wlewie ciągłym — tab. 7), a także u chorych leczonych cisplatyną z fluorouracylem (38% wobec 24%). Ze względu na wygodę podawania w wielu ośrodkach stosowana jest kapecytabina (schemat ECX) zamiast fluorouracylu we wlewach przedłużonych, chociaż postępowanie opiera się tylko na porównywalnej skuteczności obu fluoropirymidyn w leczeniu paliatywnym i nie zostało ocenione u chorych poddawanych gastrektomii.

Leczenie okołoperacyjne składa się z 3 cykli CTH przed leczeniem chirurgicznym oraz 3 cykli po operacji (ECF) lub 2–3 cykli CTH przed zabiegiem i 3–4 po resekcji (cisplatyna z fluorouracylem). Pooperacyjna CTH nie jest kontynuowana jedynie u chorych z progresją w trakcie leczenia przedoperacyjnego lub w przypadkach wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Stopień odpowiedzi mikroskopowej nie powinien mieć wpływu na zakres leczenia operacyjnego (gastrektomia z limfadenektomią D2). W przypadku progresji choroby w czasie CTH przedoperacyjnej należy ponownie ocenić operacyjność i, o ile to tylko możliwe, wykonać zabieg operacyjny. Jeśli progresja wiąże się z nieoperacyjnością, wskazane jest zastosowanie CHT drugiej linii lub CRTH.

Doświadczenie japońskie z lekiem S-1 wskazuje na poprawę rokowania po zastosowaniu uzupełniającej CTH, nie ma to jednak przeniesienia na populację nieazjatycką. Niektóre metaanalizy dotyczące chorych pochodzących z krajów innych niż azjatyckie sugerują, że uzupełniająca CTH może nieznacznie wydłużać czas przeżycia w porównaniu z wyłącznym leczeniem operacyjnym, jednak samodzielnej CTH pooperacyjnej (bez leczenia przedoperacyjnego) nie można uznać za standardowe i zalecane postępowanie.

Radioterapia

Leczenie pooperacyjne

Pooperacyjna CRTH zwiększa odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych o 11% w porównaniu z samodzielnym leczeniem chirurgicznym (mediana przeżycia — 36 wobec 27 miesięcy).

Leczenie obejmuje 1 cykl CTH złożonej z FU w dawce 425 mg/m²/dobę przez 5 dni i folinianu wapniowego 20 mg/m²/dobę przez 5 dni, następnie po 28 dniach napromienianie do dawki 45 Gy (frakcje 1,8 Gy) wraz z CTH według schematu: fluorouracyl 400 mg/m² wraz z folinianem wapniowym w dawce 20 mg/m²/dobę przez pierwsze 4 i przez 3 ostatnie dni napromieniania, a po miesiącu od zakończenia radioterapii (RTH) 2 kolejne cykle CTH, w dawkach jak w pierwszym kursie, podawane w odstępie miesiąca. Obszar napromieniania powinien obejmować łożo żołądka i regionalne węzły chłonne.

Z jednej strony, pojawiają się wątpliwości dotyczące zasadności stosowania takiego leczenia, związane z nieadekwatnym zakresem limfadenektomii u większości chorych włączonych do badania oraz sposobem planowania RTH. Z drugiej strony, wyniki badań bez grupy kontrolnej wskazują, że efekt CRTH utrzymuje się także u chorych poddanych limfadenektomii D2.

Po resekcji R1 wskazane jest podwyższenie dawki na obszar zajętego obszaru do 50–54 Gy.

Tabela 7. Wybrane schematy chemioterapii stosowane w leczeniu okołoperacyjnym oraz paliatywnym raka żołądka

<p>DCF Docetaksel 75 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 1-godzinny, dzień 1. Cisplatyna 75 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 4-godzinny, dzień 1. Fluorouracyl 750 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5. co 4 tygodnie, nie więcej niż 8 cykli</p> <p>ECF Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1. Cisplatyna 60 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1. Fluorouracyl 200 mg/m²/dobę <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie, nie więcej niż 8 cykli w leczeniu paliatywnym, 6 cykli w leczeniu okołoperacyjnym (3 przed zabiegiem i 3 po zabiegu)</p> <p>ECX Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1. Cisplatyna 60 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1. Kapecytabina 1250 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie</p> <p>EOX Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1. Oksaliplatyna 130 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1. Kapecytabina 1250 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie</p> <p>CPT-11 + FU/LV Irynotekan 180 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 90-minutowy, dzień 1. Folinian wapniowy 200 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1. i 2. Fluorouracyl 400 mg/m² <i>i.v.</i> (bolus), następnie 600 mg/m² 22-godzinny wlew ciągły, dzień 1. i 2. cykle co 2 tygodnie</p>	<p>XP Kapecytabina 2000 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–14. Cisplatyna 80 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2–4-godzinny, dzień 1. cykle co 3–4 tygodnie</p> <p>FUP Fluorouracyl 750–1000 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5. Cisplatyna 75–100 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 1-godzinny, dzień 1. cykle co 4 tygodnie W leczeniu okołoperacyjnym: Fluorouracyl 800 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5. Cisplatyna 100 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1. co 28 dni (2–3 cykle przez zabiegiem i 3–4 po zabiegu)</p> <p>ELF Folinian wapniowy 300 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew 10-minutowy, dzień 1.–3. Etopozyd 120 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew 30–60-minutowy, dzień 1.–3. Fluorouracyl 500 mg/m²/d., <i>i.v.</i> wlew 10-minutowy, dzień 1.–3. cykle co 4 tygodnie</p> <p>Trastuzumab z XP/FUP Trastuzumab: dawka nasycająca 8 mg/kg, kolejne dawki 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1.; kontynuowany po zakończeniu CTH aż do progresji lub toksyczności Cisplatyna 80 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1. Fluorouracyl 800 mg/m²/d., wlew ciągły <i>i.v.</i>, dzień 1.–5. lub Cisplatyna 80 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1. Kapecytabina 2000 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–14. co 3 tygodnie</p>
--	--

Leczenie paliatywne

Napromienianie paliatywne jest uzasadnione w przypadkach braku możliwości wykonania resekcji raka żołądka z niedokrwiistością oraz zwężenia/niedrożności w okolicy wpustu lub odźwiernika.

Zastosowanie napromieniania w dawce 30 Gy, w 10 frakcjach, może na pewien czas (3–6 miesięcy) zmniejszyć krwawienie lub poprawić pasaż treści pokarmowej.

Leczenie uogólnionego raka żołądka

Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Metaanalizy wskazują, że kapecytabina jest nieco skuteczniejsza niż fluorouracyl oraz że schematy 3-lekowe zawierające antracyklinę mają przewagę nad 2-lekowymi. Z powodu toksyczności należy unikać stosowania fluorouracylu w postaci wstrzyknięć zamiast wykorzystywania ciągłych wlewów.

Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirimidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX — tab. 7). Dodanie docetakselu do CTH zawierającej fluorouracyl i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z CTH 2-lekową, ale wiąże się z większą toksycznością, dlatego zalecana jest profilaktyka pierwotna granulopoetynami. Zastąpienie fluorouracylu kapecytabiną oraz cisplatyny oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej akceptowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego. Co więcej, w badaniu III fazy wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych schematem EOX był nieco dłuższy niż grupy otrzymującej ECF (odsetek 1-roczyńnych przeżyć 47% wobec 38%). Porównywalną skuteczność z CTH zawierającą sole platyny i fluorouracyl ma irynotekan z fluorouracylem oraz folinianem wapnia, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny. Monoterapię fluorouracylem można zastosować u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny. Dodanie trastuzumabu do CTH cisplatyną i fluoropirimidyną w leczeniu pierwszej linii chorych z rakiem wykazującym nadekspresję HER2 zwiększa medianę czasu przeżycia prawie o 3 miesiące. Największą korzyść odnoszą chorzy z nadekspresją receptora ocenioną immunohistochemicznie na 3+, której z reguły towarzyszy amplifikacja genu (mediana — 17,9 wobec 12,3 miesiąca).

Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Dotychczas nie określono optymalnego schematu leczenia, ale wykazano, że podawanie irynotekanu ma przewagę nad leczeniem objawowym.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie ustalono optymalnego schematu nadzoru po leczeniu. Zwykle zaleca się wizyty kontrolne co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a później raz w roku. Badania obrazowe, endoskopię oraz badania krwi wykonuje się w zależności od symptomatologii. Leczenie nawrotów jest mało skuteczne i wskazania są indywidualizowane.

Zalecane piśmiennictwo

- Ajani J.A., Mansfield P.F., Janjan N. i wsp. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2774–2780.
- AJCC Cancer Staging Handbook. Wyd. 7. Springer-Verlag, Nowy Jork 2010: 145–152.
- Asakura H., Hashimoto T., Harada H., Mizumoto M. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011; 137: 125–130.
- Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A. i wsp. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–697.
- Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 11–20.
- Cunningham D., Starling N., Rao S. i wsp. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 36–46.
- Dank M., Zaluski J., Barone C. i wsp. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1450–1457.
- Dikken J.L., Jansen E.P., Cats A. i wsp. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2430–2435.
- Florica F., Cartei F., Enea N. i wsp. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33: 729–740.
- Liu T.S., Wang Y., Chen S.Y. i wsp. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 1208–1216.
- Lutz M.P., Zalberg J.R., Ducreux M. i wsp. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer — Differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur. J. Cancer* 2012; 48: 2941–2953.
- Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. i wsp. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 725–730.
- Matzinger O., Gerber E., Bernstein Z. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 164–175.
- Okines A.F., Norman A.R., McCloud P. i wsp. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1529–1534.
- Polkowski M., Pałucki J., Wrońska E. i wsp. Endosonography versus helical computed tomography for loco-regional staging of gastric cancer. *Endoscopy* 2004; 36: 61–23.
- Smalley S.R., Gunderson L., Tepper J. i wsp. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 283–293.
- Stahl M., Walz M.K., Stuschke M. i wsp. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 851–856.
- Tey J., Back M.F., Shakespeare T.P. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67: 385–388.
- Valentini V., Cellini F., Minsky B.D. i wsp. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 176–183.
- van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. i wsp. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4991–4997.
- van Cutsem E., van de Velde C., Roth A. i wsp. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the EORTC gastrointestinal cancer group. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 182–194.

Wagner A.D., Unverzagt S., Grothe W. i wsp. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 3: CD004064.

Ychou M., Boige V., Pignon J.P. i wsp. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1715–1721.

Nowotwory jelita cienkiego

Roman Herman, Jakub Pałucki, Piotr Potemski

Epidemiologia i etiopatogeneza

Nowotwory jelita cienkiego stanowią mniej niż 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych i około 1–3% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego. W 2010 roku w Polsce rozpoznano je u 120 mężczyzn i 121 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,42 i 0,34/10⁵).

Kilkukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia raka jelita cienkiego towarzyszy chorobie Leśniowskiego-Crohna. Jest ono podwyższone również u chorych z polipami sporadycznymi, zespołem polipowatości rodzinnej (FAP, *familial adenomatous polyposis*), zespołem Lynch (HNPCC, *hereditary non-polyposis colorectal cancer*), zespołem Peutz-Jeghersa (polipy żołądka i jelit, pigmentacja połączeń śluzówkowo-skórnych) oraz chorobą trzewną i AIDS. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania należą przebyta cholecystektomia, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Patomorfologia

Najczęściej spotykanymi typami histologicznymi wśród złośliwych nowotworów jelita cienkiego są: rak gruczolowy (około 50%), rakowiak, chłoniak (zwykle niezziarniczy T-komórkowy; czynnikiem usposabiającym jest choroba trzewna), mięsak (najczęściej *leiomyosarcoma*, rzadziej *angiosarcoma* lub *liposarcoma*) oraz nowotwór podścieliska układu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumour*).

Jelito cienkie (20–30%) to drugie po żołądku (50–60%) najczęstsze miejsce występowania GIST.

Rakowiaki stanowią 20–50% wszystkich nowotworów jelita cienkiego i jest to drugie po wyrostku robaczkowym najczęstsze miejsce ich lokalizacji; częstość ich występowania rośnie.

Rak gruczolowy najczęściej jest zlokalizowany w dwunastnicy i jelicie czczym (często wielomiejscowo synchroniczne lub metachroniczne), natomiast rakowiaki i mięsaki — w jelicie biodrowym.

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Raki jelita cienkiego długo przebiegają bezobjawowo, dlatego we wczesnych stadiach rozpoznaje się je przypadkowo. Z upływem czasu połowa złośliwych i większość niezłośliwych

nowotworów staje się guzami objawowymi. Objawy przez długi czas są niespecyficzne, co powoduje opóźnienie postawienia prawidłowej diagnozy o 6–8 miesięcy.

Przedoperacyjne rozpoznanie tego nowotworu dotyczy około 50% chorych; pozostali są leczeni według wskazań nagłych lub poddawani zabiegom diagnostycznym — laparotomii bądź laparoskopii zwiadowczej.

Nowotwory jelita cienkiego często powodują zwężenie światła jelita, a także wgłobienie i niedrożność, rzadziej — napadowe (poposiłkowe) bóle brzucha oraz jawne lub utajone krwawienia do przewodu pokarmowego. U części chorych występuje utrata masy ciała, a w badaniu przedmiotowym wyczuwa się ruchomy guz w jamie brzusznej. U około 10% chorych (najczęściej z chłoniakami lub mięsakami) dochodzi do perforacji guza.

W diagnostyce różnicowej tego nowotworu należy uwzględnić rakowiaka i wykonać badania laboratoryjne, w tym oznaczenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w moczu.

Diagnostyka endoskopowa

W diagnostyce endoskopowej od niedawna są dostępne dwie metody: kapsułka endoskopowa oraz enteroskopia balonowa.

Badanie z wykorzystaniem kapsułki endoskopowej polega na połknięciu kapsułki, która wykonuje 4–16 zdjęć na sekundę i wysyła uzyskane obrazy drogą radiową do czytelnika umieszczonego przy chorym. Kapsułka przemieszcza się ponad 10 godzin przez przewód pokarmowy. Z wykonanych zdjęć powstaje film obrazujący jelito cienkie — obecnie nie ma możliwości uzyskania tym sposobem materiału do badania histologicznego. Metodę tę wykorzystuje się głównie w diagnostyce niewyjaśnionego krwawienia z przewodu pokarmowego, ale także w diagnozowaniu nowotworów jelita cienkiego. Jest ona nieinwazyjna i bezpieczna, a jedyny problem może stanowić zatrzymanie kapsułki u osób ze zwężeniem, związane z koniecznością planowej operacji (zwykle i tak niezbędnej).

Enteroskopia dwubalonowa to inwazyjny zabieg endoskopowy przeprowadzany za pomocą długiego endoskopu z systemem balonowym na końcu, umożliwiającym wprowadzenie aparatu przez znaczną część jelita cienkiego. Przy wprowadzeniu endoskopu od strony jamy ustnej i przy drugim podejściu przez odbyt można uwidocznić całe jelito cienkie. Endoskop umożliwia pobieranie wycinków, usuwanie polipów i tamowanie krwawienia. Jednak jest to procedura czasochłonna (trwa ok. 2 h), trudna technicznie i wymagająca znieczulenia.

W Polsce są dostępne oba opisane typy zabiegów.

Badania obrazowe

Podobnie jak w przypadku raka żołądka, jednym z najczęściej stosowanych badań obrazowych w ocenie stopnia zaawansowania nowotworów dwunastnicy i jelita cienkiego jest komputerowa tomografia (KT). Obszar badania powinien obejmować jamę brzuszną i miednicę. Istotna jest technika badania pozwalająca uwidocznić ścianę jelita cienkiego — jest to możliwe przy odpowiednim wypełnieniu jelita środkiem kontrastowym (w praktyce najczęściej jest to woda), podawanym przez cewnik położony w dwunastnicy (enterokliza KT) lub doustnie (enterografia KT). Badanie należy wykonać w hipotonii farmakologicznej (podanie hioscyny) oraz po dożylnym podaniu kontrastu. Odpowiednia technika badania umożliwia ocenę nacieku ściany jelita i szerzenia się guza na otoczenie oraz wykrycie obecności powiększonych węzłów chłonnych, rozsiewu śródtrzewnowego oraz przerzutów krwiopochodnych.

W wyspecjalizowanych ośrodkach diagnostycznych można osiągnąć wyniki podobne do uzyskanych w KT, stosując rezonans magnetyczny (MR).

Zastosowanie konwencjonalnych badań radiologicznych (pasaż jelita cienkiego) jest ograniczone do oceny czynnościowej przechodzenia zawiesiny barytu przez kolejne odcinki przewodu pokarmowego i nie umożliwia określenia stopnia zaawansowania.

Ustalenie prawidłowego rozpoznania nowotworów jelita cienkiego nadal jest trudne i często możliwe dopiero podczas diagnostycznej laparotomii lub laparoskopii, choć wprowadzenie endoskopii kapsułkowej przyczyniło się do poprawy sytuacji.

Ocena zaawansowania

Zgodnie z klasyfikacją *Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee* (UICC/AJCC) zaawansowanie nowotworu określa się na podstawie systemu TNM (tab. 8 i 9).

Tabela 8. Definicje cech TNM w nowotworach jelita cienkiego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1a	Guz nacieka <i>lamina propria</i>
T1b	Guz nacieka błonę podśluzową
T2	Guz nacieka warstwę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka warstwę podsurowiczą lub tkanki otaczające błonę mięśniową w miejscach, w których jelito nie jest pokryte otrzewną; naciek < 2 cm
T4	Perforacja otrzewnej trzewnej lub bezpośrednie naciekanie innych narządów bądź struktur (w tym innej pętli jelita cienkiego, krezki lub przestrzeni zaotrzewnowowej na odcinku > 2 cm, a także ściany jamy brzusznej; naciek trzustki lub dróg żółciowych — tylko dla guzów dwunastnicy)
N	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
NX	Nie można ocenić węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do 1–3 węzłów chłonnych
N2	Obecność przerzutów do ≥ 4 węzłów chłonnych
M	Przerzuty do odległych narządów
M0	Nieobecność odległych przerzutów
M1	Obecność odległych przerzutów

Tabela 9. Klasyfikacja zaawansowania nowotworów jelita cienkiego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 r.)

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	Każde T	N1	M0
IIIB	Każde T	N2	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Leczenie i rokowanie

Całkowita duodenektomia z zaoszczędzeniem trzustki jest zalecana jako leczenie pojedynczych polipów dwunastnicy o wysokim ryzyku (niemożliwych do wycięcia miejscowego) oraz polipowatości dwunastnicy u chorych z zespołem FAP. Operacja ta umożliwi zachowanie całej trzustki i wykonanie mniejszej liczby zespołów niż w klasycznej operacji Whipple’a, chociaż odsetek powikłań jest zbliżony.

Jedyną metodą leczenia radykalnego jest leczenie operacyjne: endoskopowe w przypadku polipów lub raka w polipie bądź chirurgiczne wycięcie jelita na drodze laparotomii albo laparoskopowo. Wykonanie resekcji R0 jest możliwe u 40–65% chorych i powinno obejmować zmieniony odcinek jelita wraz z guzem i marginesami zdrowych tkanek oraz regionalnym układem chłonnym. W rakach okolicy okołobrodawkowej dwunastnicy może być konieczna pankreatoduodenektomia. W przypadkach nieresekcyjnych zwykle wykonuje się zespolenie omijające.

Rokowanie zależy głównie od zaawansowania oraz resekcyjności guza. Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji wynosi 10–30%.

Chemioterapia

Dane dotyczące wartości leczenia systemowego nowotworów jelita cienkiego pochodzą głównie z analiz retrospektywnych obejmujących stosunkowo niewielkie grupy chorych.

Leczenie przerzutowego raka jelita cienkiego

Zastosowanie skojarzenia fluorouracylu, mitomycyny i doksorubicyny (schemat FAM) umożliwia uzyskanie około 20% odpowiedzi objektywnych i mediany czasu przeżycia wynoszącej 8 miesięcy. Pewną korzyść, zwłaszcza w odniesieniu do czasu wolnego od progresji oraz odsetka odpowiedzi bezpośrednich, może przynieść dołączenie do fluorouracylu analogu platyny, przede wszystkim cisplatyny.

W najnowszym badaniu prospektywnym II fazy, dotyczącym małej grupy chorych na nieoperacyjnego raka jelita cienkiego lub brodawki Vatera, zastosowano skojarzenie kapecytabiny z oksaliplatyną i u połowy z nich uzyskano odpowiedź objektywną, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 13 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego osiągnęła 20 miesięcy (jedne z najlepszych wyników opisanych w piśmiennictwie).

Leczenie uzupełniające raka jelita cienkiego

Mimo że do leczenia uzupełniającego po radykalnym zabiegu operacyjnym na ogół kwalifikowano chorych w III stopniu zaawansowania, retrospektywna analiza dotycząca łącznie 54 osób wskazuje, że w porównaniu z wyłączną obserwacją chorzy poddani leczeniu uzupełniającemu odnieśli korzyść w postaci wydłużenia czasu wolnego od choroby. W związku z tym u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, będących w dobrym stanie sprawności ogólnej i niemających przeciwwskazań do CTH, można rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego zawierającego fluoropirymidynę.

Leczenie systemowe innych nowotworów jelita cienkiego

Leczenie systemowe chłoniaków, mięsaków oraz GIST opisano w odpowiednich rozdziałach niniejszego opracowania.

Radioterapia

Nie wykazano korzyści ze stosowania uzupełniającej RTH lub CRTH u chorych na raka jelita cienkiego. W niektórych ośrodkach uzupełniająca RTH stosuje się u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (naciekanie trzustki, niski stopień zróżnicowania raka, przerzuty do węzłów chłonnych, naciekanie raka w marginesach resekcji), ponieważ może zmniejszyć ryzyko nawrotu miejscowego nowotworu, ale jej wpływ na czas przeżycia jest niepewny.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie opracowano schematów nadzoru u chorych na nowotwory jelita cienkiego.

Zalecane piśmiennictwo

- AJCC Cancer Staging Handbook. 7th Edition. Springer-Verlag, Nowy Jork 2010: 153–159.
- Canavan C., Abrams K.R., Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 1097–1104.
- Fishman P.N., Pond G.R., Moore M.J. i wsp. Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: a retrospective review of 113 cases. *Am. J. Clin. Oncol.* 2006; 29: 225–231.
- Gibson M.K., Holcroft C.A., Kvols L.K. i wsp. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2005; 10: 132–137.
- Ito H., Perez A., Brooks D.C. i wsp. Surgical treatment of small bowel cancer: a 20-year single institution experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7: 925–930.
- Overman M.J., Kopetz S., Wen S. i wsp. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2008; 113: 2038–2045.
- Verma D., Stroehlein J.R. Adenocarcinoma of the small bowel: a 60-yr perspective derived from M.D. Anderson Cancer Center Tumor Registry. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1647–1654.
- Zureikat A.H., Heller M.T., Zeh III H.J. Cancer of the small intestine. W: DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (red.). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Wyd. 9. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2011.

Rak trzustki i brodawki Vatera

Aleksandra Łacko, Wojciech Polkowski, Jarosław Reguła, Jakub Pałucki

Epidemiologia

Nowotwory trzustki stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów. Zajmują 10. i 12. miejsce wśród zachorowań, a 6. i 7. w strukturze umieralności z powodu chorób nowotworowych, odpowiednio, u mężczyzn i kobiet. Ryzyko zachorowania jest większe u mężczyzn i rośnie z wiekiem.

Gruzołowy rak brodawki Vatera występuje rzadko, stanowi około 0,2% nowotworów przewodu pokarmowego i 7% nowotworów okolicy okołobrodawkowej.

Etiopatogeneza

Głównymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka trzustki są palenie tytoniu, otyłość oraz brak aktywności fizycznej. Większa zapadalność na nowotwory trzustki wiąże się z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie, na przykład zespołem dziedzicznego przewlekłego zapalenia trzustki, dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością (HNPCC, *hereolitary nonpolyposis colon cancer*), mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*, zespołem Peutza i Jeghersa (mutacje w genie *STK11*), rodzinnym zespołem znamion atypowych oraz *ataxia-teleangiectasia*. Ryzyko zachorowania u osób z obciążonym wywiadem rodzinnym (zachorowanie u krewnego pierwszej linii) jest 18-krotnie większe niż w populacji ogólnej.

Guzy brodawki Vatera mogą występować sporadycznie, głównie w starszym wieku lub jako element zespołów uwarunkowanych genetycznie (FAP lub zespół Lynch). W części przypadków mają charakter łagodnego gruczolaka.

Patomorfologia

Nowotwory okolicy tak zwanego pola trzustkowo-dwunastniczego wywodzą się z głowy trzustki, dalszego odcinka przewodu żółciowego wspólnego lub brodawki Vatera. Gruzołak-rak przewodowy stanowi około 95% zewnątrzwydzielniczych złośliwych nowotworów trzustki. Około 2/3 guzów rozwija się w głowie trzustki, pozostałe — w trzonie i ogonie.

Przebieg kliniczny i rokowanie raków brodawki Vatera są związane z lokalizacją anatomiczną i typem histologicznym. Nowotwory wywodzące się z dystalnego odcinka przewodu żółciowego są bardziej agresywne, a ich przebieg jest podobny jak w raku trzustki.

W zaawansowanych przypadkach raków tej okolicy biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) wykonana pod kontrolą ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (KT) sta-

nowi podstawę zarówno morfologicznej weryfikacji procesu nowotworowego, jak i określenia typu nowotworu.

Standardowa pooperacyjna ocena patomorfologiczna poza opisem makroskopowym powinna zawierać następujące informacje:

- typ histologiczny nowotworu według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*);
- ocenę zaawansowania według klasyfikacji *Union for International Cancer Control/American Joint Cancer Committee* (UICC/AJCC);
- liczbę i lokalizację usuniętych węzłów chłonnych oraz informację o ich zajęciu przez przerzuty;
- stopień zróżnicowania nowotworu;
- ocenę marginesów wolnych od nacieków nowotworowych — ze względu na duży odsetek nawrotów miejscowych szczególnie istotna jest ocena okolicy zaotrzewnowej zawierającej okołonnerwową tkankę łączną przylegającą do tętnicy kręzkowej (w preparacie pooperacyjnym okolica ta powinna być oznaczona przez chirurga).

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Celem wstępnej diagnostyki są: potwierdzenie rozpoznania, ocena stopnia zaawansowania choroby i jej resekcyjności oraz stanu chorego, co umożliwia ustalenie planu leczenia.

Badanie kliniczne i badania laboratoryjne

Wczesny rak trzustki zwykle jest wykrywany przypadkowo. Podejrzanie nowotworu mogą budzić: atypowa cukrzyca lub nietolerancja glukozy (zwłaszcza u osoby w starszym wieku), objawy choroby zatorowo-zakrzepowej, epizod zapalenia trzustki o niejasnej etiologii.

Do najczęściej występujących objawów zaawansowanego raka trzustki należą:

- utrata masy ciała;
- bóle w nadbrzuszu (występują wcześniej u chorych z guzami ogona i trzonu) promieniujące do kręgosłupa, nasilające się po posiłkach, a złagodzone w pozycji embrionalnej;
- żółtaczkę (częściej u chorych z guzami głowy trzustki);
- biegunkę tłuszczową.

W badaniu przedmiotowym często stwierdza się wyczuwalny przez powłoki guz lub powiększony, zastoinowy pęcherzyk żółciowy (objaw Courvoisiera).

Dla raka brodawki Vatera w wywiadzie i badaniu przedmiotowym stwierdza się współistnienie przebiegającej bezbólowo żółtaczki mechanicznej oraz niedokrwistości. Do późnych objawów należą nudności, wymioty, brak łaknienia, utrata masy ciała, bóle brzucha oraz biegunka tłuszczowa będąca skutkiem niedoboru lipazy. W badaniu przedmiotowym czasem stwierdza się objaw Courvoisiera.

Przed rozpoczęciem terapii konieczna jest ocena stopnia sprawności chorego, wydolności szpiku kostnego, wątroby i nerek oraz oznaczenie CA 19-9 (*carbohydrate antigen 19-9*). Podwyższone stężenie CA 19-9 występuje u 75–85% chorych na raka trzustki, lecz także w nienowotworowych chorobach wątroby, trzustki i dróg żółciowych — miano przekraczające 100 j./ml ze znacznym prawdopodobieństwem wskazuje na obecność nowotworu. Jeśli jest planowane leczenie operacyjne, oznaczenie CA 19-9 może uzupełniać ocenę resekcyjności w badaniach obrazowych. Niskie stężenie CA 19-9 (< 100 j./ml) świadczy o niewielkim prawdopodobieństwie rozsiewu, wysokie miano (> 300 j./ml) może wskazywać na stadium

nieoperacyjne. Zawsze konieczne jest ustalenie rozpoznania w badaniu mikroskopowym (cytologicznym lub histologicznym).

Diagnostyka obrazowa i endoskopowa

Standardem diagnostyki obrazowej jest KT wykonana według protokołu trzustkowego. Badanie to pozwala określić stopień zaawansowania nowotworu oraz kryteria resekcyjności (zwłaszcza naciekanie naczyń krwionośnych). Do oceny ścian jelita u chorych z guzami okolicy brodawki Vatera KT wykonywana jest według innego protokołu z doustnym i dożylnym podaniem kontrastu. W przypadku guzów okolicy brodawkowej o wielkości poniżej 2 cm jedyną zmianą stwierdzoną w KT może być poszerzenie przewodu trzustkowego lub żółciowego wspólnego.

Wykonanie endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) może zapewnić drenaż żółci dzięki metodzie protezowania dróg żółciowych.

W przypadkach wątpliwych należy rozważyć wykonanie ultrasonografii endoskopowej (EUS). Badanie to pozwala na wykrycie i diagnostykę różnicową zmian w obrębie brodawki Vatera i jej otoczeniu oraz małych zmian w trzustce, a także umożliwia wykonanie biopsji. Stopniowanie raka brodawki Vatera przy użyciu tej metody przewyższa dokładnością pozostałe nieinwazyjne badania obrazowe.

Alternatywą dla KT jest badanie MR według odpowiedniego protokołu z podaniem dożylnym kontrastu w sekwencji dynamicznej, którego częścią jest cholangiopankreatografia magnetycznego rezonansu (MRCP). Technika ta pozwala na lepsze uwidocznienie zmian torbielowatych trzustki. Sekwencje MRCP umożliwiają nieinwazyjne obrazowanie dróg żółciowych i przewodów trzustkowych, co pozwala uniknąć inwazyjnej ECPW oraz zarezerwować ją dla przypadków, w których niezbędne jest odbarczenie dróg żółciowych.

Połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z KT (PET-KT) stanowi uzupełnienie pozostałych metod obrazowych — zwłaszcza w przypadkach różnicowania stanów zapalnych z procesem nowotworowym.

Endoskopia (gastroskopia, ECPW) umożliwia pobranie materiału do badania histologicznego u chorych z guzami brodawki Vatera.

Ocena zaawansowania

W ocenie zaawansowania powszechnie stosuje się klasyfikację UICC przedstawioną w tabelach 10–12.

W praktyce stosowany jest podział na stadium: operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II), zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III) oraz rozsia-
wu (stopień IV).

W wybranych przypadkach ocenę resekcyjności może uzupełniać laparoscopia diagnostyczna, zwłaszcza u chorych z dużymi guzami i podwyższonym stężeniem CA 19-9.

Leczenie — ogólne zasady, rokowanie

Zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe — odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on roz-

Tabela 10. Definicje cech TNM w raku trzustki według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza
T0	Guz nieobecny
Tis	Rak przedinwazyjny
T1	Guz ograniczony do trzustki o średnicy ≤ 2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki o średnicy > 2 cm
T3	Guz przekraczający granice trzustki, ale bez naciekania pnia trzewnego i tętnicy kręzkowej górnej
T4	Guz naciekający pień trzewny lub tętnicę kręzkową górną
N	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych*
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do węzłów chłonnych
M	Przerzuty odległe narządów
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

*Do regionalnych węzłów chłonnych zalicza się następujące grupy w zależności od lokalizacji guza: górne — powyżej głowy i trzonu trzustki; dolne — poniżej głowy i trzonu trzustki; przednie — trzustkowo-dwunastnicze przednie, odźwiernikowe (tylko dla raka głowy trzustki) i kręzkowe bliższe; tylne — trzustkowo-dwunastnicze tylne, przewodu żółciowego wspólnego i kręzkowe bliższe; śledzionowe — wnekli śledziony i ogona trzustki (tylko dla raka trzonu i ogona trzustki); trzewne — w sąsiedztwie pnia trzewnego (tylko dla raka głowy trzustki)

poznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.

Uzupełniająca chemioterapia (CTH) u chorych po resekcjach R0 przynajmniej 2-krotnie zwiększa odsetek przeżyć 5-letnich. Wartość uzupełniającej chemioradioterapii (CRTH) budzi kontrowersje.

Rokowanie u chorych leczonych chirurgicznie zależy przede wszystkim od doszczętności resekcji, a także od wielkości guza, zajęcia węzłów chłonnych, naciekania naczyń i nerwów oraz stopnia histologicznego zróżnicowania. Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest stężenie CA 19-9 powyżej 180 j./ml. Przedoperacyjne stężenie CA 19-9 powinno być oznaczone po ustąpieniu żółtaczki mechanicznej, ze względu na ryzyko uzyskania wyniku fałszywie dodatniego.

Średni czas przeżycia u chorych na zaawansowanego raka trzustki wynosi około 6 miesięcy. Systemowe leczenie paliatywne nieznacznie wydłuża czas przeżycia i nie zwiększa odsetka przeżyć wieloletnich.

Rak trzustki jest nowotworem, któremu towarzyszą nasilone objawy, przede wszystkim bólowe, znacząco pogarszające jakość życia. Dlatego poza leczeniem przeciwnowotworowym ważne jest postępowanie objawowe.

Tabela 11. Definicje cech TNM w raku brodawki Vatera według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza
T0	Guz nieobecny
Tis	Rak przedinwazyjny
T1	Guz ograniczony do brodawki Vatera lub zwieracza Oddiego
T2	Guz naciekający ścianę dwunastnicy
T3	Guz naciekający trzustkę
T4	Guz naciekający tkanki miękkie około trzustkowe lub inne sąsiednie narządy bądź struktury
N	Regionalne węzły chłonne*
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do węzłów chłonnych
M	Przerzuty do odległych narządów
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

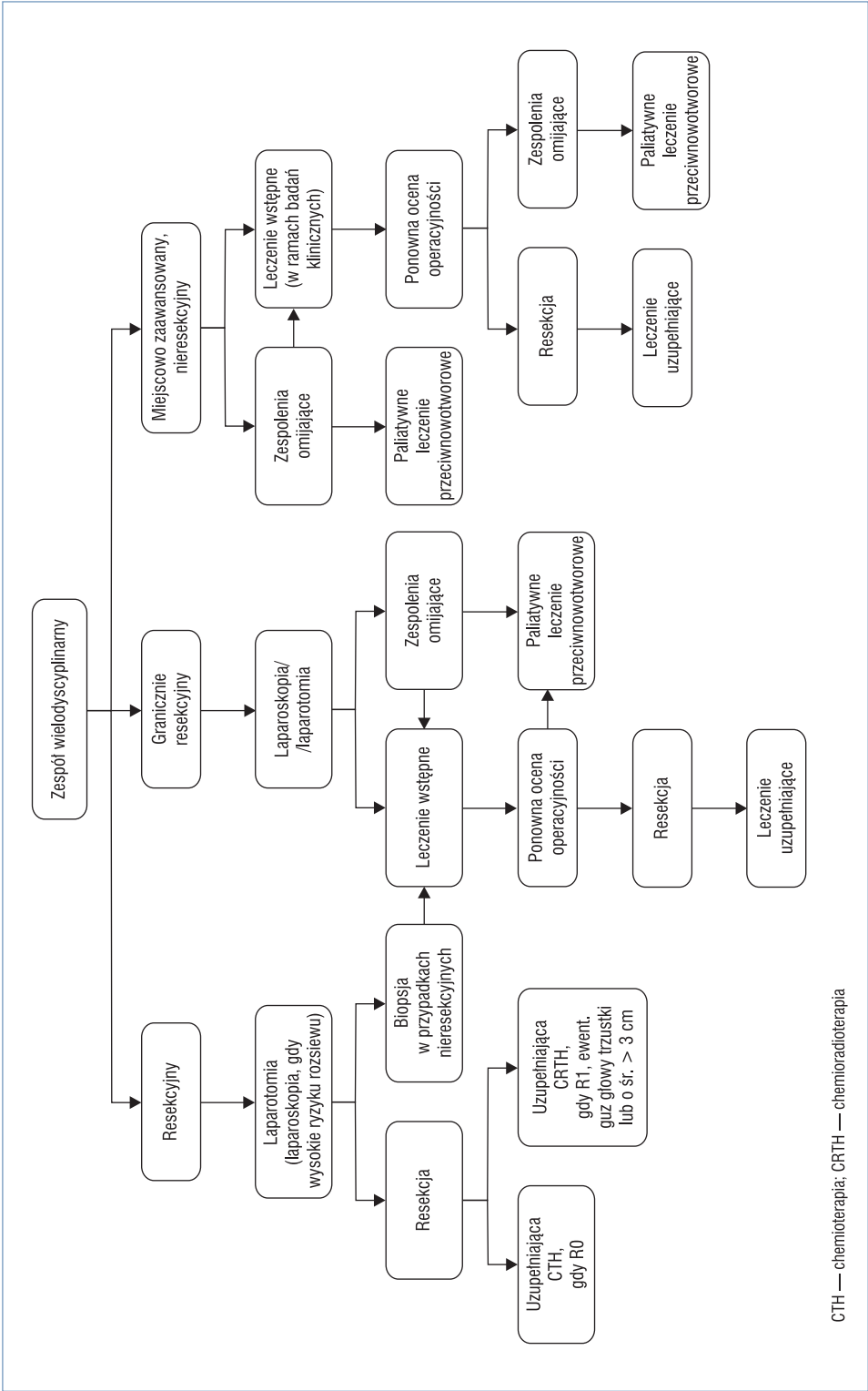
*Do regionalnych węzłów chłonnych zalicza się grupy w zależności od lokalizacji guza: górne — powyżej głowy i trzonu trzustki; dolne — poniżej głowy i trzonu trzustki; przednie — trzustkowo-dwunastnicze przednie, odźwiernikowe i krezkowe bliższe; tylne — trzustkowo-dwunastnicze tylne, przewodu żółciowego wspólnego i krezkowe bliższe

Tabela 12. Klasyfikacja zaawansowania raka trzustki i raka brodawki Vatera według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1–3	N1	M0
III	T4	Każde N	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Strategię terapii raka trzustki bez przerzutów odległych przedstawiono na rycinie 16. Radykalne leczenie operacyjne jest możliwe tylko u chorych w I i II stopniu zaawansowania. U części chorych leczenie neoadiuwantowe (indukcyjne) może umożliwić resekcję.

W leczeniu raka brodawki Vatera jedynie doszczętna resekcja jest postępowaniem radykalnym. Uzupełniająca CTH gemcytabiną lub fluorouracylem wydłuża czas przeżycia. Poope-



Rycina 16. Postępowanie u chorych na raka trzustki w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych

racyjną CRTH należy rozważyć przede wszystkim u chorych po niedoszczętnych resekcjach lub w przypadku zajęcia węzłów chłonnych. Do czynników prognostycznych należą: wielkość guza, zajęcie węzłów chłonnych, naciekanie naczyń i nerwów, stopień zróżnicowania, typ histologiczny, hiperbilirubinemia oraz doszczętność resekcji.

Wskazania do drenażu dróg żółciowych

Wskazaniem do drenażu dróg żółciowych są: długo trwająca (wiele tygodni) żółtaczka mechaniczna (stężenie bilirubiny > 16 mg/dl; objawy zapalenia dróg żółciowych) oraz konieczność odroczenia leczenia chirurgicznego na wiele tygodni, na przykład u chorych leczonych neoadiuwantowo. W takiej sytuacji należy wykonać ECPW (lub MRCP) i rozważyć protezowanie endoskopowe dróg żółciowo-trzustkowych. Jeżeli żółtaczka pojawiła się niedawno i stężenie bilirubiny nie przekracza 16 mg/dl, a guz wydaje się resekcyjny, można odstąpić od odbarczenia dróg żółciowych przed zabiegiem. Założenie samorozprężalnej protezy metalowej może być małoinwazyjnym postępowaniem u chorych nieoperacyjnych lub z guzem nieresekcyjnym.

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Rak trzustki

Leczenie raka trzustki w stadium operacyjnym

Radykalne leczenie chirurgiczne jest jedyną metodą pozwalającą na uzyskanie wyleczenia. Nie ma przeciwwskazań do resekcji w przypadku odcinkowego naciekania żyły wrotnej/ /krezkowej górnej (z wyjątkiem zakrzepicy, bez możliwości rekonstrukcji). Natomiast objawem nieresekcyjności lub znacznego ryzyka resekcji niedoszczętnej (R1/2) jest naciekanie pnia trzewnego, tętnicy wątrobowej lub krezkowej górnej, zwłaszcza na długim odcinku i powyżej 180° obwodu naczynia.

Operowanie z zamiarem wykonania resekcji niedoszczętnej jest nieuzasadnione. Doszczętne leczenie operacyjne powinien wykonać doświadczony chirurg. Metodą z wyboru jest klasyczna pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a lub jej modyfikacja z zaoszczędzeniem odźwiernika sposobem Traverso-Longmire'a, wraz z regionalną limfadenektomią. Chirurg powinien oznaczyć w preparacie operacyjnym margines zaotrzewnowy w celu umożliwienia właściwej oceny histopatologicznej. Przeprowadzenie rozszerzonej limfadenektomii nie poprawia przeżycia.

Znaczny odsetek nawrotów po resekcji uzasadnia próby wykorzystania leczenia uzupełniającego — CTH lub CRTH. Znamienne wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z obserwacją wykazano u chorych poddawanych CTH uzupełniającej gemcytabiną (odsetek 5-letnich przeżyć 21% wobec 9%) lub FU z folinianem wapniowym (odsetek 5-letnich przeżyć 24% wobec 14%), przy czym chorzy lepiej tolerują terapię GCB.

Wartość uzupełniającej CRTH, samodzielnie lub w skojarzeniu z wcześniejszą CTH, oraz sekwencja i schemat leczenia są przedmiotem kontrowersji. Korzyści z CTH GCB z następową CRTH opartą na FU mogą odnosić chorzy z guzami głowy trzustki, guzami o wielkości powyżej 3 cm, a zwłaszcza po resekcjach R1.

Tabela 13. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka trzustki

Gemcytabina (w leczeniu uzupełniającym): 1000 mg/m ² <i>i.v.</i> wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15.; 6 kursów co 28 dni
Fluorouracyl z LV (w leczeniu uzupełniającym): folinian wapniowy 20 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.–5.; fluorouracyl 425 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.–5.; 6 kursów co 28 dni
Gemcytabina : 1000 mg/m ² <i>i.v.</i> wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tygodniach (tydzień 8.) kolejny cykl — w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni
Gemcytabina z erlotynibem : gemcytabina 1000 mg/m ² <i>i.v.</i> wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tygodniach (tydzień 8.) kolejny cykl — gemcytabina w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni; erlotynib 100 mg <i>p.o.</i> na dobę (leczenie ciągłe)
FOLFIRINOX : oksaliplatyna 85 mg/m ² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1.; iryrotekan 180 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m ² <i>i.v.</i> (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m ² 46-godzinny wlew ciągły, cykle co 14 dni
Oksaliplatyna z fluorouracylem (2. linia): oksaliplatyna 85 mg/m ² , dzień 8. i 22.; folinian wapniowy 200 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1., 8., 15. i 22.; FU 2000 mg/m ² wlew 24-godzinny <i>i.v.</i> , dzień 1., 8., 15. i 22.; co 6 tygodni

Leczenie raka trzustki w stadium zaawansowania miejscowego

U chorych na raka trzustki w stadium nieoperacyjnym wybór strategii terapii zależy od stanu sprawności, obecności objawów oraz potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym. Możliwości leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki obejmują: paliatywną CTH, indukcyjną CTH z następową CRTH, indukcyjną CRTH lub leczenie wyłącznie objawowe.

Leczenie indukcyjne (CRTH lub CTH z następową CRTH) może zwiększyć szansę na wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego u chorych z guzami o granicznej resekcyjności. Chorzy z miejscowo zaawansowanymi guzami nieoperacyjnymi, u których uzyskano przynajmniej stabilizację po 3-miesięcznym leczeniu GCB, odnoszą korzyści z następowej CRTH.

U niektórych chorych niekwalifikujących się do operacji złagodzenie objawów choroby i poprawę jakości życia można uzyskać dzięki zastosowaniu endoskopowego protezowania zwężeń dwunastnicy lub przewodu żółciowego.

W zmianach uznanych śródoperacyjnie za bezwzględnie nieresekcyjne (bez przerzutów odległych), które powodują zwężenie dwunastnicy lub przewodu żółciowego wspólnego (żółtaczka mechaniczna) lub zagrażają jego wystąpieniem, należy wykonać podwójne zespolenia omijające żołądkowo-jelitowe (również profilaktycznie) i żółciowo-jelitowe.

Leczenie paliatywne

Podstawową metodą paliatywnego leczenia raka trzustki jest CTH. Do niedawna za standard uznawano monoterapię gemcytabiną (tab. 13). Nie wykazano, aby dodanie cisplatyny do gemcytabiny wpływało na wydłużenie czasu życia chorych, a dane dotyczące przewagi skojarzenia gemcytabiny z kapecytabiną w porównaniu z samą GCB są sprzeczne. Erlotynib dodany do gemcytabiny w pierwszej linii leczenia istotnie zwiększa jego toksyczność i nieznacznie wydłuża czas przeżycia, chociaż poprawa rokowania jest wyraźniejsza u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna przynajmniej 2. stopnia.

Ostatnio w badaniu III fazy wykazano, że wielolekowa CTH schematem FOLFIRINOX umożliwia potrojenie odsetka odpowiedzi obiektywnej (32% wobec 9%), podwojenie czasu wolnego od progresji (6,4 wobec 3,3 miesiąca) oraz znaczące (mediana — 11,1 wobec 6,8 miesiąca) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego w porównaniu z monoterapią gemcytabiną. Stosowanie CTH według schematu FOLFIRINOX wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: neutropenii, powikłań żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia, jednak jakość życia chorych jest zachowana dłużej. Biorąc pod uwagę wyniki tej próby klinicznej, zastosowanie CTH FOLFIRINOX można rozważyć u wszystkich chorych na przerzutowego raka trzustki będących w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej — wartość takiego leczenia (zamiast CRTH w leczeniu wstępnym guzów granicznie resekcyjnych) nie została oceniona.

Chemioterapia drugiej linii nie może być uznana za standard, jednak u wybranych chorych leczonych wcześniej gemcytabiną (bardzo dobry lub dobry stan sprawności, odpowiedź i brak toksyczności leczenia pierwszej linii) można rozważyć zastosowanie skojarzenia fluorouracylu z oksaliplatyną, chociaż nie ustalono wpływu takiego postępowania na czas przeżycia. U chorych leczonych schematem FOLFIRINOX można podjąć próbę CTH gemcytabiną.

Zasadniczym celem paliatywnego leczenia raka trzustki jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. Część chorych może odnieść korzyść z zastosowania paliatywnej RTH. U chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolizy splotu trzewnego.

W każdym przypadku należy prowadzić bardzo staranne leczenie objawowe.

Rak brodawki Vatera

Leczenie raka brodawki Vatera w stadium operacyjnym

U około 60–80% chorych raka brodawki Vatera rozpoznaje się w stadium operacyjnym. Przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego są: wodobrzusze, naciekanie dużych naczyń przez nowotwór, zajęcie węzłów chłonnych poza zasięgiem resekcji, wszczepy nowotworu w błonie surowiczej oraz przerzuty narządowe.

Metodą z wyboru jest klasyczna pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a lub jej modyfikacja z zaoszczędzeniem odźwiernika sposobem Traverso-Longmire'a, wraz z regionalną limfadenektomią. Ponieważ zajęcie węzłów chłonnych stwierdza się u około 30% chorych z guzami T1, mniej radykalne resekcje miejscowe powinny być ograniczane do wybranych chorych (guz < 2,0 cm, przeciwwskazania do rozległych resekcji). Częstość nawrotów miejscowych w tej grupie sięga 50%. Endoskopowe resekcje są uzasadnione w przypadku wczesnych i przedinwazyjnych nowotworów. Mikro- lub makroskopowo nieradykalna resekcja endoskopowa jest wskazaniem do pankreatoduodenektomii.

U chorych w stadium nieoperacyjnym paliatywnym zabiegiem zmniejszającym żółtaczkę jest endoskopowe protezowanie dróg żółciowych. Zasady paliatywnego postępowania chirurgicznego są podobne do stosowanych u chorych na raka głowy trzustki.

Leczenie uzupełniające

U około 50–70% chorych leczonych chirurgicznie dochodzi do nawrotu. W badaniu klinicznym III fazy wykazano przewagę uzupełniającej CTH gemcytabiną lub fluorouracylem wobec obserwacji, zalecane jest jednak leczenie gemcytabiną. U chorych z czynnikami złego roko-

wania (resekcja R1, zajęcie węzłów chłonnych) podejmowano także próby zastosowania RTH lub uzupełniającej CRTH. Retrospektywne analizy wskazują, że napromienianie łoży guza oraz regionalnych węzłów chłonnych w skojarzeniu z fluorouracyłem wydaje się w takich chorych poprawiać kontrolę miejscową i przeżycia odległe.

Leczenie paliatywne

Wartość CTH w paliatywnym leczeniu jest niepewna. Mimo to u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej należy rozważyć zastosowanie skojarzenia gemcytabiny z cisplatyną, ponieważ w badaniu III fazy, obejmującym również chorych z tym nowotworem, wykazano wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z monoterapią GCB (patrz podrozdział na temat raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych).

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Według zaleceń *European Society for Medical Oncology* (ESMO) schemat nadzoru po leczeniu raka trzustki powinien być indywidualnie uzgadniany z chorym, ponieważ nie ma to wpływu na rokowanie. Jeśli przedoperacyjne stężenie CA 19-9 było podwyższone, zaleca się jego kontrolę co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata; dodatkowo co pół roku wykonuje się KT jamy brzusznej. Należy pamiętać o starannej kontroli objawów będących następstwem resekcji trzustki (cukrzyca, zaburzenia trawienia).

Po leczeniu raka brodawki Vatera sugerowany jest nadzór, głównie endoskopowy, co pół roku przez 2 lata, a następnie w odstępach rocznych.

Zalecane piśmiennictwo

- Bonet Beltrán M., Allal A.S., Gich I. i wsp. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat. Rev.* 2012; 38: 111–119.
- Chauffert B., Mornex F., Bonnetain F. i wsp. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1592–1599.
- Conroy T., Desseigne F., Ychou M. i wsp. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1817–1825.
- Evans D.B., Varadhachary G.R., Crane C.H. i wsp. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3496–3502.
- Heinemann V., Boeck S., Hinke A. i wsp. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 82.
- Horgan A.M., Amir E., Walter T., Knox J.J. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1934–1940.
- Huguet F., Girard N., Seblain-El Guerche C. i wsp. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2269–2277.
- Khanna A., Walker G.R., Livingstone A.S. i wsp. Is adjuvant 5-FU based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; 10: 689–697.
- Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. i wsp. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1960–1966.
- Narang A.K., Miller R.C., Hsu C.C. i wsp. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Radiat. Oncol.* 2011; 6: 126.

- Neoptolemos J., Moore M., Cox T. i wsp. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 147–156.
- Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C. i wsp. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073–1081.
- Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Tudur Smith C. i wsp. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 246–250.
- Neuhaus P., Riess H., Post S. i wsp. CONKO-001: final results of the randomized, prospective multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): LBA4504.
- Oettle H., Post S., Neuhaus P. i wsp. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–277.
- Park H.S., Lee J.M., Choi H.K. i wsp. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J. Magn. Reson. Imaging* 2009; 30: 586–595.
- Pelzer U., Schwane I., Stieler J. i wsp. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 1676–1681.
- Regine W., Winter K.A., Abrams R. i wsp. Fluorouracil based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the US Intergroup/RTOG 9704 Phase III trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 1319–1326.
- Stocken D.D., Buchler M.W., Dervenis C. i wsp. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 1372–1381.
- Valle J., Wasan H., Palmer D.H. i wsp. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1273–1281.
- van der Gaag N.A., Rauws E.A., van Eijck C.H. i wsp. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 129–137.
- Yang R., Cheung M.C., Byrne M.M. i wsp. Survival effects of adjuvant chemoradiotherapy after resection for pancreatic carcinoma. *Arch. Surg.* 2010; 145: 49–56.
- Yeo C.J., Cameron J.L., Lillemoe K.D. i wsp. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann. Surg.* 2002; 236: 355–366.

Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych

Roman Herman, Jakub Pałucki, Piotr Potemski, Wojciech Polkowski

Epidemiologia i etiopatogeneza

Rak pęcherzyka żółciowego występuje 3-krotnie częściej niż rak dróg żółciowych, częściej u kobiet i po 50. roku życia. Jest najczęstszym i najbardziej agresywnym nowotworem dróg żółciowych, z najkrótszym czasem przeżycia. W 90% przypadków współistnieje z kamicą pęcherzyka żółciowego, która 7-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania. Do innych czynników predysponujących do wystąpienia tego nowotworu należą: tak zwany porcelanowy pęcherzyk żółciowy (ryzyko 15–60%), przewlekła przetoka pęcherzykowo-jelitowa (15% w ciągu 15 lat), zwapnienia ściany pęcherzyka (około 10%), polip pęcherzyka (szczególnie > 1 cm), włókniako-mięśniakowatość ściany pęcherzyka, *fibroxantogranuloma*, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz wrodzona torbielowatość dróg żółciowych.

Rak (zewnątrzwątrobowych) dróg żółciowych stanowi około 2% wszystkich nowotworów złośliwych, a zachorowalność na ten nowotwór wynosi około $1/10^5$ /rok. W badaniach sekcyjnych stwierdza się go u 0,1–0,5% osób. Zachorowalność wzrasta po 60. roku życia i jest jednakowa dla obu płci. Do czynników etiopatogenetycznych zalicza się przewlekłe zapalenie dróg żółciowych, stany po zespoleniu przewodowo-jelitowym, zastój żółci, otyłość i nieprawidłowe połączenia dróg żółciowo-trzustkowych. Rak dróg żółciowych występuje u około 5% chorych po zespoleniu przewodowo-jelitowym lub przewodowo-dwunastniczym oraz po endoskopowej sfinkterektomii. Największe (30% w ciągu całego życia) ryzyko wystąpienia raka dróg żółciowych towarzyszy stwardniającemu zapaleniu dróg żółciowych.

Patomorfologia

Większość (80%) przypadków raka pęcherzyka żółciowego stanowi rak gruczolowy (*adenocarcinoma*). Pozostałe 20% to: raki płaskonabłonkowe, mieszane, drobnokomórkowe, nie-różnicowane, mięsaki i chłoniaki.

Najczęstszą postacią raka dróg żółciowych jest gruczolakorak; 90% tych nowotworów charakteryzuje się lokalizacją pozawątrobową.

Diagnostykę patomorfologiczną wykonuje się na podstawie wymazów lub wycinków uzyskanych podczas endoskopii. W przypadkach nowotworów zaawansowanych materiał komórkowy można uzyskać drogą biopsji aspiracyjnej pod kontrolą ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (KT).

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Objawy występują późno, dlatego raka pęcherzyka żółciowego rozpoznaje się przedoperacyjnie jedynie u 10% chorych. Do głównych objawów należą: ból (70%), utrata masy ciała (60%), wyczuwalny opór w prawym podżebrzu (40%), żółtaczka (40%). Objawowa faza choroby zwykle oznacza nieoperacyjność, ponieważ u 35–40% chorych występują przerzuty do węzłów chłonnych lub przerzuty odległe, a zaledwie u 25% zmiana ograniczona jest do ściany pęcherzyka.

Najczęstszym (90% chorych) objawem raka dróg żółciowych jest bezbólowa żółtaczka. Do innych objawów należą: zapalenie dróg żółciowych, utrata masy ciała, brak łaknienia, hepatosplenomegalia, wodobrzusze. Poza hiperbilirubinemią stwierdza się także podwyższone stężenia enzymów cholestazy, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), CA 19-9 oraz leukocytozę.

Klasyfikacja raka dróg żółciowych opiera się na lokalizacji anatomicznej oraz ocenie zaawansowania miejscowo-regionalnego. W praktyce klinicznej przyjęto podział na nowotwory: — proksymalnych (wątrobowych) przewodów żółciowych (patrz podrozdział *Pierwotne nowotwory wątroby*); — proksymalnej 1/3 dróg żółciowych (od wnęki wątroby do przewodu pęcherzykowego) — 50–75% chorych; w obrębie wnęki wątroby (tzw. guz Klatskina); — środkowej 1/3 (od ujścia przewodu pęcherzykowego do ściany dwunastnicy) — 10–25% chorych; — obwodowej 1/3 (patrz podrozdział *Rak trzustki i brodawki Vater*).

Ocena zaawansowania

Najczęściej stosowaną metodą obrazową w raku pęcherzyka żółciowego jest USG. Pozwala ona na uwidocznienie nawet małych (< 10 mm) zmian w ścianie pęcherzyka żółciowego i może służyć do obserwacji polipów oraz wykrywania zmian podejrzanych o proces nowotworowy. Technika ta ma jednak ograniczone zastosowanie w przypadku oceny przedoperacyjnej (stopniowania) nacieków ściany pęcherzyka żółciowego. Obecnie metodami z wyboru w ocenie stopnia zaawansowania tego nowotworu są badania KT i magnetycznego rezonansu (MR). Obie metody wymagają dożylnego podania kontrastu (fazy tętnicza, żylna i opóźniona) w celu oceny nacieków ściany pęcherzyka na miąższ wątroby, powiększonych węzłów chłonnych oraz przerzutów (najczęściej do wątroby i jamy otrzewnej). Badanie MR umożliwia ponadto wykonanie cholangiopankreatografii magnetycznego rezonansu (MRCP) i ocenę dróg żółciowych w poszukiwaniu ognisk szerzenia się wewnątrzprzewodowego. W przypadku żółtaczki MRCP uwidacznia miejsca zwężenia dróg żółciowych i pomaga podjąć decyzję dotyczącą zastosowania endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW).

Badanie ECPW wykonuje się w celach diagnostycznych i leczniczych (protegowanie). Umożliwia ono dokładną lokalizację zmiany, ocenę jej rozległości, a także pobranie materiału do badania mikroskopowego (wymaz szczoteczkowy). Połączone z ultrasonografią endoskopową (EUS) pozwala na rozpoznanie raka pęcherzyka żółciowego z trafnością diagnostyczną wynoszącą około 90%.

W przypadku raka dróg żółciowych USG służy głównie do wykrywania i wstępnej oceny cholestazy (stopień poszerzenia dróg żółciowych i poziom zwężenia). Ocena zmian naciekowych zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (stopień zaawansowania oraz kryteria resekcyjności) wymaga zastosowania KT lub MR. Badanie KT z użyciem pełnego protokołu wielofa-

zowego (przed dożylnym podaniem kontrastu i po podaniu) pozwala na dokładną (> 90%) ocenę zasięgu radialnego zmiany (obecność naciekania mięszu wątroby, stosunek do naczyń krwionośnych i pozostałych struktur anatomicznych). Badanie MR (pełny protokół dynamiczny z podaniem kontrastu oraz sekwencje MRCP) przewyższa dokładnością KT i w wielu ośrodkach stosuje się je jako metodę z wyboru w ocenie zarówno zasięgu radialnego zmiany, jak i szerzenia się jej wzdłuż ściany przewodów żółciowych — wybór metody obrazowania do oceny resekcyjności zmiany zależy jednak od indywidualnych doświadczeń ośrodka diagnostycznego. Ograniczenie dla obu metod stanowi obecność cewników lub stentów w świetle dróg żółciowych, powodujących artefakty. Dlatego ważne jest, aby stopniowanie przeprowadzać przed innymi procedurami diagnostyczno-terapeutycznymi.

Badania KT i MR są mało dokładnymi metodami (ich dokładność wynosi < 60%) w ocenie zajęcia węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych. Rozwój techniki polegającej na połączeniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z KT (PET-KT) stwarza możliwości ulepszenia oceny cech N i M.

Definicje cech TNM oraz klasyfikację zaawansowania raka pęcherzyka żółciowego i raka dróg żółciowych przedstawiono w tabelach 14–19.

Tabela 14. Definicje cech TNM w raku pęcherzyka żółciowego według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Guz niemożliwy do oceny
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz nacieka <i>lamina propria</i> lub <i>lamina muscularis</i>
T1a	Guz nacieka <i>lamina propria</i>
T1b	Guz nacieka <i>lamina muscularis</i>
T2	Guz nacieka okolicy mięśniową tkankę łączną, nie przechodzi poza surowicówkę ani nie nacieka wątroby
T3	Guz powoduje perforację surowicówki (otrzewnej trzewnej) i/lub bezpośrednio nacieka wątrobę i/lub inny sąsiadujący narząd lub strukturę (żołądek, dwunastnica, okrężnica, trzustka, sieć lub drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe)
T4	Guz nacieka główny pień żyły wrotnej lub tętnicę wątrobową albo 2 lub więcej narządy bądź struktury pozawątrobowe
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Węzły chłonne niemożliwe do oceny
N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (w tym położonych wzdłuż przewodu pęcherzykowego, przewodu żółciowego wspólnego, tętnicy wątrobowej wspólnej i żyły wrotnej)
M	Przerzuty odległe
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

Tabela 15. Klasyfikacja zaawansowania raka pęcherzyka żółciowego według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1–3	N1	M0
IVA	T4	Każde N	M0
IVB	Każde T	Każde N	M1

Tabela 16. Definicje cech TNM w raku dróg żółciowych (część przywnękowa) według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny
TX	Guz niemożliwy do oceny
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz ograniczony do przewodu żółciowego, szerzący się do warstwy mięśniowej lub tkanki włóknistej
T2a	Guz nacieka tkankę tłuszczową poza ścianą przewodu żółciowego
T2b	Guz nacieka sąsiadujący miąższ wątroby
T3	Guz nacieka gałąź żyły wrotnej lub tętnicę wątrobową po jednej stronie
T4	Guz nacieka pień żyły wrotnej lub gałęzi żyły wrotnej po obydwu stronach; lub guz nacieka tętnicę wątrobową wspólną; lub guz nacieka drugorzędowe przewody żółciowe po obydwu stronach; lub guz nacieka drugorzędowe przewody żółciowe po jednej stronie oraz gałąź żyły wrotnej albo tętnicę wątrobową po drugiej stronie
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Węzły chłonne niemożliwe do oceny
N0	Nieobecność przerzutów
N1	Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (w tym położonych wzdłuż przewodu pęcherzykowego, przewodu żółciowego wspólnego, tętnicy wątrobowej wspólnej i żyły wrotnej)
M	Przerzuty odległe
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

Tabela 17. Klasyfikacja zaawansowania raka dróg żółciowych (część przywnękowa) według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0-1	M0
IVB	Każde T	Każde N	M1

Tabela 18. Definicje cech TNM w raku dróg żółciowych (część obwodowa) według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny
TX	Guz niemożliwy do oceny
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz ograniczony do przewodu żółciowego
T2	Guz nacieka poza przewód żółciowy
T3	Guz nacieka pęcherzyk żółciowy, wątrobę, trzustkę, dwunastnicę lub inne przyległe narządy, bez nacieku pnia trzewnego lub tętnicy krezkowej górnej
T4	Guz nacieka pień trzewny lub tętnicę krezkową górną
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Węzły chłonne niemożliwe do oceny
N0	Nieobecność przerzutów
N1	Obecność przerzutów
M	Przerzuty odległe
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

Tabela 19. Klasyfikacja zaawansowania raka dróg żółciowych (część obwodowa) według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1–3	N1	M0
III	T4	Każde N	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Leczenie — ogólne zasady, rokowanie

Podstawową metodą terapii jest leczenie chirurgiczne — u części chorych operowanych radykalnie jest możliwe wyleczenie. Chemioterapia i radioterapia (RTH) mają znacznie mniejsze znaczenie.

W krajach europejskich odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka pęcherzyka żółciowego lub raka dróg żółciowych wynosi przeciętnie około 15%, natomiast w Polsce jest mniejszy niż 10% (wg wyników badania EURO CARE-4).

Średni czas przeżycia chorych w raku pęcherzyka żółciowego to około 6 miesięcy, a około 90% z nich umiera w ciągu roku od ustalenia rozpoznania. Wskaźnik 2-letnich (!) przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynosi: stopień 0 — do 78% (zwykle > 60 miesięcy), I — 45% (średnio 19 miesięcy), II — 15% (7 miesięcy), III — 4% (4 miesiące) i IV — 2% (2 miesiące).

W momencie rozpoznania u około 80% chorych na raka dróg żółciowych stwierdza się naciekanie naczyń, a u 35% przerzuty do węzłów chłonnych, dlatego zabiegi resekcyjne można wykonać w małej grupie ściśle wyselekcjonowanych chorych. Rokowanie jest zwykle złe — 50% chorych umiera w ciągu roku od rozpoznania. Resekcyjność tego nowotworu jest uzależniona od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. W obwodowej części dróg żółciowych jest on resekcyjny u około 30% chorych, a odsetek 5-letnich przeżyć w tej grupie wynosi 15–45% (średnia 39 miesięcy). W proksymalnej części dróg żółciowych resekcyjność sięga 60% (3-letnie przeżycia do 20%). U chorych na raka dróg żółciowych po resekcjach R0 odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 19–60%, zaś po zabiegach R1 nie przekracza 10%. Rozległe zabiegi resekcyjne obarczone są 5–20-procentową śmiertelnością i 30–50-procentowym ryzykiem wystąpienia powikłań. Wznowy najczęściej są lokalne, a przerzuty występują w regionalnych węzłach chłonnych i w wątrobie.

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Zakres leczenia chirurgicznego raka pęcherzyka żółciowego zależy od cechy T i polega na następujących zabiegach:

- guzy T1a — wykonanie cholecystektomii prostej (w laparoskopii nie ma wskazań do wycięcia miejsca wprowadzenia trokaru, jeżeli ściana pęcherzyka nie ulegnie perforacji);
- guzy T1b i T2 — wykonanie cholecystektomii z resekcją częściową prawego płata wątroby (nieanatomiczne wycięcie klinowe 2 cm mięszu wątroby — łoży pęcherzyka żółciowego lub anatomiczna segmentektomia 4B i 5) oraz limfadenektomią okolicy węzła wątrobowo-dwunastniczego, a także weryfikacją histopatologiczną kikuta przewodu pęcherzykowego;
- guzy T3 — wskazane jest leczenie operacyjne, gdy na podstawie przedoperacyjnych badań obrazowych nie podejrzewa się zajęcia węzłów chłonnych. Zakres operacji w takich przypadkach jest podobny jak w guzach T2 albo polega na rozszerzonej hemihepatektomii prawostronnej (czasem poszerzonej o zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe). Resekcja *en bloc* narządów (żołądek, poprzecznicą) objętych nowotworem jest uzasadniona, jednak naciekanie trzustki i dwunastnicy znacznie zwiększa zakres operacji i związane z nią ryzyko;
- u większości chorych z nowotworem w stopniu T4 i żółtaczką stosuje się postępowanie paliatywne (endoskopowe protezowanie dróg żółciowych, przeszłonny drenaż dróg żółciowych). Leczenie operacyjne jest stosowane tylko wtedy, gdy możliwa jest resekcja *en bloc* kilku narządów.

Raka pęcherzyka żółciowego wykrywa się w 0,3–3% preparatów po cholecystektomii wykonanej z innych przyczyn. W części przypadków ocena makroskopowa preparatu operacyjnego (zmiany polipowate, zaciągnięcie lub stwardnienie błony śluzowej, lokalne pogrubienie fragmentu ściany pęcherzyka, zastąpienie prawidłowej tkanki ściany pęcherzyka przez tkankę łączną, zmiany barwy błony śluzowej) wskazuje na konieczność wykonania doraźnego (śródooperacyjnego) badania histopatologicznego, którego dokładność sięga 88%, a czułość i swoistość wynoszą, odpowiednio, ponad 90% i 100%. W odniesieniu do głębokości nacieku (cecha T), który ma decydujące znaczenie w ustaleniu dalszego postępowania chirurgicznego, dokładność badania doraźnego jest jednak znacznie mniejsza.

U chorych zakwalifikowanych do laparoskopowej cholecystektomii z powodu choroby nieonowotworowej stopień zaawansowania nowotworu nie jest znany, a chorzy zwykle nie udzielają zgody na poszerzone leczenie operacyjne, dlatego operacja radykalna nie zawsze jest możliwa. Śródooperacyjna weryfikacja umożliwia jednak prawidłową i szybką ocenę zaawansowania oraz skierowanie chorego do dalszego leczenia. Wskazaniem do konwersji do zabiegu otwartego jest ryzyko rozerwania pęcherzyka i rozsięwu nowotworu — przy podejrzeniu raka pęcherzyka żółciowego może być zatem uzasadnione dokonanie konwersji i wykonanie radykalnej operacji wraz z wycięciem miejsca wprowadzenia trokaru — rozpoznanie raka pęcherzyka żółciowego T1b w trakcie laparoskopii jest jednak mało prawdopodobne. Stwierdzony śródooperacyjnie rak pęcherzyka żółciowego T2 powinien skłonić dla ograniczenia operacji do cholecystektomii oraz pobrania wycinków umożliwiających prawidłową ocenę stopnia zaawansowania na podstawie ostatecznego badania histopatologicznego preparatów operacyjnych. Częstą przyczyną przeoczenia nowotworu w czasie laparoskopowej cholecystektomii jest nasilony stan zapalny — większość przypadków raka pęcherzyka żółciowego T2 rozpoznaje się dopiero w badaniu materiału pooperacyjnego po rutynowej cholecystektomii.

Po rozpoznaniu histopatologicznym raka pęcherzyka żółciowego w preparacie operacyjnym po rutynowej cholecystektomii chorego należy skierować do ośrodka referencyjnego, w którym będzie możliwe wykonanie operacji radykalnej, najlepiej w ciągu 2 miesięcy.

Chorzy na raka dróg żółciowych uznanego na podstawie badań obrazowych za zmianę resekcyjną, będący w odpowiednim stanie ogólnym (właściwe odżywienie, wydolność wątroby),

mają szansę na radykalną operację. Dla ostatecznego efektu terapeutycznego decydujące znaczenie mają: zaawansowanie miejscowe, doszczętność resekcji oraz adekwatna objętość pozostałego mięszu wątroby. U chorych na raka dróg żółciowych przedoperacyjny drenaż dróg żółciowych prowadzący do odbarczenia żółtaczk mechanicznej jest wskazany, gdy występują objawy zapalenia dróg żółciowych lub jako postępowanie paliatywne. Opcjonalna diagnostyczna laparoscopia umożliwia wykrycie przerzutów do otrzewnej lub wątroby. Kryteria nieresekcyjności obejmują przede wszystkim: naciekanie głównych pni naczyniowych (żyły wrotnej i jej rozgałęzień, tętnicy wątrobowej), naciek drugorzędowych przewodów żółciowych, przerzuty do wątroby lub otrzewnej. Celem leczenia chirurgicznego jest wykonanie resekcji radykalnej (R0), na którą mają szansę jedynie chorzy w I i II stopniu zaawansowania — około 40% z nich przeżywa 5 lat. Zabieg powinien być poprzedzony szczegółowymi badaniami obrazowymi i laparoskopią diagnostyczną, jednak potwierdzenie mikroskopowe nie jest konieczne, jeśli prawdopodobieństwo, że choroba ma charakter nowotworowy, jest duże. Jeśli występuje żółtaczka, należy przed zabiegiem wykonać drenaż żółciowy.

Wybór metody leczenia radykalnego zależy od lokalizacji i polega na następujących zabiegach:

- 1/3 bliższa — resekcja dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych, wycięcie regionalnych węzłów chłonnych z rozległą resekcją wątroby (rozszerzona hemihepatektomia połączona z resekcją płata ogoniastego);
- 1/3 środkowa — wycięcie przewodu żółciowego wspólnego i wątrobowego, pęcherzyka żółciowego oraz regionalnych węzłów chłonnych;
- 1/3 dalsza: pankreatodudodenektomia z wycięciem przewodu żółciowego wspólnego oraz regionalnych węzłów chłonnych.

Przeszczepienie wątroby u chorych na raka z dróg żółciowych oraz chemioradioterapia przedoperacyjna pozostają metodami eksperymentalnymi.

Paliatywne leczenie chirurgiczne

Jeżeli podczas laparotomii stwierdza się zmianę nieresekcyjną, należy, o ile to możliwe, wykonać zespolenie żółciowo-jelitowe. Jeżeli endoskopowe odbarczenie dróg żółciowych i założenie endoprotezy nie są możliwe, wskazany jest przezskórny, przezwątrobowy drenaż dróg żółciowych.

Radioterapia

Nie określono roli uzupełniającego napromieniania lub chemioradioterapii (CRTH) u chorych po resekcji R0. U chorych po nieradykalnej mikroskopowo resekcji raka dróg żółciowych wykorzystanie pooperacyjnej CRTH, po której następuje chemioterapia (CTH), może korzystnie wpływać na czas przeżycia, chociaż dane na to wskazujące pochodzą głównie z analiz retrospektywnych. Takie postępowanie należy rozważyć u chorych na raka pęcherzyka o zaawansowaniu guza powyżej T2 lub z cechą N+. Dotyczy to także chorych na raka dróg pozawątrobowych po resekcji R1. Zastosowanie śródoperacyjnej RTH dotyczy specyficznych sytuacji klinicznych w ramach uzupełnienia doszczętności zabiegu chirurgicznego w guzach resekcyjnych lub jako element leczenia paliatywnego w guzach nieresekcyjnych, jednak, jak dotychczas, nie udowodniono wartości tej metody.

Tabela 20. Skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną u chorych na raka pęcherzyka żółciowego lub raka dróg żółciowych

Lek	Dawka	Częstość podawania
Gemcytabina	1000 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8.	Co 21 dni
Cisplatyna	25 mg/m ² i.v. dzień 1. i 8.	

Chemioterapia

Do niedawna w nieoperacyjnym raku pęcherzyka żółciowego oraz raku dróg żółciowych rola CTH była niepewna. Zwykle stosowano schematy zawierające fluorouracyl lub gemcytabinę. W prospektywnym badaniu III fazy, przeprowadzonym w grupie 410 chorych z nieoperacyjnym rakiem pęcherzyka żółciowego, rakiem dróg żółciowych lub rakiem brodawki Vatera, porównano skuteczność trwającego 24 tygodnie (8 cykli) leczenia gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną lub w monoterapii (tab. 20). Stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia u chorych leczonych w sposób skojarzony (mediana — 11,7 wobec 8,1 miesiąca — zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 36%). W podgrupie 149 chorych na raka pęcherzyka żółciowego zmniejszenie względnego ryzyka zgonu wynosiło 39% i było istotne statystycznie. Toksyczność hematologiczna leczenia skojarzonego była nieco większa niż monoterapii gemcytabiną. Na podstawie wyników tego badania CTH zawierającą gemcytabinę i cisplatynę powinno się uznać za standard postępowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej. U osób z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii gemcytabiną lub skojarzenia gemcytabiny i fluorouracylu. Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana.

Nie określono wartości systemowego leczenia uzupełniającego u chorych po resekcjach radykalnych. Ze względu na wyniki analiz retrospektywnych, wskazujące na korzyści w odniesieniu do wskaźników przeżycia po zastosowaniu CRTH (zwykle monoterapia fluorouracylem), u chorych po zabiegach mikroskopowo nieradykalnych można rozważyć wdrożenie takiego postępowania.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie ustalono powszechnie przyjętych schematów obserwacji po radykalnym leczeniu chorych na raka pęcherzyka żółciowego lub raka dróg żółciowych. W nawrotach należy rozważyć paliatywną CTH.

Zalecane piśmiennictwo

- Alexopoulou A. Cholangiocarcinoma: a 7-year experience at a single center in Greece. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 6213–6217.
- Allen P.J., Reiner A.S., Gonen M. i wsp. Extrahepatic cholangiocarcinoma: a comparison of patients with resected proximal and distal lesions. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 341–346.
- Baton O., Azoulay D., Adam D.V. i wsp. Major hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma type 3 and 4: prognostic factors and longterm outcomes. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204: 250–260.
- Bartlett D.L., Ramanathan R.K., Ben-Josef E. Cancer of the biliary tree. W: DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (red.). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. Wyd. 9. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2011.

- Blechacz B., Gores G.J. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 2008; 48: 308–321.
- DeOliveira M.L., Cunningham S.C., Cameron J.L. i wsp. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann. Surg.* 2007; 245: 755–762.
- Farhat M.H., Shamseddine A.I., Tawil A.N. i wsp. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 3224–3230.
- Furlan A., Ferris J.V., Hosseinzadeh K. i wsp. Gallbladder carcinoma update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191: 1440–1447.
- Jonas S., Benckert C., Thelen A. i wsp. Radical surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 263–271.
- Miller G., Jarnagin W.R. Gallbladder carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 306–312.
- Nathan H., Pawlik T.M., Wolfgang C.L. i wsp. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis. *J. Gastrointest. Surg.* 2007; 11: 1488–1496.
- NCCN Guidelines Version 2.2011. Hepatobiliary cancers. Dostęp on-line: 5.07.2011 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
- Pilgrim C., Setoff V., Evans P.M. A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 903.
- Principe A., Del Gaudio M., Ercolani G. i wsp. Radical surgery for gallbladder carcinoma: possibilities of survival. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 660–664.
- Reddy S.K., Marroquin C.E., Kuo P.C. i wsp. Extended hepatic resection for gallbladder cancer. *Am. J. Surg.* 2007; 194: 355–361.
- Sant M., Allemani C., Santaquilani M. i wsp. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 931–991.
- Shimizu H., Kimura F., Yoshidome H. i wsp. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2007; 14: 358–365.
- Sikora S.S., Singh R.K. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer: nihilism to optimism. *J. Surg. Oncol.* 2006; 93: 670–681.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. (Piekarski J. red. wyd. pol.). TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych. Wydanie siódme. Via Medica, Gdańsk 2010: 93–101.
- Valle J., Wasan H., Palmer D.H. i wsp. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1273–1281.

Pierwotne nowotwory wątroby

Roman Herman, Jarosław Reguła, Aleksandra Łacko,
Jakub Pałucki, Wojciech Polkowski

Epidemiologia i etiopatogeneza

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. Zajmuje 5. miejsce pod względem częstości występowania na świecie i jest 3. przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Liczba zachorowań stale wzrasta i wynosi około 750 000 rocznie, przy czym 80% zachorowań dotyczy krajów Azji i Afryki. Rocznie na świecie umiera na ten nowotwór około 695 000 chorych. Rak wątrobowokomórkowy może występować w każdym wieku — w Afryce i Azji dotyczy najczęściej osób między 20. a 40. rokiem życia, natomiast w krajach o małej zachorowalności zwykle występuje między 50. a 60. rokiem życia. Rzadko występującą postacią HCC jest rak włóknisto-blaszkowy (FLC, *fibrolamellar carcinoma*), który dotyczy młodych osób (20–30 lat); chorobę rozpoznaje się często przypadkowo, a w chwili rozpoznania nowotwór osiąga zwykle duże rozmiary (średnica > 10 cm).

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania należą: marskość pozapalna (zwłaszcza na podłożu zapalenia wirusami hepatotropowymi HBV i HCV), spożycie alkoholu, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, aflatoksyny, gruczolaki na podłożu leków hormonalnych (antykoncepcja, anaboliki) i choroby metaboliczne wątroby — szczególnie hemochromatoza (300-krotny wzrost ryzyka).

Patomorfologia

Do łagodnych guzów wątroby wymagających różnicowania z nowotworami złośliwymi należą: ogniskowy rozrost guzkowy, gruczolak wątrobowokomórkowy i gruczolak wewnątrz-wątrobowych przewodów żółciowych.

Najczęściej występującym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby jest HCC. Guz ten ma zróżnicowany obraz histologiczny, bardzo często o niejednakowym stopniu dojrzałości nowotworu w jego obrębie, przez co opis wycinka z guza nie zawsze jest identyczny z opisem histologicznym po analizie całej zmiany.

Kilkukrotnie rzadziej niż HCC rozpoznaje się wewnątrzwątrobowego raka z przewodów żółciowych — różnicowanie tego nowotworu z przerzutem z nieznanego miejsca pierwotnego jest trudne.

Rzadko spotykanymi nowotworami są mieszane HCC i rak z przewodów żółciowych.

Najczęstszym nowotworem pochodzenia mezenchymalnego wątroby jest naczyniak krwionośny.

Ocena materiału uzyskanego za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) pozwala na rozpoznanie HCC, choć ograniczeniem badania cytologicznego jest trudność w różnicowaniu guzków regeneracyjnych i wysokodojrzałych HCC oraz przerzutów i niskodojrzałych HCC. Materiał do oceny histopatologicznej można pobrać metodą biopsji gruboigłowej, podczas diagnostycznej laparoskopii lub zabiegu operacyjnego.

Badanie immunohistochemiczne jest szczególnie pomocne w różnicowaniu z przerzutami raków gruczołowych.

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Wzrost HCC jest stosunkowo powolny — przemiana od guzka regeneracyjnego w marskości przez guzek dysplastyczny do raka zajmuje wiele miesięcy, a powiększenie zmiany do średnicy około 2 cm trwa 4–12 miesięcy.

W początkowych okresach rozwoju objawy kliniczne HCC mogą być takie same jak w marskości o podobnym zaawansowaniu bez współwystępowania nowotworu. Objawem nowotworu może być szybkie pogorszenie czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczką, wodobrzusza lub encefalopatii. Ból w nadbrzuszu, utrata masy ciała, brak łaknienia i osłabienie pojawiają się w zaawansowanym stadium choroby. Bardzo rzadko pierwszym objawem HCC mogą być krwawienia do jamy otrzewnej (w brzośnie położonej zmianie) lub przerzuty do innych narządów. Najczęstsze umiejscowienia przerzutów HCC obejmują: płuca, kości, węzły chłonne jamy brzusznej i otrzewną. W przebiegu HCC mogą wystąpić objawy zespołów paraneoplastycznych: hipercholesterolemia, nadkrwistość, hiperkalcemia i hipoglikemia.

Badania przesiewowe w grupach podwyższonego ryzyka

Europejskie Towarzystwo Badania Wątroby (EASL, *European Association for the Study of the Liver*) i Amerykańskie Towarzystwo Badania Chorób Wątroby (AASLD, *American Association for the Study of Liver Diseases*) zalecają prowadzenie nadzoru chorych z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia HCC, do której należą przede wszystkim osoby z marskością wątroby, niezależnie od etiologii. Nadzór powinien obejmować wykonanie badania USG co 6 miesięcy u każdego chorego na marskość w stopniu wydolności A lub B. Nie zaleca się dokonywania oznaczeń stężenia α -fetoproteiny (AFP), natomiast ocena AFP ma duże znaczenie w potwierdzeniu nowotworowego charakteru zmiany ogniskowej w wątrobie o niejednoznacznych cechach w badaniach obrazowych oraz w przypadku braku możliwości wykonania badania cytologicznego lub histologicznego (stężenie AFP > 500 ng/ml u chorego z marskością wątroby jest w praktyce równoznaczne z rozpoznaniem HCC — po wykluczeniu nowotworu zarodkowego).

W Polsce obecnie nie prowadzi się takiego nadzoru, ale Polskie Towarzystwo Hepatologiczne zaleca jego rozpoczęcie. Ze względu na koszty i dostępność badań metodą możliwą do zaakceptowania jest ocena stężenia AFP, przy czym należy przyjąć progową wartość 200 ng/ml lub większą.

Ocena zaawansowania

Najczęściej wykorzystywaną metodą we wstępnej diagnostyce jest ultrasonografia (USG), która, pomimo ograniczeń związanych z techniką badania w wykrywaniu zmian podejrzanych o proces nowotworowy, osiąga czułość w granicach 65–80% oraz swoistość powyżej 90%.

Podstawowe znaczenie w diagnostyce obrazowej ma zastosowanie badań dynamicznych (wielofazowych) po podaniu kontrastu: komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR). Obecnie obie techniki wykazują podobną dokładność w wykrywaniu podejrzanych zmian, pod warunkiem zastosowania odpowiedniego protokołu, przed dożylnym podaniem kontrastu i po podaniu (faza tętnicza, żylna i opóźniona). Rozpoznanie radiologiczne jest uzależnione od wzmocnienia kontrastowego zmiany w fazie tętnicznej oraz od wypłukiwania kontrastu w fazie żylniej i opóźnionej. Badanie KT jest przydatne podczas planowania chirurgicznego leczenia, ponieważ umożliwia ocenę topografii i obecności zmian w naczyniach. Badanie KT jest także pomocne w ocenie wielkości pozostałego po resekcji mięszu wątroby (FLR, *future liver remnant*), jako wskaźnika pooperacyjnej funkcji wątroby. Stosunek FLR do TLV (*total liver volume*) powinien wynosić powyżej 20% u chorych bez marskości i powyżej 30–40% u chorych z marskością kwalifikowanych do resekcji mięszu.

Ocena węzłów chłonnych w okolicy wnęki wątroby i sieci mniejszej jest trudna, a przerzuty w węzłach chłonnych rzadko zachowują cechy radiologiczne HCC. Obecność przerzutów w odległych narządach najlepiej można ocenić za pomocą KT. Rak włóknisto-błaskowy charakteryzuje się obecnością zwapnień w guzie ($\leq 90\%$ przypadków), a po podaniu kontrastu — zmianą w części centralnej, podobną do blizny występującej w ogniskowym rozroście wątroby, z którym wymaga różnicowania. W monitorowaniu odpowiedzi na leczenie konieczne jest zastosowanie badania kontrastowego według protokołu „wątrobowego” — rozpoznanie przetrwałego procesu lub wznowy opiera się na objawach wzmocnienia kontrastowego.

Jedynym serologicznym markerem HCC jest AFP, chociaż jej stężenie w surowicy nie wykazuje ścisłej korelacji z zaawansowaniem tego nowotworu. Nie wszystkie HCC wydzielają AFP (np. FLC) i jej prawidłowe stężenia występują nawet u 40% chorych (zwłaszcza w przypadku alkoholowej marskości). Swoistość diagnostyczna AFP jest również ograniczona, ponieważ jej podwyższone stężenie stwierdza się także między innymi w przypadku regeneracji wątroby oraz w innych nowotworach.

U większości chorych na HCC współwystępuje marskość wątroby, która ogranicza czynnościową rezerwę wątroby i dopiero łączna ocena stopnia wydolności narządu, stanu ogólnego chorego oraz zaawansowania samego nowotworu decyduje o dalszym postępowaniu.

Klasyfikacja TNM (tab. 21 i 22) nie uwzględnia zaburzeń czynności wątroby, natomiast w klasyfikacji Child-Pugh (tab. 23), umożliwiającej precyzyjną ocenę stopnia niewydolności wątroby, nie uwzględniono zaawansowania guza. Klasyfikacja prognostyczna według Okudy (tab. 24), oprócz danych świadczących o czynności wątroby, uwzględnia informacje o guzie nowotworowym. Za najbardziej precyzyjną uznaje się klasyfikację, którą opracowali specjaliści z ośrodka w Barcelonie (BCLC, *Barcelona Clinic Liver Cancer*). Klasyfikacja BCLC (tab. 25) uwzględnia parametry związane z zaawansowaniem guza, wydolnością wątroby i stan sprawności chorego. Zamiast klasyfikacji Child-Pugh często stosuje się numeryczny system oceny rezerwy wątrobowej MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) oparty na badaniach laboratoryjnych (bilirubinemia, kreatyninemia, INR) (www.unos.org). U chorych kwalifikowanych do przektętniczej chemioembolizacji lub paliatywnego protezowania użyteczny jest system CLIP (*Cancer of the Liver Italian Program*).

Tabela 21. Definicje cech TNM w raku wątrobowokomórkowym według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Definicja
TX	Guz pierwotny niemożliwy do oceny
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Pojedynczy guz nienaciekający naczyń
T2	Pojedynczy guz naciekający naczynia lub mnogie guzy, ale największy rozmiar żadnego z nich nie przekracza 5 cm
T3	Mnogie guzy, a rozmiar przynajmniej 1 z nich przekracza 5 cm lub guz nacieka dużą gałąź żyły wrotnej lub wątrobowej
T3a	Mnogie guzy, a rozmiar przynajmniej 1 z nich przekracza 5 cm
T3b	Guz nacieka dużą gałąź żyły wrotnej lub wątrobowej
T4	Guz bezpośrednio nacieka sąsiadujące narządy inne niż pęcherzyk żółciowy lub doszło do perforacji otrzewnej trzewnej
NX	Regionalne węzły chłonne niemożliwe do oceny
N0	Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych
N1	Obecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

Tabela 22. Klasyfikacja zaawansowania raka wątrobowokomórkowego według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Stopień	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IVA	Każde T	N1	M0
IVB	Każde T	Każde N	M1

Leczenie — ogólne zasady, rokowanie

Leczenie chirurgiczne jest jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia chorych na HCC. Resekcja jest postępowaniem z wyboru u chorych na HCC o małym zaawansowaniu z prawidłową wydolnością wątroby i brakiem objawów nadciśnienia wrotnego. U wybranych chorych możliwe jest przeszczepienie wątroby.

W leczeniu HCC przydatne są także następujące metody lokalnej ablacji: termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (RFA, *radiofrequency ablation*), ablacja laserowa, krio-

Tabela 23. Klasyfikacja wydolności wątroby według Child-Pugh

Parametr	Liczba punktów		
	1	2	3
Stężenie albumin [g/dl]	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Stężenie bilirubiny [mg/dl]	< 2	2–3	> 3
Wodobrzusze	Brak	Niewielkie	Umiarkowane
Encefalopatia	Brak	Stopień I–II	Stopień III–IV
Wskaźnik INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
Kategoria wg Child-Pugh	Łączna suma punktów		
A	5–6		
B	7–9		
C	10–15		

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 24. Klasyfikacja prognostyczna raka wątrobowokomórkowego według Okudy

Czynnik	Korzystny	Niekorzystny
Wielkość guza	< 50% miąższu	> 50% miąższu
Wodobrzusze	Nieobecne	Obecne
Stężenie albumin w surowicy	> 3 g/dl	< 3 g/dl
Stężenie bilirubiny w surowicy	< 3 mg/dl	> 3 mg/dl
Grupa wg Okudy	Liczba czynników niekorzystnych	
I	0	
II	1–2	
III	3–4	

ablacja i chemoembolizacja tętnicza (TACE, *transarterial chemoembolization*). Wymienione metody można stosować przezskórnie pod kontrolą USG, laparoskopowo i śródoperacyjnie. Metody TACE i RFA znajdują zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do resekcji i wykorzystuje się je w celu zahamowania progresji choroby.

Wartość leczenia systemowego jest niewielka — sorafenib u chorych z zachowaną dobrą wydolnością wątroby nieznacznie wydłuża czas przeżycia.

Odsetek 5-letnich przeżyć w HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych z HCC niekwalifikującym się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy. Dane dotyczące rokowania u chorych leczonych miejscowo podano w dalszej części podrozdziału.

Tabela 25. Klasyfikacja prognostyczna raka wątrobowokomórkowego według BCLC

Kategoria	Stan sprawności	Guz	Okuda	Nadciśnienie wrotne	Stężenie bilirubiny	Child-Pugh
A	0	Pojedynczy lub 2–3 < 3 cm	I–II	Bez znaczenia	Bez znaczenia	A–B
A1	0	Pojedynczy	I	Nie	W normie	
A2	0	Pojedynczy	I	Tak	W normie	
A3	0	Pojedynczy	I	Tak	Powyżej normy	
A4	0	2–3 < 3 cm	I–II	Bez znaczenia	Bez znaczenia	
B	0	> 5 cm lub liczne	I–II			A–B
C	1–2	Naciekanie naczyń lub przerzuty odległe	I–II			A–B
D	3–4	Dowolny	III			C

Do zaliczenia chorego do kategorii D wystarczy obecność jednego czynnika (stanu sprawności 3–4, stopnia III wg Okudy lub kategorii C wg Child-Pugh)

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Podczas kwalifikacji do resekcji wątroby, poza lokalizacją guza i związanymi z nią ograniczeniami technicznymi, należy uwzględnić przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego (związane z współistnieniem innych chorób) i przede wszystkim wydolność mięszu wątroby. W HCC na podłożu marskości konieczny jest kompromis między doszczętnością resekcji a zachowaniem adekwatnej objętości mięszu uszkodzonej wątroby.

Do oceny czynnościowej rezerwy wątroby stosuje się kryteria uwzględniające klasyfikację Child-Pugh, klasyfikację MELD, obecność nadciśnienia wrotnego (wielkość gradientu wrotno-żylnego) oraz określa się stosunek objętości pozostawionego mięszu do całkowitej objętości wątroby. Do resekcji wątroby kwalifikuje się chorych należących do grupy A według klasyfikacji Child-Pugh oraz niektórych chorych z grupy B, jeżeli planowana resekcja obejmuje nie więcej niż 2 segmenty tego narządu. U chorych należących do grupy C zabiegów resekcyjnych nie są wskazane ze względu na bardzo duże ryzyko wystąpienia pooperacyjnej niewydolności wątroby. Częściowa resekcja wątroby ma potencjalne znaczenie lecznicze (5-letnie przeżycia > 50%) u chorych z wczesnymi postaciami HCC (pojedynczy guz < 5 cm średnicy lub < 3 guzy o średnicy < 3 cm bez naciekania naczyń) i może być wykonana bezpiecznie (śmiertelność < 5%) u chorych z odpowiednią rezerwą mięszu wątroby. Resekcję HCC uznaje się za doszczętną, jeśli zachowano margines wynoszący przynajmniej 0,5–1 cm i usunięto węzły chłonne okolicy więzadła wątrobowo-dwunastniczego. Pomocne jest wykonanie śródoperacyjnego USG. Maksymalna objętość resekowanego mięszu wątroby nie może przekroczyć 70%, przy założeniu, że pozostały po resekcji mięsz wątroby ma prawidłową czynność. W przypadku, gdy u chorych z potencjalnie resekcyjnymi guzami oceniany przedoperacyjnie stosunek FLR/TLV jest niekorzystny, pomocna może być przedoperacyjna embolizacja gałęzi żyły wrotnej w celu wywołania przerostu segmentów wątroby.

Laparoskopia może być pomocna w rozpoznawaniu, określaniu stopnia zaawansowania i leczeniu wybranych chorych na HCC. Laparoskopową anatomiczną resekcję wątroby można wykonać u chorych z niewielkimi (≤ 5 cm) i obwodowo położonymi (segmenty 2–6) guzami,

ponieważ resekcja segmentarna obarczona jest najniższym ryzykiem wznowy miejscowej. Nawroty w wątrobie pojawiają się jednak u 40–90% chorych, co skłania do rozważenia późniejszej transplantacji tego narządu.

Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji HCC zależy od wielkości guza oraz zajęcia naczyń i wynosi: 40%, gdy guz ma średnicę poniżej 5 cm, 25%, gdy średnica guza przekracza 5 cm, 10% przy makroskopowym zajęciu naczyń wrotnego i 5%, gdy stwierdza się naciekanie pozawątrobowe.

Przeszczepienie wątroby stanowi radykalną metodę leczenia chorych z rozpoznaniem HCC w marskiej wątrobie — usuwa nowotwór i równocześnie leczy marskość wątroby. Odsetek nawrotów HCC w przeszczepionej wątrobie oraz pozawątrobowych jest niski, pod warunkiem przestrzegania kryteriów kwalifikacji do transplantacji. Spełnienie kryteriów tak zwanych mediolańskich (obecność pojedynczego guza o średnicy < 5 cm lub ≤ 3 guzów o średnicy < 3 cm) lub tak zwanych kalifornijskich (obecność ≤ 3 guzów, z których największy ma średnicę < 4,5 cm, lub pojedynczego guza o średnicy < 6,5 cm albo suma średnic wszystkich guzów < 8 cm) umożliwia uzyskanie 5-letniego przeżycia u 72–75% chorych. Jeśli wskazanie do transplantacji stanowi HCC o średnicy 5–6 cm bez naciekania naczyń, 60–65% chorych żyje przynajmniej 5 lat. W Polsce (Warszawa) 5-letnie przeżycia całej grupy chorych z HCC po transplantacji wątroby wyniosły 68%. U chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby pomocne bywa tzw. leczenie pomostowe z zastosowaniem technik leczenia lokoregionalnego (RFA, TACE, chemoembolizacja, radiochemioembolizacja). Takie postępowanie może być także użyteczne w celu uzyskania zmniejszenia wielkości guza.

Zastosowanie terapii miejscowej cechuje mniejsza częstość występowania powikłań i śmiertelności okołoperacyjnej w porównaniu z resekcją wątroby. Wykorzystuje się ją u chorych niekwalifikujących się do resekcji. Najczęstszymi metodami terapii miejscowej są RFA i TACE. Metody te można stosować przezskórnie pod kontrolą USG, laparoskopowo i śródoperacyjne. Do RFA kwalifikuje się chorych ze zmianami o średnicy do 3 cm, których nie można poddać resekcji, na przykład z powodu obciążeń internistycznych. Metoda TACE znajduje zastosowanie u chorych z wydolną wątrobą (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh) i licznymi guzami, które nie powodują naciekania naczyń tego narządu (stopień B wg BCLC). Metody miejscowe mogą być także stosowane przed zabiegiem resekcyjnym.

W FLC ograniczonym do wątroby postępowaniem z wyboru jest resekcja wątroby.

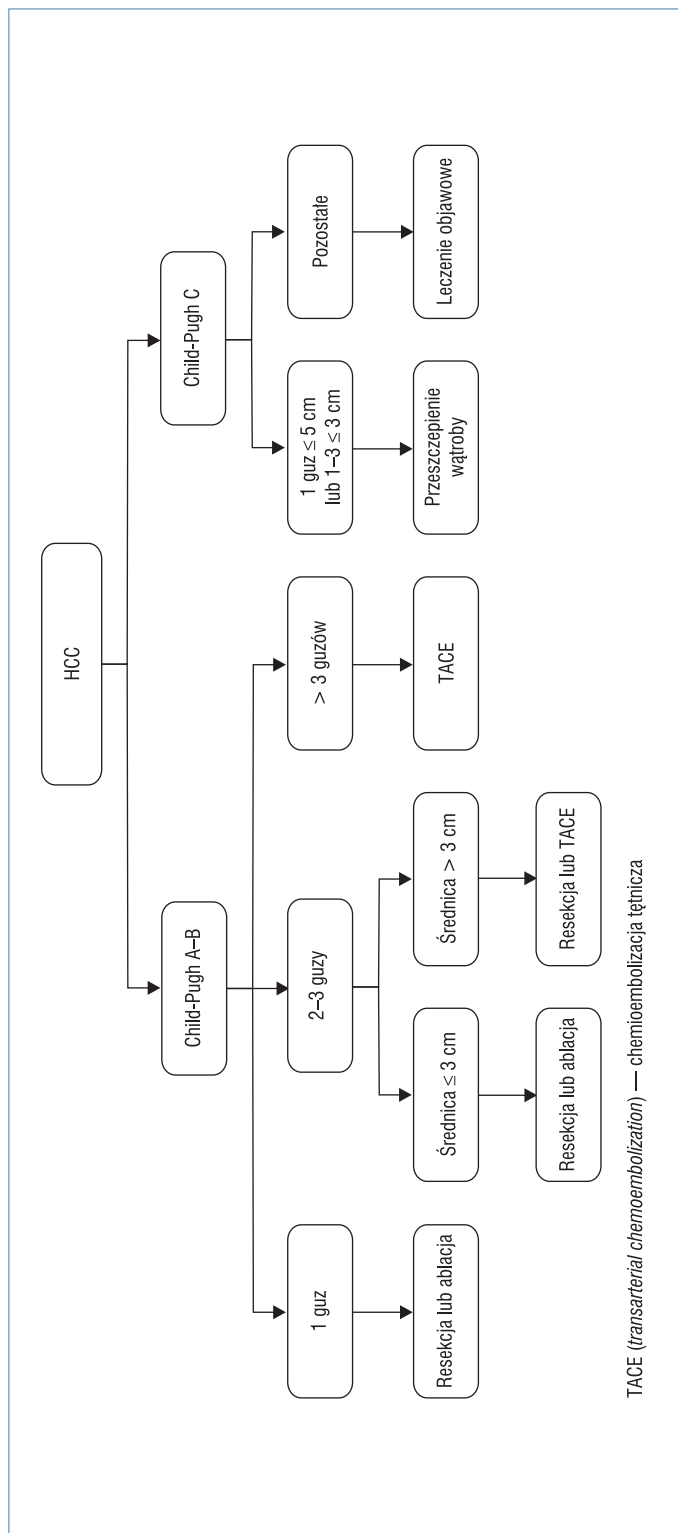
Propozycję algorytmu leczenia miejscowego HCC u chorych z marskością wątroby przedstawiono na rycinie 17.

Leczenie systemowe zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego

Kandydatami do leczenia systemowego są chorzy na HCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia miejscowego lub z progresją po leczeniu miejscowym. Ze względu na ograniczoną skuteczność chemioterapii (CTH) nie jest zalecaną metodą leczenia tego nowotworu.

Dość powszechnie stosowano doksorubicynę, chociaż takie postępowanie nie było poparte dowodami naukowymi. Częstość odpowiedzi obiektywnych na ten lek wynosi około 10%, ale leczenie nie ma wpływu na czas przeżycia. Wielolekowa CTH nieco zwiększa częstość odpowiedzi kosztem większej toksyczności i nie poprawia rokowania.

Jedynym lekiem, który nieznacznie wydłuża czas przeżycia, jest sorafenib (800 mg dziennie doustnie w 2 dawkach). Jego skuteczność w porównaniu z placebo u chorych w dobrym



Rycina 17. Propozycja algorytmu leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u chorych z marskością wątroby (na podstawie Krzakowski M. i wsp., 2009)

stanie sprawności (stopnie 0–1 wg klasyfikacji WHO) i z zachowaną funkcją wątroby (kategoria A wg skali Child-Pugh) wykazano w dwóch próbach z losowym doбором chorych. W badaniu SHARP (*Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol*) prowadzonym w Europie i Ameryce Północnej, mimo niewielkiej częstości odpowiedzi na ten lek, wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (mediana — 10,7 wobec 7,9 miesiąca). Nie stwierdzono natomiast wpływu terapii na wydłużenie czasu do wystąpienia progresji objawowej definiowanej jako pogorszenie stanu sprawności, obniżenie jakości życia lub zgon, co pośrednio może świadczyć o tym, że lek u części chorych pogarsza jakość życia. Podobne badanie w populacji azjatyckiej potwierdziło skuteczność sorafenibu, chociaż rokowanie dla całej grupy chorych było gorsze (mediana czasu przeżycia — 6,5 wobec 4,2 miesiąca). Retrospektywne analizy podgrup w obydwu badaniach wykazują zgodnie, że osoby z rozszerzeniem pozawątrobowym odnoszą mniejszą korzyść z zastosowania sorafenibu w porównaniu z chorymi z nowotworem ograniczonym do tego narządu. Warunkiem rozpoczęcia terapii jest dobry stan sprawności ogólnej i wydolności wątroby. Dane dotyczące stosowania sorafenibu u chorych w stanie czynnościowym wątroby w kategorii B według skali Child-Pugh pochodzą wyłącznie z badań bez grupy kontrolnej i nie stanowią podstawy do zalecania leku. Leczenie sorafenibem prowadzi się do stwierdzenia progresji, wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub pogorszenia jakości życia. Do najczęściej występujących powikłań należą: biegunka, zespół zmęczenia, utrata masy ciała oraz toksyczności skórne.

Niewydolność wątroby (kategoria C wg skali Child-Pugh) wyklucza aktywne leczenie systemowe; w takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe.

Radioterapia

Ze względu na znaczną promieniowrażliwość miąższu wątroby klasyczna RTH, wykorzystująca zewnętrzne źródła promieniowania, ma bardzo ograniczone zastosowanie u chorych na nowotwory wątroby (maksymalna tolerowana dawka wynosi 30 Gy). Celowane napromienianie wiązkami zewnętrznymi na ograniczony obszar wątroby lub wysoce selektywna brachyterapia z wykorzystaniem radioizotopów podawanych przez tętnicę wątrobową pozwalają na użycie wyższych dawek promieniowania, ale nie znalazły jeszcze zastosowania w praktyce klinicznej. W wybranych grupach chorych bywa stosowana radioembolizacja (TARE) z wykorzystaniem mikrosfer itru 90.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie ustalono zalecanego sposobu prowadzenia obserwacji po leczeniu radykalnym. Badania dodatkowe wykonuje się w zależności od występujących objawów klinicznych.

Rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych

Rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (CC, *cholangiocarcinoma*) pod względem histologicznym należy do grupy nowotworów wywodzących się z dróg żółciowych (patrz podrozdział na temat raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych). W dalszej części podrozdziału podano tylko najistotniejsze różnice między CC i HCC.

Epidemiologia i etiopatogeneza

Rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych stanowi 10–15% pierwotnych nowotworów złośliwych wątroby. Wśród gruczolakoraków wywodzących się z dróg żółciowych najrzadziej spotyka się lokalizację wewnątrzwątrobową. Częstość występowania tego nowotworu jednak rośnie, a wśród czynników sprzyjających zachorowaniom wymienia się stany zapalne dróg żółciowych, zwłaszcza pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, a w krajach azjatyckich — zakażenia pasożytami (opistorchoza).

Rozpoznawanie

Najlepszą procedurą obrazową jest cholangiografia metodą MR, która przewyższa endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną. W przebiegu CC odnotowuje się prawidłowe stężenie AFP, natomiast stężenie CA 19-9 z reguły jest podwyższone.

Leczenie

Radykalne leczenie CC jest możliwe wyłącznie u chorych z nowotworem operacyjnym. Ze względu na częstą wielogniskowość CC (tworzenie przerzutów wewnątrzwątrobowych) zakres resekcji na ogół obejmuje płat wątroby. Odsetek 5-letnich przeżyć radykalnie operowanych chorych wynosi 20–40%.

Przeszczepienie wątroby jest metodą eksperymentalną i nie prowadzi do wyleczenia. Jeśli zajęcie wątroby jest masywne lub dochodzi do szerzenia się nowotworu poza ten narząd, chorzy leczeni są paliatywnie. Metody ablacyjne są stosowane podobnie jak u chorych na HCC, natomiast zasady prowadzenia paliatywnej CTH u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie jak w raku pęcherzyka żółciowego lub raku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W badaniu III fazy po zastosowaniu gemcytabiny i cisplatyny, w porównaniu z monoterapią gemcytabiną, w podgrupie 80 chorych na CC zmniejszenie względnego ryzyka zgonu wynosiło 43% i było istotne statystycznie (patrz podrozdział na temat raka pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych).

Nie zdefiniowano roli RTH.

Zalecane piśmiennictwo

- Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–1022.
- Buel J.F., Cherqui D., Geller D.A. i wsp. The International Position on Laparoscopic Liver Surgery; The Louisville Statement, 2008. *Ann. Surg.* 2009; 250: 825–830.
- Cheng A.-L., Kang Y.-K., Chen Z. i wsp. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 25–34.
- European Association for the Study of the Liver, European Organisation for research and Treatment of Cancer. European-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56: 908–943.
- Krawczyk M. Rak wątrobowokomórkowy. Medical Science Review. *Hepatologia* 2008; 8: 92–99.
- Krzakowski M., Zieniewicz K., Habiór A. i wsp. Rak wątrobowokomórkowy — rozpoznanie i leczenie. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5: 125–140.
- Llovet J.M., Brú C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19: 329–338.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. i wsp. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 378–390.

- Małkowski P., Wasiak D., Czerwiński J. Rekomendacje dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego. Medical Science Review. *Hepatologia* 2009; 9: 27–33.
- NCCN Guidelines Version 1.2013. Hepatobiliary cancers. Dostęp *on-line*: 3.06.2013 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
- Okuda K., Ohtsuki T., Obata H. i wsp. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918–928.
- Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. i wsp. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; 60: 646–649.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. (Piekarski J. red. wyd. pol.). TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych. Wydanie siódme. Via Medica, Gdańsk 2010: 87–89.
- Valle J., Wasan H., Palmer D.H. i wsp. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1273–1281.

Wtórne nowotwory wątroby

Aleksandra Łacko, Wojciech Polkowski, Jakub Pałucki

Epidemiologia i etiopatogeneza

Wtórne nowotwory (przerzuty) w wątrobie rozpoznaje się 20-krotnie częściej niż pierwotne. Wątroba jest najczęstszą lokalizacją krwiopochodnego rozsiewu nowotworów układu pokarmowego, zwłaszcza raka jelita grubego, trzustki i żołądka, a także innych nowotworów: raka piersi, raka płuca, czerniaka. U około 10–20% chorych na raka jelita grubego nowotwór jest rozpoznawany w stadium rozsiewu do wątroby (przerzuty synchroniczne). U około 50% chorych leczonych radykalnie dochodzi do nawrotu w wątrobie.

Patomorfologia

Do najczęściej rozpoznawanych wtórnych nowotworów wątroby należą przerzuty raków gruczołowych układu pokarmowego. Przerzuty w wątrobie występują także u około 30% chorych na nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym (diagnostyce patomorfologicznej nowotworów o nieznanym ognisku pierwotnym poświęcono osobny rozdział). Zastosowanie immunofenotypowania pozwala w wielu przypadkach na wskazanie punktu wyjścia nowotworu. W grupie chorych, u których udaje się ustalić ognisko pierwotne, są to najczęściej przerzuty raka płuca, jelita grubego lub trzustki.

U chorych leczonych operacyjnie, poza standardową oceną patomorfologiczną, należy określić doszczętność resekcji i szerokość marginesów chirurgicznych, a jeśli stosowano systemowe leczenie przedoperacyjne, także odpowiedź mikroskopową (odsetek komórek nowotworowych w preparacie). Całkowita remisja mikroskopowa oznacza brak przetrwałych komórek nowotworu, dobra odpowiedź — 1–49% komórek nowotworu, natomiast zła odpowiedź — obecność ponad 50% przetrwałych komórek raka.

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Do późnych objawów przerzutów w wątrobie należą: powiększenie wątroby, ból w nadbrzuszu i prawym podżebrzu, żółtaczka, wodobrzusze, nudności, wymioty, brak łaknienia i utrata masy ciała. Niewielkie zmiany, bez efektu masy, nie dają objawów i są wykrywane w badaniach obrazowych.

Celem diagnostyki jest ocena rozległości rozsiewu, czynności szpiku kostnego, nerek i wątroby, a u chorych z nieznanym ogniskiem pierwotnym — punktu wyjścia nowotworu.

U kandydatów do leczenia operacyjnego (izolowany rozsiew do wątroby nowotworów jelita grubego lub przerzuty nowotworów neuroendokrynnych — NET) należy ocenić resekcyjność przerzutów. Podstawowe badania obejmują: morfologię, biochemię, koagulogram, oznaczenie stężenia antygeny rakowo- płodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*), komputerową tomografię (KT) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Ponieważ biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) może być w niektórych przypadkach niewystarczająca, u chorych z nowotworem o nieznanym ognisku pierwotnym można wykonać oligobiopsję.

Zakres badań diagnostycznych zależy od typu histologicznego guza. Jeśli rozpoznano raka gruczołowego, minimum badań, poza wyżej wymienionymi, obejmuje kolonoskopię i gastrokopię, oznaczenie CA 19-9 i AFP, a u kobiet badanie mammograficzne (MMG). Jeśli morfologia przerzutu lub odczyn immunohistochemiczne (m.in. stwierdzenie obecności receptorów hormonalnych) sugerują, że ogniskiem pierwotnym może być piersć, a wyniki badania ultrasonograficznego (USG) i MMG są prawidłowe, wskazane jest wykonanie mammografii MR. Rozpoznanie NET wymaga wykonania scyntygrafii receptorów somatostatynowych oraz diagnostyki biochemicznej.

Diagnostyka obrazowa

Przebrzuszne USG charakteryzuje się względnie małą czułością oraz dużą zależnością od doświadczenia osoby badającej. W wyspecjalizowanych ośrodkach ugruntowane znaczenie ma śródoperacyjne USG, jako metoda o bardzo wysokiej czułości (> 90%) w wykrywaniu zmian przerzutowych w wątrobie. Rośnie rola USG z zastosowaniem środka kontrastowego.

Badania KT oraz MR przewyższają USG pod względem czułości wykrywania zmian przerzutowych w tym narządzie (wynosi ona ok. 80–90%). Dwie ostatnio opublikowane metaanalizy wykazują większą czułość i swoistość badania MR (w porównaniu z KT) w wykrywaniu przerzutów raka jelita grubego lub odbytnicy do wątroby — dotyczy to zwłaszcza małych zmian (< 10 mm). Warunkiem jest zastosowanie odpowiedniego protokołu badania, dedykowanego ocenie wątroby i jamy brzusznej. Wadą techniki MR w porównaniu z KT jest wyższy koszt oraz dłuższy czas badania.

Przed podjęciem decyzji o wykonaniu zabiegu operacyjnego lub ablacji wskazana jest również ocena położenia zmian przerzutowych w stosunku do naczyń krwionośnych wątroby (tętnicznych, wrotnych i żylnych) — najlepiej za pomocą wielofazowej KT, która po dożylnym podaniu środka kontrastowego umożliwia wykonanie skanów wątroby w fazie tętnicznej i żylniej oraz rekonstrukcję angio-KT z odwzorowaniem naczyń krwionośnych wątroby.

W wątpliwych przypadkach, jeśli jest planowane radykalne leczenie chirurgiczne, w celu wykluczenia zajęcia innych narządów można wykorzystać pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*). Najbardziej wartościowa jest technika hybrydowa PET-KT. W wykrywaniu zmian przerzutowych w wątrobie PET dorównuje czułością i swoistością MR; charakteryzuje się także nieco większą czułością niż KT w diagnostyce nowotworów o nieznanym ognisku pierwotnym.

W ocenie zmian przerzutowych w wątrobie w trakcie leczenia, poza mierzaniem samej wielkości zmian, wartościową metodą jest ocena czynnościowa (pomiar perfuzji w badaniu wielofazowym KT lub MR oraz aktywności metabolicznej w badaniu PET).

Leczenie — ogólne zasady, rokowanie

Rozpoznanie choroby w stadium rozsiewu do wątroby w większości przypadków oznacza brak możliwości zastosowania leczenia radykalnego.

Paliatywne leczenie powinno być prowadzone według zasad postępowania przedstawionych w rozdziałach dotyczących poszczególnych nowotworów.

Szczególną sytuacją jest terapia chorych na raka jelita grubego z rozsiewem ograniczonym do wątroby, u których możliwe jest wykonanie doszczętnej resekcji, oraz u chorych na NET. W tej grupie można stosować leczenie miejscowe z zamiarem wyleczenia lub znaczącego wydłużenia czasu przeżycia. Leczenie chirurgiczne przerzutów do tego narządu polega na nieanatomicznym wycięciu części wątroby z przerzutem (metastazektomia) lub anatomicznych resekcjach wątroby (segmentektomia, bisegmentektomia, hemihepatektomia, rozszerzona hemihepatektomia). Resekcyjność zmian przerzutowych w wątrobie w przebiegu raka jelita grubego wynosi 20–30%. Głównymi czynnikami ograniczającymi radykalną resekcję przerzutów są: obecność zmian w obydwu płatach wątroby, liczba, wielkość, lokalizacja i stosunek do naczyń wątrobowych przerzutów oraz — przede wszystkim — obecność nieresekcyjnych zmian pozawątrobowych. Rozległa resekcja tego narządu u chorych z masywnymi zmianami obustronnymi może prowadzić do pozostawienia po zabiegu niewystarczającej ilości tkanki wątrobowej (< 30% prawidłowo funkcjonującego mięszu wątroby). W takich przypadkach embolizacja jednej gałęzi żyły wrotnej dla uzyskania hipertrofii pozostałego po resekcji mięszu wątroby oraz dwuetapowa hepatektomia mogą zwiększyć możliwość wycięcia. Możliwe jest również uzupełnienie resekcji termoablacją RFA lub krioablacją w celu zniszczenia zmian pozostałych po operacji. Najczęściej jednak w celu zmniejszenia objętości przerzutów i umożliwienia leczenia chirurgicznego stosuje się neoadiuwantowe leczenie systemowe.

W wybranych sytuacjach (typ gruczolowy raka, pojedyncze przerzuty, rozsiew ograniczony do wątroby, długi okres wolny od nawrotu) resekcją przerzutów do wątroby można także rozważyć u chorych na inne nowotwory. Wśród nich grupa lokalizacji nowotworowych o najlepszym rokowaniu (opisywano nawet > 30% 5-letnich przeżyć w starannie wyselekcjonowanych grupach chorych) obejmuje: nadnercza, jądro, jajnik, jelito cienkie, brodawkę Vatera, piersć, nerkę i macicę. Nieresekcyjne przerzuty ograniczone do wątroby u chorych na NET uznaje się niekiedy za wskazanie do transplantacji wątroby.

Postępowanie w sytuacji rozsiewu do wątroby z nieznanego ogniska pierwotnego opisano w rozdziale *Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym*.

Chorzy z jednoczesną obecnością zmian pozawątrobowych oraz przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych okolicy wątroby charakteryzują się najgorszym rokowaniem (5-letnie przeżycia wynoszą < 4%); w tej grupie leczenie operacyjne z zamiarem wyleczenia jest bezzasadne. Całkowita liczba przerzutów ma większe znaczenie rokownicze niż ich umiejscowienie.

Kryteria nieresekcyjności przerzutów do wątroby są następujące:

- obecność rozległych, nieresekcyjnych zmian pozawątrobowych, widocznych w badaniach KT lub PET;
- radiologiczne cechy naciekania tętnicy wątrobowej, głównych przewodów żółciowych lub pnia żyły wrotnej;
- masywne zajęcie mięszu wątroby (> 70%, > 6 segmentów lub naciekanie wszystkich trzech żył wątrobowych);
- przewidywana niewystarczająca rezerwa czynnościowa wątroby po resekcji.

Tak zawężone kryteria nieresekcyjności sprawiły, że każdy chory, u którego można usunąć wszystkie zmiany przerzutowe z marginesem zdrowej tkanki (przy czym zastosowanie termoablacji może niekiedy poprawić efekty terapii w przypadku resekcji nieradykalnej) i który po resekcji wątroby będzie dysponował wystarczającą rezerwą czynnościową wątroby, powinien być rozpatrywany w zespole wielodyscyplinarnym (złożonym z radiologa, onkologa klinicznego i chirurga) jako kandydat do leczenia chirurgicznego przerzutów.

U chorych, u których wykryto pojedyncze zmiany o wielkości mniejszej lub równej 5 cm w segmentach obwodowych 2–6, alternatywą dla otwartych resekcji wątroby są zabiegi laparoskopowe — wiążą się one jednak z większą częstością pozytywnych marginesów resekcji (R1/2) oraz ryzykiem przeoczenia ukrytych zmian (przy braku USG śródoperacyjnej). Dlatego najważniejszy jest właściwy dobór chorych i dokładna przedoperacyjna ocena stopnia zaawansowania nowotworu, a laparoskopowe resekcje wątroby powinien wykonać chirurg posiadający duże doświadczenie zarówno w chirurgii wątroby, jak i w chirurgii laparoskopowej. U chorych kwalifikujących się do leczenia wielodyscyplinarnego takie postępowanie daje szansę na wyleczenie lub wieloletnie przeżycie.

Do czynników dobrego rokowania u chorych na raka jelita grubego leczonych operacyjnie należą: doszczętność resekcji, systemowe leczenie okołoperacyjne, dobra odpowiedź patologiczna na terapię neoadiuwantową (jeśli ją stosowano), małe stężenie CEA, rozpoznanie przerzutów metachronicznych, mniejsza liczba zajętych węzłów chłonnych lub cecha NO po leczeniu pierwotnym, młodszy wiek, mniej chorób towarzyszących oraz terapia w specjalistycznym ośrodku.

Leczenie — szczegółowe zasady

Przerzuty do wątroby w przebiegu raka jelita grubego

W przypadku, gdy u chorego stwierdza się raka jelita grubego w stadium rozsiewu (przerzuty synchroniczne), zastosowanie paliatywnego leczenia guza pierwotnego jest koniecznością, jeśli występują zaburzenia drożności przewodu pokarmowego lub istotne klinicznie krwawienia. U pozostałych chorych resekcja guza pierwotnego, o ile dynamika choroby nie nakazuje pilnego rozpoczęcia leczenia systemowego, zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań miejscowych, ułatwia późniejsze wykonanie metastazektomii i być może wpływa także na wydłużenie przeżycia.

Strategia leczenia u chorych z izolowanymi przerzutami do wątroby zależy od możliwości wykonania doszczętnej resekcji.

Grupa chorych z izolowanym rozsiewem do wątroby obejmuje trzy kategorie:

- przerzuty pierwotnie resekcyjne;
- przerzuty pierwotnie nieresekcyjne (ich zmniejszenie po leczeniu neoadiuwantowym może umożliwić doszczętną resekcję);
- przerzuty nieresekcyjne, na przykład z powodu liczby, lokalizacji lub wielkości zmian.

Systemowe leczenie okołoperacyjne jest metodą z wyboru u osób z przerzutami pierwotnie nieresekcyjnymi, u których zmniejszenie masy guza może umożliwić radykalne leczenie chirurgiczne. U chorych z przerzutami pierwotnie resekcyjnymi leczenie neoadiuwantowe ze względu na brak wpływu na czas przeżycia całkowitego i niepewny wpływ na czas przeżycia wolnego od progresji nie jest uznawane za standard i preferowanym postępowaniem jest wykonanie metastazektomii jako leczenia pierwotnego. Retrospektywna analiza badania

III fazy wskazuje, że niewielką korzyść z chemioterapii (CTH) mogą odnosić chorzy z nieprawidłowym stężeniem CEA będący w bardzo dobrym stanie sprawności. Metastazektomia pierwotna jest także standardem u chorych z pojedynczymi przerzutami metachronicznymi, zwłaszcza z cechami dobrego rokowania (pojedyncze ognisko do 5 cm, DFS > 12 miesięcy, pierwotnie NO, CEA < 100 ng/ml). U chorych z przerzutami synchronicznymi, jeśli resekcja przerzutów nie była poprzedzona CTH, należy zastosować leczenie systemowe po zabiegu, u chorych z przerzutami metachronicznymi wartość chemioterapii nie jest dostatecznie udokumentowana.

Zalecanymi schematami przedoperacyjnej oraz pooperacyjnej CTH są programy 2-lekowe z udziałem fluorouracylu i oksaliplatyny (np. schemat FOLFOX).

Mniej danych dotyczy schematów zawierających irynotekan. Stosowanie 3-lekowych schematów CTH z oksaliplatiną i irynotekaniem (FOLFOXIRI) w leczeniu przedoperacyjnym zwiększa częstość odpowiedzi, ale ze względu na znaczną toksyczność takiej terapii można ją stosować jedynie w wyselekcjonowanych grupach chorych, u których zmniejszenie masy guza może poprawić resekcyjność przerzutów.

Nie udokumentowano dostatecznie roli przeciwciał anti-EGFR oraz bewacyzumabu w leczeniu przedoperacyjnym, chociaż retrospektywna analiza badań klinicznych wskazuje, że dołączenie przeciwciał anti-EGFR do CTH u chorych z pierwotnie nieresekcyjnymi przerzutami ograniczonymi do wątroby wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich i w mniejszym stopniu resekcji R0 w porównaniu z samodzielnią CTH, jednak bez wpływu na czas przeżycia całkowitego. Wprawdzie ostatnio opublikowano wyniki badania porównującego skuteczność chemioterapii przedoperacyjnej z cetuksymabem do leczenia wyłącznie cytostatykami i wykazano większą częstość resekcji R0 w grupie leczonej w sposób skojarzony, ale wartość tej obserwacji podważa fakt, że resekcję R0 wykonano tylko u 7% chorych z grupy kontrolnej.

Z powodu ryzyka uszkodzenia wątroby i wzrostu częstości powikłań w okresie okołoperacyjnym leczenie przedoperacyjne należy prowadzić możliwie krótko (do 3 miesięcy). Mimo związanej z CTH toksyczności i zwiększonego ryzyka powikłań pooperacyjnych leczenie systemowe nie wpływa istotnie na śmiertelność pooperacyjną. Odpowiedź na leczenie przedoperacyjne powinna być starannie monitorowana w badaniach obrazowych (KT, MR). Po zabiegu zaleca się kontynuowanie skutecznej CTH, ale nie należy stosować irynotekanu (preferowane są schematy 2-lekowe z oksaliplatiną lub samą fluoropirymidyną). Czas trwania całego leczenia wynosi zwykle pół roku.

U chorych na raka odbytnicy z synchronicznymi, resekcyjnymi lub potencjalnie resekcyjnymi przerzutami, o ile istnieją wskazania do skojarzonego leczenia miejscowego (RTH, CRHT z następowym leczeniem chirurgicznym), należy je przeprowadzić po wcześniejszym leczeniu systemowym lub w odwrotnej sekwencji. Resekcja guza pierwotnego i przerzutów może być przeprowadzona jednocześnie lub dwuetapowo. Po leczeniu miejscowym wskazana jest kontynuacja CTH.

Dotętnicza CTH (HAI, *hepatic arterial infusion*) w skojarzeniu z systemową CTH w leczeniu przedoperacyjnym jest terapią eksperymentalną. Metaanaliza badań z randomizacją wykazała, że pomimo większej częstości odpowiedzi obiektywnych u chorych z przerzutami nieresekcyjnymi HAI, w porównaniu ze standardowym leczeniem systemowym, nie wydłuża przeżycia.

U chorych z internistycznymi przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego lub zmianami nieresekcyjnymi z powodu lokalizacji można zastosować termoablację (RFA) lub (rzadziej) krioablację, a także napromienianie wątroby. Termoablacja może być stosowana u chorych

z nie więcej niż 10 przerzutami, o średnicy mniejszej lub równej 3 cm (maks. 6 cm przy aplikacji elektrody potrójnej), niezlokalizowanymi w bezpośrednim sąsiedztwie dużych naczyń lub przewodów żółciowych. Elektrode/antenę ablacyjną w obrębie zmiany należy umiejscowić pod kontrolą badania obrazowego, najczęściej śródoperacyjnej USG. Zabieg RFA można przeprowadzić podczas operacji otwartej, laparoskopowo lub przezskórnie. Dopuszczalny odsetek niepowodzeń miejscowych wynosi 10%; jest on jednak znacznie wyższy, gdy RFA wykonywana jest przezskórnie. Ponieważ około 20% przerzutów wykrywa się dopiero w trakcie operacji otwartej, lepsze wyniki daje ablacja z dostępu przez laparotomię. Metody ablacyjne są wartościowym uzupełnieniem resekcji wątroby, zwłaszcza w przypadku przerzutów w obydwu płatach.

Należy podkreślić, że żadna z wymienionych metod leczenia miejscowego nie ma przewagi nad resekcją przerzutów i u wszystkich chorych, u których możliwe jest leczenie chirurgiczne, należy dążyć do przeprowadzenia zabiegu.

Chorzy z przerzutami nieresekcyjnymi powinni być leczeni według zasad leczenia choroby w stadium rozsiewu.

Przerzuty do wątroby w przebiegu nowotworów neuroendokrynnego układu pokarmowego

Synchroniczne przerzuty do wątroby występują u około 75% chorych na NET układu pokarmowego, natomiast metachroniczne przerzuty — u podobnego odsetka chorych po zabiegach radykalnych.

Cele leczenia miejscowego to zmniejszenie masy guza i złagodzenie objawów wzmożonej aktywności hormonalnej oraz wydłużenie czasu przeżycia. Postępowaniem z zamiarem wyleczenia jest resekcja RO przerzutów. Resekcja częściowa jest zalecana, jeśli można usunąć przynajmniej 90% masy guza. W sytuacji nasilonych objawów endokrynnych niekontrolowanych analogami somatostatyny nawet wycięcie mniejszej objętości (60–70%) guza może zmniejszyć dolegliwości. Największe korzyści z leczenia operacyjnego odnoszą chorzy z objawami endokrynnymi, z rozsiewem metachronicznym, bez przerzutów poza wątrobą.

U chorych ze zmianami nieresekcyjnymi stosuje się inne metody leczenia miejscowego: ablację, embolizację lub chemoembolizację tętniczą (TACE) z doksorubicyną, streptozotocyną, cisplatyną, mitomycyną, GCB. Embolizacja polega na zamknięciu tętnicy zaopatrującej guz, co prowadzi do jego martwicy spowodowanej niedotlenieniem. Przeciwwskazaniami do embolizacji są niewydolność wątroby oraz zakrzepica układu wrotnego unaczyniającego guz. Obiecujące wyniki przynosi także radioembolizacja z wykorzystaniem mikrosfer zawierających promieniotwórczy izotop itru (^{90}Y).

W leczeniu rakowiaków embolizacja ma przewagę nad TACE, natomiast w terapii NET trzustki TACE jest zalecaną metodą. U około 50% chorych nieoperacyjne leczenie miejscowe zapewnia kontrolę objawów endokrynnych.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Obserwację chorych po doszczętnych resekcjach przerzutów w wątrobie powinno się prowadzić tak jak u chorych po radykalnym leczeniu. Celem badań obrazowych, w połączeniu z oznaczeniem markerów surowiczych (CEA u chorych na raka jelita grubego), jest wczesne wykrycie nawrotu w wątrobie, który występuje u około 50% chorych. Izolowany nawrót w wątrobie może być wskazaniem do ponownej resekcji.

Zalecane piśmiennictwo

- Adam R., Chiche L., Aloia T. i wsp. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases. Analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann. Surg.* 2006; 244: 524–535.
- Adam R., Haas R.J., Wicherts D. i wsp. Concomitant extrahepatic in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann. Surg.* 2011; 253: 349–359.
- Ayoub J.P., Hess K., Abruzzese C. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2105–2112.
- Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. i wsp. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 663–671.
- Elias D., Liberale G., Vernerey D. i wsp. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann. Surg. Oncol.* 2005; 12: 900–909.
- Falcone A., Ricci S., Brunetti I. i wsp. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1670–1676.
- Ferrand F., Malka D., Bourredjem A. i wsp. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: Results from the multicenter, randomised trial Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9601. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 90–97.
- Floriani L., Torri V., Rulli E. i wsp. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Magn. Reson. Imaging* 2010; 31: 19–31.
- Grand D.J., Beland M., Noto R.B. i wsp. Optimum imaging of colorectal metastases. *J. Surg. Oncol.* 2010; 102: 909–913.
- Kemeny N.E., Huitzil Melendez F., Capanu M. i wsp. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3465–3471.
- Mocellin S., Pilati P., Lise M. i wsp. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5649–5654.
- Niekel M.C., Bipat S., Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257: 674–684.
- Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. i wsp. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.
- Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T. i wsp. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 985–992.
- Poston G.J., Adam R., Alberts S. i wsp. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7125–7134.
- Rousseau M., Schaerer R., Lutz J.M. i wsp. Liver metastases of unknown primary site. *Bull. Cancer* 1991; 78: 725–736.
- Sorbye H., Mauer M., Gruenberger T. i wsp. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann. Surg.* 2012; 255: 534–539.
- Strasberg S.M., Dehdashti F. Role of FDG-PET staging in selecting the optimum patient for hepatic resection of metastatic colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 2010; 102: 955–959.
- Sutcliffe R., Maruire D., Ramage J. i wsp. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am. J. Surg.* 2004; 187: 39–46.
- Ye L.-C., Liu T.-S., Ren L. i wsp. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J. Clin. Oncol.* publikacja on-line 8.04.2013.
- Van Cutsem E., Kohne C.H., Hitre E. i wsp. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1408–1417.

Rak okrężnicy

Roman Herman, Jarosław Reguła, Jakub Pałucki,
Wojciech Polkowski, Piotr Potemski

Epidemiologia

Rak jelita grubego (ICD C18–C21) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań). Według Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w Polsce w 2010 roku raka okrężnicy (C18) rozpoznano u 9120 osób (mężczyźni — 4819; kobiety — 4301) i odnotowano 7061 zgonów z tego powodu (mężczyźni — 3768; kobiety — 3293). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł u mężczyzn $16,6/10^5$, a u kobiet — $10,8/10^5$, zaś umieralności, odpowiednio, 12,6 i 7,1.

Rak okrężnicy oraz esicy (C18–C19) w 2010 roku stanowił ponad 7,5% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i ponad 6,5% u kobiet. Rozpoznanie to dotyczyło 10 072 osób (5384 mężczyzn i 4688 kobiet), odnotowano 7379 zgonów (mężczyźni — 3944, kobiety — 3435). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł u mężczyzn $17/10^5$, a u kobiet — $11/10^5$, zaś umieralności, odpowiednio, $13/10^5$ i $7/10^5$.

Etiopatogeneza

Większość raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaka uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego.

Niepolipowate nowotwory jelita grubego występują na podłożu niezmienionej makroskopowo błony śluzowej (tzw. typ raka *de novo*).

Okolo 65–85% przypadków stanowią raki sporadyczne, zaś pozostała część to raki występujące rodzinie.

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego:

- epidemiologiczne — wiek (szczyt zapadalności przypada na 75. rż.), masa ciała i aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy);
- tak zwane jelitowe — występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1. stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka [zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP,

familial adenomatous polyposis), dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowością (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*), występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego, stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna);

- dietetyczne — zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych); wpływ witamin, wapń (efekt protekcyjny), alkohol;
- mieszane — obecność ureterosigmoidostomii (500-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego); przebyte cholecystektomii lub radioterapii (RTH).

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+ (*replication error positive*), związanym z mutacjami genów, między innymi *hMSH*, *hMLH1*, *PMS1* (tzw. *mismatch repair genes*, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, *microsatellite instability*).

Polipy jelita grubego

Ze względu na budowę histologiczną wyróżnia się dwa najważniejsze typy polipów:

- hiperplastyczne (metaplastyczne) — stanowią 90% polipów jelita grubego, osiągają niewielkie rozmiary (5 mm) i są utworzone przez pogrubiałą błonę śluzową bez cech atypii komórkowej; występują u około 75% dorosłych;
- gruczolakowe — są zmianami niezłośliwymi, jednak wykazują zdolność przemiany złośliwej. Dzielą się na:
 - gruczolaki cewkowe (*adenoma tubulare*) — stanowią 75% polipów gruczolakowych; 5% z nich to zmiany złośliwe,
 - gruczolaki kosmkowe (*adenoma villosum*) — stanowią 10% gruczolaków; w 40% tych zmian znajduje się ognisko raka,
 - gruczolaki cewkowo-kosmkowe (*adenoma tubulovillosum*) — stanowią 15% gruczolaków; 20% z nich to polipy złośliwe.

Udowodniono istnienie zależności między wielkością polipa a występowaniem raka jelita grubego (np. występowanie polipa gruczolakowego o wielkości < 1 cm wiąże się z 0,5–1-procentowym prawdopodobieństwem obecności raka inwazyjnego; gdy polip osiąga wielkość > 2 cm, prawdopodobieństwo wynosi już 10–50%).

Leczenie polipów jelita grubego, w tym także polipów złośliwych, polega na ich endoskopowym lub chirurgicznym wycięciu. Po polipektomii zaleca się wykonanie kontrolnej kolonoskopii po upływie 5–10 lat (jeśli usunięto 1–2 gruczolaki o średnicy < 1 cm) lub po 3 latach (jeśli usunięto ≥ 3 gruczolaki albo przynajmniej 1 o średnicy > 1 cm lub z zaawansowanymi zmianami histologicznymi). U chorych, u których stwierdzono ponad 10 gruczolaków w jelicie grubym, badanie powinno być powtarzane co 2–3 lata. Usunięcie nieuszypuowanego gruczolaka we fragmentach wymaga kontrolnej kolonoskopii już po upływie 2–6 miesięcy w celu oceny doszczętności polipektomii.

Zespoły uwarunkowane genetycznie

Rodzina polipowatość gruczolakowa jelita grubego jest rzadko występującą (1 na 10 000 urodzeń) chorobą charakteryzującą się obecnością w jelicie grubym znacznej liczby

polipów gruczolakowych (> 100), dziedziczną w sposób autosomalny dominujący (mutacje APC). Praktycznie u wszystkich chorych na FAP jeszcze przed 35. rokiem życia rozwija się rak jelita grubego.

Jedynym skutecznym sposobem terapii w przypadku tego schorzenia pozostaje całkowita kolektomia — profilaktyczna, gdy istnieje ryzyko rozwoju raka, lub lecznicza w razie jego wystąpienia. Ponieważ u 5% osób rak może się rozwinąć przed 20. rokiem życia, zalecane jest wykonanie profilaktycznej kolektomii wkrótce po rozpoznaniu FAP. U chorych poniżej 20. roku życia termin zabiegu uzależnia się od planów edukacyjnych oraz wyników kolonoskopii — jeżeli polipy są małe, nie stwierdza się w nich dysplazji i choroba przebiega bezobjawowo, profilaktyczną kolektomię można odroczyć do 18.–20. roku życia.

Dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości jest dziedzicznym autosomalnie dominującym defektem genów mutatorowych, predysponującym do rozwoju raka jelita grubego (przy czym zmiany lokalizują się głównie w prawej części jelita grubego) u młodych osób (40–45 lat).

Wyróżnia się dwa typy HNPCC:

- zespół Lyncha I — występowanie tylko raka jelita grubego;
- zespół Lyncha II — występowanie raka okrężnicy (także zmian synchronicznych i metachronicznych) oraz innych nowotworów (m.in. raka trzonu macicy, jajnika, piersi, żołądka, jelita cienkiego, wątroby i dróg żółciowych oraz dróg moczowych, a także chłoniaków).

W HNPCC polipy występują tylko u 15–20% chorych, ale gruczolaki (głównie kosmkowe) osiągają duże rozmiary i wykazują duży stopień dysplazję.

Rozpoznanie HNPCC, przy braku swoistych cech fenotypowych, opiera się na informacjach zebranych w wywiadach rodzinnych potwierdzających wystąpienie przypadków raka u osób w młodym wieku; jeżeli rak wystąpił u krewnego przed 40. rokiem życia, częstość HNPCC może sięgać 20%. Tak zwane kryteria amsterdamskie rozpoznania HNPCC bazują na następujących danych:

- wystąpienie raka jelita grubego u co najmniej trzech krewnych, z których jeden jest w 1. stopniu pokrewieństwa w stosunku do pozostałych dwóch; wszystkie przypadki raka zostały zweryfikowane histopatologicznie;
- przynajmniej dwie spośród tych osób to krewni 1. stopnia w dwóch różnych pokoleniach;
- przynajmniej u jednej z tych osób rozpoznano rak jelita grubego przed 50. rokiem życia;
- u badanej osoby wykluczono FAP.

Ryzyko pojawienia się raka jelita grubego w HNPCC wzrasta z wiekiem (w 60. rż. wynosi 60%), a średni czas rozwoju raka (z gruczolaka) jest znacznie krótszy niż w przypadku raka sporadycznego (odpowiednio: 3,5 roku wobec 10–15 lat).

Profilaktyka raka jelita grubego

Wieloletnie przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym kwasu acetylosalicylowego (ok. 300 mg/d.), zmniejsza ryzyko wystąpienia raka jelita grubego, ale stosowanie chemioprewencji, ze względu na działania niepożądane, nie jest zalecane.

Badania przesiewowe

Badania przesiewowe stanowią zasadniczą metodę profilaktyki pierwotnej i wtórnej raka jelita grubego — ich celem jest wykrywanie i leczenie gruczolaków oraz wykrycie raka we wczesnych stadiach poddających się leczeniu.

Standardowy protokół badania przesiewowego obejmuje:

- badanie kału na krew utajoną co 12 miesięcy: 2 próbki z 3 kolejnych stolców (wynik pozytywny 1 na 6 jest wskazaniem do kolonoskopii);
- sigmoidoskopię co 5 lat;
- kolonoskopię co 10 lat — w przypadku wykrycia zmiany polipowatej należy wykonywać kontrolną kolonoskopię po 12 miesiącach oraz ewentualnie badanie jelita z podwójnym kontrastem co 5–10 lat.

Wskazania do badania przesiewowego:

- osiągnięcie 50. roku życia przez osobę bez obciążającego wywiadu rodzinnego — standardowy protokół badania przesiewowego;
- obciążający wywiad rodzinny:
 - jeden krewny 1. stopnia z rozpoznaniem rakiem jelita grubego ≥ 60 . roku życia — standardowy protokół badania przesiewowego, ale od 40. roku życia,
 - dwóch lub więcej krewnych 1. stopnia z rozpoznaniem rakiem jelita grubego ≥ 60 . roku życia lub jeden krewny 1. stopnia z rozpoznaniem rakiem jelita grubego < 60 . roku życia — standardowy protokół badania przesiewowego od 40. roku życia lub 10 lat wcześniej niż postawienie diagnozy raka jelita grubego u najmłodszego krewnego,
 - wywiad w kierunku HNPCC — od 20.–25. roku życia pełna kolonoskopia (z usunięciem polipów) co 1–2 lata, od 30. roku życia gastroscopia co 2 lata, u kobiet coroczne badania przesiewowe pod kątem raka trzonu macicy (biopsja aspiracyjna endometrium, przezpochwowe badanie USG), począwszy od 25.–35. roku życia,
 - wywiad w kierunku FAP — badanie genetyczne i kolonoskopia co 12 miesięcy od 12.–15. roku życia,
 - u chorych ze schorzeniami zapalnymi jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) — kolonoskopia (z losowym pobraniem wycinków) co 1–2 lata; badanie należy rozpocząć po 8 latach trwania choroby przy *pancolitis* lub po 15 latach, jeżeli schorzenie dotyczy lewej połowy okrężnicy.

Patomorfologia

Rak jelita grubego niemal zawsze jest gruczolakorakiem zbudowanym ze struktur cewkowych. Rak syngnetowatokomórkowy, podobnie jak rzadko spotykany drobnokomórkowy, charakteryzują się gorszym rokowaniem.

Rak jelita grubego lokalizuje się: w odbytnicy (30–50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) i zstępnicy (6%).

Według *College of American Pathologists* ocena preparatu pooperacyjnego musi umożliwiać określenie cech klasyfikacji TNM oraz zawierać informacje o inwazji naczyń krwionośnych i limfatycznych, a także pozwalać na ocenę doszczętności resekcji (cecha R) — podanie wielkości marginesów chirurgicznych. Wskazane jest także umieszczenie informacji o stopniu złośliwości histologicznej nowotworu, wielkości marginesu radialnego oraz odsetku żywych komórek nowotworowych w guzie u chorych po przedoperacyjnej CTH (ypTNM).

W związku ze stosowaniem leczenia anty-EGFR u chorych na przerzutowego raka jelita grubego często zachodzi potrzeba zbadania czynnika predykcyjnego dla tej terapii — określenia stanu genu *KRAS* metodami molekularnymi (wykluczenie mutacji aktywujących w kodonach 12. oraz 13.) oraz dodatkowo immunohistochemicznego potwierdzenia obecności białka EGFR (za dodatni przyjmuje się odczyn dotyczący $\geq 1\%$ komórek).

Tabela 26. Symptomatologia raka jelita grubego

Objawy	Lewa połowa jelita grubego (%)	Prawa połowa jelita grubego (%)	Łącznie (%)
Krwawienie utajone	76	76	76
Bóle brzucha	57	60	59
Zmiana rytmu wypróżnień	60	37	56
Krwawienie jawne	66	14	52
Chudnięcie	35	42	36
Niedokrwistość	25	74	34
Wyczuwalny guz	8	32	14
Wzdęcie brzucha	12	16	13
Brak łaknienia	8	26	11
Gorączka	10	12	11
Niedrożność	7	5	6

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji (tab. 26) i stopnia zaawansowania.

Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

Endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia) stanowi podstawę diagnostyki raka jelita grubego — umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne).

Ostatnio rośnie znaczenie kolonografii metodą KT (wirtualnej kolonoskopii).

Ocena zaawansowania

W przypadku raka jelita grubego wykonuje się następujące badania obrazowe: USG, KT jamy brzusznej i miednicy (przerzuty, powiększone węzły zaotrzewnowe i okolice guza, wielkość guza, naciekanie), rentgenogram i/lub KT klatki piersiowej (odległe przerzuty), EUS, MR (głębokość nacieku nowotworowego w ścianie odbytnicy i określenie wskazań do radioterapii przedoperacyjnej).

U każdego chorego na potencjalnie operacyjnego raka okrężnicy powinno się wykonać KT jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej w celu oceny lokalnego stopnia zaawansowania, obecności powiększonych węzłów chłonnych i przerzutów odległych oraz stopnia zagrożenia niedrożnością. W chorobie przerzutowej zakres badań obrazowych ustala się indywidualnie w zależności od sposobu leczenia.

Badanie PET-KT wykonuje się głównie u chorych z podejrzeniem przerzutów w badaniu KT (niejasny obraz i brak możliwości weryfikacji) oraz z przerzutami resekcyjnymi na podstawie badania KT, przed podjęciem decyzji o ich leczeniu operacyjnym (w celu wykluczenia innych, niewidocznych w KT ognisk rozsiewu). Niewątpliwie rola tego badania będzie rosła — zwłaszcza w ocenie nawrotów choroby i monitorowaniu leczenia.

U każdego chorego należy oznaczyć przedoperacyjne stężenie CEA. U chorych przed 50. rokiem życia oraz z II stopniem zaawansowania można rozważyć badanie niestabilności mikrosatelitarnej lub mutacji genów odpowiedzialnych za naprawę niesparowanych zasad (tzw. genów mutatorowych), ale nie jest to element standardowej praktyki klinicznej. Wydaje się, że obecność tych zmian u chorych nieleczonych uzupełniająco jest korzystnym czynnikiem prognostycznym.

Klasyfikację zaawansowania raka jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy) według sytemu TNM przedstawiono w tabelach 27 i 28, a porównanie różnych systemów klasyfikacyjnych — w tabeli 29. Klasyfikacje Dukesa i zmodyfikowana Astler-Coller obecnie mają już tylko historyczne znaczenie i nie należy ich używać.

Leczenie — ogólne zasady, rokowanie

Zasadniczą rolę w terapii raka okrężnicy odgrywa leczenie chirurgiczne — uznaje się je również za metodę radykalną u wybranych chorych z obecnością przerzutów odległych.

Uzupełniająca CTH zwiększa odsetek wyleczeń u chorych charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu, a CTH w postępowaniu paliatywnym istotnie wydłuża czas życia chorych.

Tabela 27. Definicje cech TNM raka jelita grubego według klasyfikacji UICC (7. edycja z 2010 r.)

Guz pierwotny	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsurowiczą bądź tkanki okołokrężnicze lub okołoodbytnicze
T4a	Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury
Regionalne węzły chłonne	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N1a	Przerzut w 1 węźle
N1b	Przerzuty w 2–3 węzłach
N1c	Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsurowiczej albo w niepokrytych otrzewną tkankach okołokrężniczych lub okołoodbytniczych; bez przerzutu do węzłów
N2a	Przerzuty w 4–6 węzłach
N2b	Przerzuty w ≥ 7 węzłach
Przerzuty odległe	
M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1a	Przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu
M1b	Przerzuty odległe w > 1 narządzie lub przerzuty do otrzewnej

Tabela 28. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego według UICC (7. edycja z 2010 r.).

Stopień zaawansowania	Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2 T1	N1a-c N2a	M0 M0
IIIB	T3-4a T2-3 T1-2	N1a-c N2a N2b	M0
IIIC	T4a T3-4a T4b	N2a N2b N1-2	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a
IVB	Każde T	Każde N	M1b

Tabela 29. Porównanie systemów klasyfikacji stopnia zaawansowania raka jelita grubego

Dukes	Zmodyfikowana Astler-Coller	7. edycja TNM
A	A	I
A	B1	I
B	B2	IIA
B	B2	IIB
B	B3	IIC
C	C1	IIIA lub IIIB
C	C2	IIIB lub IIIC
C	C3	IIIC
D (modyfikacja oryginalnych klasyfikacji)		IVA
		IVB

W przeciwieństwie do raka odbytnicy, rola RTH w leczeniu chorych na raka okrężnicy ma marginalne znaczenie.

Odsetki 5-letnich przeżyć w poszczególnych stadiach zaawansowania nowotworu na podstawie danych z rejestru SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) przedstawiono w tabeli 30. Według danych pochodzących z badania EURO-CARE-4 odsetek 5-letnich przeżyć

Tabela 30. Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka okrężnicy w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według danych SEER

Stopień zaawansowania	Odsetek 5-letnich przeżyć (%)
I	74,0
IIA	66,5
IIB	58,6
IIC	37,3
IIIA	73,1
IIIB	46,3
IIIC	28,0
IV	5,7

chorych na raka okrężnicy, u których ustalono rozpoznanie w latach 1995–1999, wyniósł w Polsce 39% (średnia w Europie — 55%).

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Leczenie operacyjne

W zależności od stopnia zaawansowania i technicznych możliwości wykonania resekcji postępowanie chirurgiczne polega na:

- w raku okrężnicy bez przerzutów odległych — resekcji odpowiedniego fragmentu jelita wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi (*en block*), zależnie od lokalizacji guza i unaczynienia jelita (resekcja odcinkowa, hemikolektomia, hemikolektomia poszerzona, kolektomia). Resekcja segmentu okrężnicy wraz z maksymalnej długości naczyniami osiowymi krezki (zawierającymi w sąsiedztwie regionalne węzły chłonne) powinna być wykonana w powięziowych przestrzeniach anatomicznych, co określa się mianem całkowitego wycięcia krezki okrężnicy (CME, *complete mesocolic excision*). Konieczna jest ocena minimum 12 węzłów chłonnych — usuwa się także wszystkie podejrzane węzły chłonne, węzeł „szczytowy” oraz inne widoczne zmiany poza zakresem resekcji;
- przy obecności synchronicznych resekcyjnych przerzutów do wątroby lub płuc — wycięciu odcinkowym jelita z jednoczesną lub następową resekcją zmian w wątrobie lub płucach;
- przy obecności synchronicznych nieresekcyjnych przerzutów do wątroby lub płuc (ale możliwych do resekcji po CTH) — rozpoczęciu indukcyjnej CTH (opisanej w dalszej części niniejszego podrozdziału) i po 2–3 miesiącach ocenie odpowiedzi obiektywnej i ponownym rozważeniu możliwości wykonania zabiegu radykalnego. Przed rozpoczęciem CTH konieczne jest zastosowanie operacyjnego leczenia guza pierwotnego, jeśli występuje zagrażające zwężenie jelita lub znaczne krwawienie;
- w nowotworach trwale nieoperacyjnych — resekcji stosowanej jako metoda paliatywna (resekcja jelita, zespolenie omijające, kolostomia obarczająca, endoskopowe protezowanie zwężenia).

Wykonuje się następujące rodzaje resekcji:

- wycięcie prawej połowy okrężnicy — w przypadku raków kątnicy lub wstępnicy. W rakach zagięcia wątrobowego poprzecznicy zaleca się wykonanie tak zwanej poszerzonej hemikolektomii prawej (usunięcie kątnicy, wstępnicy i poprzecznicy) — ze względu na możliwość rozwoju przerzutów w węzłach chłonnych położonych wzdłuż naczyń okrężniczych środkowych;
- wycięcie poprzecznicy — w przypadku raków środkowej części poprzecznicy. Jeśli guz jest położony w pobliżu zagięcia wątrobowego, bezpieczniejsze jest wykonanie poszerzonej prawej hemikolektomii, natomiast u chorych, u których guz dotyczy zagięcia śledzionowego — poszerzonej lewej hemikolektomii;
- wycięcie lewej połowy okrężnicy — w przypadku nowotworów zstępnicy, a także niektórych nowotworów esicy;
- wycięcie esicy — w przypadku guzów położonych w jej obrębie. Niekiedy zaleca się lewostronną hemikolektomię, zwłaszcza w nowotworach umiejscowionych w górnym odcinku esicy;
- prawie całkowite wycięcie okrężnicy (subtotalna kolektomia) — w przypadku synchronicznych nowotworów jelita grubego, raków metachronicznych po wcześniejszym częściowym usunięciu okrężnicy, mechanicznej niedrożności okrężnicy z perforacją jelita (np. kątnicy) lub bez, FAP oraz u niektórych chorych na HNPCC;
- poszerzony zabieg operacyjny — w przypadku raka zaawansowanego miejscowo naciekającego sąsiednie narządy (jelito cienkie, macicę, jajniki, pęcherz moczowy, żołądek, śledzionę, trzustkę, nadnercza, nerki, moczowód). Celowość wykonywania takich zabiegów uzasadniają dość dobre wyniki przeżyć odległych.

Postępowanie w przypadkach doraźnych

Do niedrożności jelita grubego spowodowanej nowotworem najczęściej dochodzi w guzach esicy lub zagięcia śledzionowego, natomiast jelita cienkiego — przy nacieku zastawki Bauchina. Niedrożność zwykle narasta powoli, ale może prowadzić do perforacji jelita — najczęściej w obrębie kątnicy. Stanowi ona bezwzględne wskazanie do leczenia operacyjnego w trybie nagłym lub, co jest korzystniejsze, przyspieszonym.

Przetoka okrężnicza — kolostomia

Niekiedy leczenie operacyjne nowotworów okrężnicy oraz odbytnicy wymaga wytworzenia sztucznego połączenia między światłem jelita a powłokami jamy brzusznej (stomii). Wytworzenie stomii w zasadniczy sposób wpływa na jakość życia chorego, zwłaszcza na możliwości jego adaptacji psychosocjalnej po zabiegu, dlatego przed każdym zabiegiem w obrębie jelita chory powinien zostać poinformowany o możliwości wytworzenia stomii i wyrazić zgodę na taką procedurę (w formie oddzielnego zapisu). Otwór stomii powinien przechodzić przez mięsień prosty, z dala od linii cięcia operacyjnego, blizn i zniekształceń skórnych, oraz być umiejscowiony na fałdzie skórny (ważne u osób otyłych).

Zabiegi minimalnie inwazyjne

Laparoskopowe usunięcie okrężnicy (resekcja okrężnicy z asystą laparoskopową) jest coraz częściej stosowane w leczeniu raka okrężnicy, zwłaszcza w małym stopniu zaawansowa-

nia, a także w przypadku profilaktycznej kolektomii. Zaletami takiego postępowania są: mniejsza rana operacyjna (efekt estetyczny), mniejsze dolegliwości bólowe po zabiegu, skrócona rehabilitacja i krótszy pobyt w szpitalu, a wadą — większy koszt. Wyniki leczenia, zarówno w odniesieniu do częstości powikłań pozabiegowych, jak i 5-letnich przeżyć, w przypadku obu metod są porównywalne.

Chemioterapia

Leczenie uzupełniające raka okrężnicy

Podstawowym wskazaniem do stosowania leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu. U chorych z tej grupy zawsze stosuje się uzupełniającą CTH, o ile nie występują przeciwwskazania wynikające z obecności schorzeń współistniejących lub oczekiwanej długości życia.

W II stopniu zaawansowania zastosowanie leczenia uzupełniającego jest przedmiotem kontrowersji — obecność cechy T4, a zwłaszcza T4b (stopień IIC), może stanowić samodzielne wskazanie do niego.

Leczenie uzupełniające można rozważyć przy współistnieniu czynników większego ryzyka wznowy, takich jak: cecha T4a, duży stopień złośliwości histologicznej, mała liczba usuniętych węzłów chłonnych (< 12), perforacja, zabieg wykonywany w trybie pilnym, na przykład z powodu niedrożności, inwazja naczyń. Opublikowano retrospektywne obserwacje wskazujące, że uzupełniająca CTH fluoropirymidyną może pogarszać rokowanie u chorych z II stopniem zaawansowania i rakami wykazującymi MSI, ale dane te wymagają potwierdzenia.

Intrygującą obserwacją jest niedawno publikowana retrospektywna analiza dotycząca wszystkich stopni zaawansowania raka okrężnicy lub odbytnicy (ok. 90% chorych miało stopień I–III) wskazująca na to, że u chorych z mutacjami *PIK3CA* w guzie regularnie stosujących kwas acetylosalicylowy czas przeżycia jest dłuższy. Zależności tej nie zaobserwowano u chorych z nowotworami, w których ten gen był prawidłowy.

III stopień zaawansowania

Trwająca 6 miesięcy uzupełniająca CTH zawierająca FU stosowany w postaci wstrzyknięć lub krótkotrwałych infuzji dożylnych z dodatkiem folinianu wapniowego zmniejsza względne ryzyko wznowy o 45%, a zgonu — o 33% i zwiększa odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby z 44% do 62%, a przeżyć całkowitych — z 64% do 76%. Stosowanie fluorouracylu w postaci długotrwałych wlewów dożylnych (schemat LVFU2 — tab. 31), a nie wstrzyknięć charakteryzuje się porównywalną skutecznością i lepszą tolerancją.

Kapecytabina, stosowana przez 24 tygodnie, jest równie skuteczna jak fluorouracyl z folinianem — zaobserwowano tendencję do wydłużenia czasu wolnego od choroby oraz czasu przeżycia całkowitego i mniejszą liczbę objawów niepożądanych.

Jak dotychczas oksaliplatyna jest jedynym lekiem, który dodany do fluoropirymidyny w niewielkim stopniu zwiększył skuteczność uzupełniającej CTH, jednak kosztem większej toksyczności leczenia (wystąpienie polineuropatii 3. stopnia u 13% leczonych). Leczenie irynotekaniem okazało się nieskuteczne.

Schemat FOLFOX-4 w porównaniu z LVFU2 znamienne zmniejsza względne ryzyko wznowy o 22% (odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby — 66,4% wobec 58,9%) i zgonu o 20% (odsetek 6-letnich przeżyć — 72,9% wobec 68,7%). W przeprowadzonej analizie podgrup wykazano, że korzyść ze stosowania schematu FOLFOX-4 odnoszą tylko osoby poniżej

Tabela 31. Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	Co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	
Kapecytabina	Kapecytabina	1250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 × razy dziennie, dzień 1.–14.	Co 21 dni
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 1.	Co 14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	
FOLFOXIRI	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min, dzień 1.	Co 14 dni
	Oksaliplatyna	65 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 2. i 3.	
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	Co 14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	
	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30–90 min, dzień 1.	
CAPOX (XE-LOX)	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 × dziennie, dzień 1.–14.	Co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
Monoterapia irynotekaniem	Irynotekan	350 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	Co 21 dni

→

Tabela 31. Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego (cd.)

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
Bewacyzumab z FOLFOX-4 (w drugiej linii)	Bewacyzumab FOLFOX-4	10 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 30–90 min Dawki leków typowe	Co 14 dni
Cetuksymab (w trzeciej linii)	Cetuksymab	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 2 h, a następnie 250 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	Co 7 dni
Panitumumab (w trzeciej linii)	Panitumumab	6 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	Co 14 dni

*Lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce

65. roku życia — może to stanowić wskazówkę w doborze chorych do bardziej intensywnej terapii uzupełniającej.

Zastosowanie oksaliplatyny z kapecytabiną (CAPOX) zniżyło względne ryzyko wznowy o 20% (odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby — 66,1% wobec 59,8%) bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, w porównaniu z fluorouracylem podawanym w postaci iniekcji z folinianem wapniowym. Polineuropatia czuciowa przynajmniej 3. stopnia występowała u 11% chorych leczonych schematem CAPOX.

Leki ukierunkowane molekularnie (bewacyzumab i cetuksymab) skojarzone z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę okazały się nieskuteczne.

II stopień zaawansowania

Wpływ leczenia uzupełniającego na poprawę rokowania jest niewielki — metaanaliza wskazuje, że odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wzrasta o 4% i terapia nie ma wpływu na czas przeżycia całkowitego. W II stopniu zaawansowania, o ile jest podejmowane leczenie, należy zastosować fluorouracyl z folinianem wapniowym, najlepiej w postaci schematu LVFU2.

Leczenie systemowe przerzutowego raka jelita grubego

Klasyczna chemioterapia

Zastosowanie CTH zawierającej fluorouracyl u chorych na nieoperacyjnego raka okrężnicy lub odbytnicy w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym zmniejszyło względne ryzyko zgonu o 35% oraz zwiększyło odsetek przeżyć 1-letnich o 16% i medianę czasu przeżycia o 3,7 miesiąca.

Istotnymi czynnikami brany pod uwagę przy wyborze sposobu leczenia systemowego są: możliwość wykonania radykalnej metastazektomii, dynamika choroby i obecność objawów klinicznych oraz preferencje chorego. Obecnie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane. Schemat CAPOX, mimo że w porównaniu z programem FOLFOX-4 pozwala

na uzyskanie nieco mniejszej liczby odpowiedzi bezpośrednich, charakteryzuje się podobną skutecznością zarówno w odniesieniu do czasu wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego. Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Chemioterapia według programu FOLFIRI lub FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie odpowiedzi bezpośrednich u 31–53% i mediany czasu wolnego od progresji wynoszącego 7–9 miesięcy.

Wykazano, że odstawienie oksaliplatyny po 6 cyklach schematu FOLFOX, a następnie ponowne dołączenie tego leku do fluorouracylu w przypadku progresji nie ma niekorzystnego wpływu na rokowanie. Wydaje się także, że CTH nie musi być kontynuowana aż do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności — racjonalnym postępowaniem w przypadku braku dynamiki zmian nowotworowych może być przerwanie leczenia i jego ponowienie w momencie progresji.

Wpływ wielolekowej CTH zastosowanej w pierwszej linii na wydłużenie czasu przeżycia chorych jest mniej wyraźny, a zasadnicze znaczenie ma w tym przypadku przede wszystkim wykorzystanie terapii sekwencyjnej, obejmującej przynajmniej 2 rzuty leczenia. Stosowanie programu z irynotekaniem w pierwszej, a z oksaliplatyną w drugiej linii, lub odwrotnie, jest standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia chorych wynoszącej około 21 miesięcy. Oksaliplatynę należy zawsze skojarzyć z fluoropirymidyną, natomiast w drugiej linii dopuszczalna jest monoterapia irynotekaniem. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni fluorouracyłem z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną. Taka opcja może też być preferowana u chorych, u których dynamika choroby jest niewielka, objawy skąpe, a radykalne leczenie chirurgiczne, niezależnie od odpowiedzi na chemioterapię, niemożliwe.

Terapia ukierunkowana molekularnie

Obecnie wykorzystywane leki ukierunkowane molekularnie u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego to przeciwciała monoklonalne bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR), a ostatnio także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafenib (inhibitor wielokinazowy).

Dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowego genu *KRAS* (ok. 40% chorych ma mutację aktywującą genu i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu).

Leczenie pierwszej linii

W jednym badaniu III fazy wykazano, że dołączenie bewacyzumabu do schematu IFL zawierającego irynotekan, fluorouracyl stosowany w postaci wstrzyknięć (nie w formie wlewów dożylnych) i folinian wapniowy w pierwszej linii leczenia wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Wyników tych nie można jednak bezpośrednio przełożyć na praktykę kliniczną, ponieważ schemat IFL jest istotnie mniej skuteczny niż standardowe programy CTH i w związku z tym nie można go stosować — mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących bewacyzumab z IFL wynosiła 20,3 miesiąca w porównaniu z 15,6 miesiąca dla leczonych

tylko IFL, a w opublikowanym w tym samym czasie badaniu porównującym FOLFOX-4 z IFL mediany te miały wartość, odpowiednio, 19,5 miesiąca i 15 miesięcy. Być może dodanie tego przeciwciała do standardowego schematu FOLFIRI wpływa także w jakimś stopniu na poprawę rokowania, ale nie zostało to oceniane w badaniu III fazy, a dane dotyczące skuteczności takiej terapii pochodzą z badań bez grupy kontrolnej i mają bardzo ograniczoną wartość.

Bewacyzumab dodany do programów CTH zawierających oksaliplatinę, stosowanych w pierwszej linii leczenia, nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego oraz nie wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich. Przeciwciała dołączone do fluorouracylu z folinią wapniową zwiększa odsetek odpowiedzi bezpośrednich oraz wydłuża czas przeżycia wolny od progresji, ale wpływ leku na czas przeżycia całkowitego jest niepewny.

Wartość bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia jest przedmiotem kontrowersji, zwłaszcza że z leczeniem wiążą się często istotne objawy niepożądane (np. zwiększone ryzyko krwawień, zwężki ciśnienia tętniczego, białkomocz, udary mózgu). Jeśli lek ten jest stosowany, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI.

Dane dotyczące wartości cetuksymabu dodanego do CTH pierwszej linii są sprzeczne. Badania, w których retrospektywnie analizowano stan genu *KRAS*, wskazują, że przeciwciała skojarzone z CTH FOLFIRI lub FOLFOX-4 wpływa na istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich i wydłużenie czasu wolnego od progresji. W skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w badaniu III fazy wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego — mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących cetuksymab wynosiła 23,5 miesiąca w porównaniu z 20,0 miesiącami dla chorych leczonych tylko przy zastosowaniu schematu FOLFIRI (znamienna redukcja względnego ryzyka zgonu o 20%) — jednak chorzy w ramieniu kontrolnym po progresji byli leczeni suboptymalnie (terapię anti-EGFR w kolejnych liniach otrzymało tylko 31%). W badaniach III fazy nie potwierdzono jednak wartości cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę w pierwszej linii leczenia. Analizy retrospektywne wskazują, że szczególną korzyść z dodania cetuksymabu mogą odnosić chorzy, u których występuje wczesna obiektywna odpowiedź.

Panitumumab dołączony do CTH FOLFOX nieznacznie wydłuża czas wolny od progresji i granicznie zwiększa częstość odpowiedzi bezpośrednich, ale nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.

Leczenie drugiej linii

Bewacyzumab dodany do chemioterapii FOLFOX-4 u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną i irynotekaniem wydłuża czas przeżycia całkowitego (mediana — 12,9 wobec 10,8 miesiąca i znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 25%).

Kontynuowanie podawania bewacyzumabu po progresji w trakcie leczenia pierwszej linii wraz ze zmianą CTH wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana — 11,2 wobec 9,8 miesiąca, czyli zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 19%).

W przypadku skojarzenia cetuksymabu z irynotekaniem, a także panitumumabu ze schematem FOLFIRI nie ma danych wskazujących na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.

Aflibercept skojarzony ze schematem FOLFIRI wpływa na nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z wyłączną chemioterapią (mediana — 13,5 wobec 12,1 miesiąca i znamienne zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 18%).

Leczenie trzeciej linii

Cetuksymab zastosowany w monoterapii w trzeciej linii leczenia poprawia parametry dotyczące przeżycia u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną, irynotekanem i oksaliplatyną w porównaniu z leczeniem objawowym (mediana czasu przeżycia całkowitego — 9,5 wobec 4,8 miesiąca, znamienna redukcja względnego ryzyka zgonu o 45%) oraz poprawia jakość życia.

Brak wpływu panitumumabu zastosowanego w trzeciej linii leczenia na czas przeżycia całkowitego prawdopodobnie wiąże się z założoną w badaniu rejestracyjnym zmianą losowo wybranego sposobu leczenia po stwierdzeniu progresji. Możliwość bezpiecznego stosowania panitumumabu u chorych, którzy podczas leczenia cetuksymabem mieli ostre reakcje nadwrażliwości, nie została ostatecznie potwierdzona.

Monoterapia regorafenibem u chorych wcześniej leczonych wszystkimi dostępnymi lekami wpływa, w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana — 6,4 wobec 5,0 miesiący i zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 23%). Leczenie regorafenibem wiąże się z ryzykiem niepożądanych działań u znacznej części chorych.

Schematy CTH oraz leki ukierunkowane molekularnie najczęściej wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego przedstawiono w tabeli 31.

Chemioterapia u chorych poddawanych metastazektomii z powodu przerzutów do wątroby

Preferuje się zastosowanie schematów CTH zawierających oksaliplatynę (np. FOLFOX-4, ewentualnie bardziej toksyczny FOLFOXIRI), a ponownej oceny operacyjności należy dokonać najpóźniej po 12 tygodniach leczenia.

Nie ustalono, czy dodanie do CTH leków ukierunkowanych molekularnie, takich jak przeciwciała anti-EGFR, może zwiększyć skuteczność wstępnej terapii i wpłynąć na poprawę rokowania. Wartość ostatnio opublikowanego badania wskazującego na większą częstość resekcji R0 u chorych leczonych cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią podważa bardzo małą częstość resekcji R0 w grupie kontrolnej.

Łączny czas trwania leczenia systemowego u chorych, u których przeprowadzono radykalne leczenie chirurgiczne, nie powinien przekraczać pół roku — dotyczy to osób, u których wykonano zarówno pierwotną metastazektomię z następową CTH, jak i metastazektomię poprzedzoną leczeniem systemowym.

Jeśli metastazektomia dotyczy chorych z przerzutami metachronicznymi, rola uzupełniającej CTH jest niepewna.

Chemioterapia dootrzewnowa w zrakowaceniu otrzewnej

U chorych w dobrym stanie sprawności z umiarkowanym zrakowaceniem otrzewnej w przebiegu wrażliwego na chemioterapię raka jelita grubego zaleca się wykonanie całkowitej operacji cytoredukcyjnej (wycięcie wszystkich widocznych makroskopowo ognisk zrakowacenia) w połączeniu z dootrzewnową CTH w hipertermii (HIPEC, *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*). Systematyczny przegląd publikacji wraz z metaanalizą badań klinicznych wskazuje, że u chorych na raka jelita grubego ze zrakowacieniem otrzewnej (M1b) takie postępowanie pozwala na poprawę rokowania w porównaniu z operacją paliatywną lub

CTH systemową (mediana przeżycia — 33 wobec 12 miesięcy, 5-letnie przeżycia — 40% wobec 13%). Po wykonaniu całkowitej cytoredukcji najczęściej stosuje się dootrzewnowo mitomycynę C albo dootrzewnowo oksaliplatinę wraz z jednoczesnym dożylnym podaniem FU z folinianem wapniowym, a następnie kontynuuje się CTH systemową. Ten sposób leczenia powinien być stosowany w ośrodkach dysponujących wyspecjalizowaną kadrą (chirurg, onkolog kliniczny, perfuzjonista) oraz dedykowanym sprzętem do perfuzji dootrzewnowej. Wyłącznie paliatywne leczenie systemowe operacyjnych chorych z ograniczonym zrakowaniem otrzewnej w przebiegu raka jelita grubego (w tym także przerzutami raka okrężnicy do jajnika) jest mało skuteczne.

Radioterapia

Napromienianie uzupełniające operację u chorych na raka okrężnicy nie jest postępowaniem standardowym. Bardzo rzadko stosuje się napromienianie przedoperacyjne — wyłącznie u chorych z ryzykiem nieradykalnej operacji.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Chorzy na raka okrężnicy odnoszą korzyść ze stosowania w miarę intensywnego rytmu badań kontrolnych po radykalnym leczeniu — według zaleceń ESMO zasady ich prowadzenia są następujące:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz oznaczenie CEA co 3–6 miesięcy przez 3 lata i co 6 miesięcy w 4. i 5. roku;
- KT brzucha i klatki piersiowej co 6–12 miesięcy przez 3 lata u chorych z dużym ryzykiem nawrotu;
- kolonoskopia w ciągu 1. roku, później co 3–6 lat;
- badanie PET-KT nie jest rutynowo zalecane.

O ile nawrót choroby jest izolowany, zawsze należy rozważyć możliwość terapii miejscowej (zabieg operacyjny, techniki ablacyjne). W pozostałych przypadkach stosuje się systemowe leczenie paliatywne.

Zalecane piśmiennictwo

- AJCC Cancer Staging Handbook. 7th Edition. Springer-Verlag, Nowy Jork 2010: 173–206.
- André T., Boni C., Navarro M. i wsp. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3109–3116.
- Balmana J., Castells A., Cervantes A. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v78–v81.
- Bennouna J., Sastre J., Arnold D. i wsp. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 29–37.
- Cao C., Yan T.D., Black D. i wsp. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16: 2152–2165.
- Chua T.C., Esquivel J., Pelz J.O. i wsp. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 2012 Jun 11. doi: 10.1002/jso.23189.
- Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. i wsp. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4866–4875.

- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939–944.
- Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. i wsp. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1539–1544.
- Gill S., Loprinzi C.L., Sargent D.J. i wsp. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1797–1806.
- Grothey A., Cutsem E.V., Sobrero A. i wsp. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2012, e-pub 21 listopada.
- Haller D., Tabernero J., Maroun J. i wsp. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1465–1471.
- Horton K.M., Abrams R.A., Fishman E.K. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20: 419–430.
- Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
- Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. i wsp. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1757–1765.
- Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D. i wsp. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v70–v77.
- Laghi A., Iafrate F., Rengo M. i wsp. Colorectal cancer screening: the role of CT colonography. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 3987–3994.
- Liao X., Lochhead P., Nishihara R. i wsp. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal cancer survival. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1569–15606.
- Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Colorectal Meta-analysis Collaboration. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000: CD001545.
- Rex D.K., Kahi C.J., Levin B. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2006; 56: 160–167.
- Sant M., Allemani C., Santaquilani M. i wsp. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 931–991.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. (Piekarski J. red. wyd. pol.). TNM Klasyfikacja nowotworów złośliwych. Wydanie siódme. Via Medica, Gdańsk 2010: 79–83.
- Tournigand C., André T., Achille E. i wsp. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GECOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 229–237.
- Ye L.-C., Liu T.-S., Ren L. i wsp. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J. Clin. Oncol.* publikacja *on-line* 8.04.2013.
- Van Cutsem E., Köhne C.H., Láng I. i wsp. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (publikacja *on-line*: 18.04.2011).
- Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R. i wsp. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 2212–2221.
- Van Cutsem E., Nordlinger B., Cervantes A. i wsp. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v93–v97.
- Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. i wsp. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3499–3506.

Rak odbytnicy

Krzysztof Bujko, Roman Herman, Jakub Pałucki,
Wojciech Polkowski, Piotr Potemski

Epidemiologia

Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2010 roku w Polsce u 5496 osób (3229 mężczyzn i 2267 kobiet), odnotowując z tego powodu 3029 zgonów (1852 mężczyzn i 1177 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,3 u mężczyzn i 5,8/10⁵/rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 6,3 i 2,7.

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza raka odbytnicy jest podobna jak raka okrężnicy.

Patomorfologia

Patomorfologia raka odbytnicy jest podobna jak raka okrężnicy. Dodatkowo patolog, oceniając wygląd zewnętrznej powierzchni preparatu pooperacyjnego, dostarcza danych dotyczących jakości leczenia chirurgicznego (tab. 32).

Tabela 32. Skala oceny jakości leczenia chirurgicznego dokonywana makroskopowo przez patologa na podstawie wyglądu zewnętrznej powierzchni preparatu pooperacyjnego

1. Płaszczyna blaszki właściwej mięśniówki jelita	Niewielka objętość mezorektum i bardzo nieregularna jego powierzchnia; głębokie ubytki sięgają mięśniówki jelita. Jakość leczenia chirurgicznego niedostateczna
2. Płaszczyna wewnątrz mezorektum	Średnia objętość mezorektum z nieregularną powierzchnią i ubytkami; żaden z nich nie dochodzi do mięśniówki jelita. Nieznaczne zwężenie stożkowate preparatu w odcinku dystalnym. Jakość leczenia chirurgicznego przeciętna
3. Płaszczyna mezorektum	Mezorektum nienaruszone o gładkiej powierzchni; możliwe niewielkie ubytki ≤ 5 mm. Brak zwężenia stożkowatego preparatu w odcinku dystalnym. Jakość leczenia chirurgicznego dobra

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Ogólne zasady rozpoznawania raka odbytnicy są podobne jak raka okrężnicy.

Ocena zaawansowania

Ocena zaawansowania raka odbytnicy jest podobna jak raka okrężnicy, przy czym standardem są rezonans magnetyczny (MR) i transrektalne USG (możliwość oceny miejscowego zaawansowania nowotworu i dokonanie kwalifikacji do leczenia skojarzonego).

O ile światło odbytnicy jest wystarczająco szerokie, zawsze należy wykonać przedoperacyjną pełną kolonoskopię — jej wynik może zmienić plan postępowania chirurgicznego u 10–20% chorych (obecność guzów synchronicznych). U chorych, u których kolonoskopii nie można wykonać ze względu na zwężenie jelita lub jest ona niepełna ze względu na nieprawidłowe przygotowania jelita, badanie to powinno być przeprowadzone po operacji.

U wszystkich chorych powinno się wykonać komputerową tomografię (KT) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy przed podjęciem decyzji leczniczych — nie umożliwia to jednak wiarygodnej oceny głębokości naciekania oraz stanu zwieraczy i dźwigacza odbytu.

Najdokładniejszym badaniem określającym miejscowe zaawansowanie guza jest MR miednicy. Konieczne jest zastosowanie dedykowanego protokołu z obrazami o wysokiej rozdzielczości. Badanie MR cechuje się wysoką (sięgającą 90%) dokładnością w ocenie głębokości naciekania ściany odbytnicy. Szczególnie ważne są ocena stosunku (odległości) nacieku raka od powięzi mezorektalnej oraz ocena regionalnych węzłów chłonnych. Na podstawie badania MR, które umożliwia odróżnienie cech T2–T4, podejmuje się decyzję o wyborze leczenia (leczenie chirurgiczne pierwotne lub poprzedzone napromienianiem). Technika wysokiej rozdzielczości oraz obrazowanie wielopłaszczyznowe pozwalają na ocenę zwieraczy i dźwigacza odbytu, a także pozostałych struktur miednicy. Badanie MR umożliwia także ocenę odpowiedzi na przedoperacyjną chemioterapię (CRTH).

Podobnie wysoką dokładnością w ocenie stopnia miejscowego zaawansowania cechuje się transrektalne badanie USG, mniej rozpowszechnione niż MR. Ograniczeniem metody jest jednak niewielki obszar badania, który nie pozwala na ocenę całego mezorektum, węzłów chłonnych biodrowych i pozostałych narządów miednicy.

Rola badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) połączonej z KT (PET-KT) polega głównie na ocenie obecności wznowy pooperacyjnej (odróżnienie procesu nowotworowego od blizny w przypadku klinicznych podejrzeń nawrotu miejscowego).

Leczenie — ogólne zasady, rokowanie

Leczenie chorych na raka odbytnicy wymaga współdziałania chirurga, radioterapeuty, onkologa klinicznego, radiologa i patologa — szczególnie ważna, poza chirurgią, jest rola radioterapii (RTH). Decyzje o wyborze postępowania należy podejmować podczas wielodyscyplinarnych spotkań klinicznych, a chorzy powinni być leczeni w szpitalach onkologicznych dysponujących sprzętem do RTH i operowani przez doświadczonych chirurgów (wykonujących ≥ 20 zabiegów rocznie).

Rokowanie w raku odbytnicy, w zależności od stopnia zaawansowania na podstawie amerykańskiego rejestru SEER, przedstawiono w tabeli 33. W badaniu EURO CARE-4 wykazano, że w Polsce odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w całej grupie chorych 39% — średnia w krajach europejskich to 53%.

Tabela 33. Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka odbytnicy w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według danych SEER

Stopień zaawansowania	Odsetek przeżyć 5-letnich (%)
I	74,1
IIA	64,5
IIB	51,6
IIC	32,3
IIIA	74,0
IIIB	45,0
IIIC	33,4
IV	6,0

Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

Leczenie chirurgiczne

Rak odbytnicy jest umiejscowiony w odcinku jelita grubego od brzegu odbytu do wysokości 12–15 cm — nowotwory złośliwe zlokalizowane wyżej leczy się jak raka okrężnicy.

U chorego na raka odbytnicy T1–2NOMO powinno się wykonać wycięcie przezodbytowe, przednią resekcję odbytnicy albo brzuszno-kroczone (krzyżowe) odjęcie odbytnicy.

Całkowite wycięcie mezorektum (TME, *total mesorectal excision*) jest postępowaniem standardowym w przypadku guzów zlokalizowanych w dolnej oraz środkowej 1/3 części odbytnicy. Całkowite wycięcie mezorektum zmniejsza ryzyko powstania wznowy miejscowej i wydłuża czas przeżycia bez objawów choroby. W przypadku guzów położonych w górnej części odbytnicy (powyżej załamka otrzewnej) zaleca się wykonanie wycięcia mezorektum do 5 cm poniżej dolnego brzegu guza.

Należy zawsze dążyć do zachowania zwieraczy. Podczas resekcji nisko położonego raka odbytnicy możliwe jest zachowanie dystalnego marginesu jelita o długości poniżej 1 cm (nawet 5 mm), ale tylko w wyselekcjonowanej grupie chorych po radioterapii bądź chemioradioterapii przedoperacyjnej.

W preparacie operacyjnym powinno być przynajmniej 12 węzłów chłonnych, z wyjątkiem chorych poddanych przedoperacyjnej CRTH.

Operacjami oszczędzającymi zwieracze są:

- w nowotworach umiejscowionych w górnej lub środkowej części odbytnicy — (niska) przednia resekcja odbytnicy;
- w niektórych nowotworach dolnej 1/3 — resekcja międzyzwieraczowa odbytnicy, do której kwalifikują się chorzy z nowotworami o złośliwości w stopniach G1–2, bez naciekania okołojelitowego i zajęcia zwieracza zewnętrznego oraz z prawidłową czynnością zwieraczy (ocena manometryczna).

Konieczne jest zachowanie marginesów: bocznego (radialnego) ≥ 2 mm oraz dalszego marginesu ściany jelita ≥ 1 cm (pod warunkiem wykonywania operacji przez doświadczonego chirurga i kwalifikacji chorych z zaawansowanym rakiem do przedoperacyjnej RTH lub CRTH).

Brzusznokroczowe (krzyżowe) odjęcie odbytnicy wykonuje się u chorych z nisko położonym rakiem (dolna 1/3) oraz w przypadku zaawansowanych lub nisko zróżnicowanych nowotworów umiejscowionych w środkowej 1/3 odbytnicy.

Wycięcie miejscowe raka odbytnicy stosuje się jedynie u wybranych chorych (m.in. guz o średnicy < 3 cm, obejmujący < 30% obwodu, położony do 8 cm od brzeżu odbytu, G1–2, bez naciekania naczyń lub nerwów, powierzchowne naciekanie błony podśluzowej). Jeśli w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym warunki te nie będą spełnione lub resekcja będzie nieradykalna, należy wykonać konwencjonalny zabieg operacyjny.

Zasady leczenia chirurgicznego choroby przerzutowej

Zasady leczenia chirurgicznego choroby przerzutowej są podobne jak raka okrężnicy.

U chorych na uogólnionego raka odbytnicy, których przewidywany czas przeżycia nie przekracza 3 miesięcy, należy wykonać paliatywne zabiegi endoskopowe (udrażniające, tamujące krwawienie) w zależności od dominujących objawów. Jeżeli spodziewany czas przeżycia jest dłuższy, należy rozważyć paliatywne leczenie operacyjne (wycięcie ogniska pierwotnego lub wyłonienie stomii), gdy chory zgłasza dolegliwości. Alternatywnym postępowaniem może być paliatywne napromienianie okolicy guza pierwotnego dawką 5×5 Gy i po krótkiej przerwie rozpoczęcie chemioterapii paliatywnej.

Chemioradioterapia i radioterapia

Leczenie przedoperacyjne u chorych na raka resekcyjnego

Wykazano przewagę przedoperacyjnej RTH nad pooperacyjną. Napromienianie przedoperacyjne zmniejsza odsetek nawrotów miejscowych, a także cechuje się mniejszą toksycznością, zarówno wczesną, jak i późną, głównie ze strony jelita cienkiego — RTH lub przedoperacyjna CRTH są postępowaniem z wyboru u chorych leczonych w sposób skojarzony.

U chorych operowanych techniką TME napromienianie przedoperacyjne zmniejsza odsetek nawrotów miejscowych o połowę — z około 10–11% do 4–6%. Napromienianie przedoperacyjne nieznacznie zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych — upośledzone jest gojenie się rany krocza po amputacji odbytnicy brzusznokroczowej. Napromienianie nie powoduje jednak zwiększenia ryzyka najcięższego powikłania, jakim jest rozejście się zespolenia jelitowego.

Istnieją dwa standardy napromieniania przedoperacyjnego: napromienianie w tygodniu poprzedzającym operację z zastosowaniem schematu 5 frakcji po 5 Gy lub RTH w dawce całkowitej 50,0–50,4 Gy we frakcjach po 1,8 lub 2,0 Gy skojarzona z CTH fluorouracylem z folinianem wapnia lub kapecytabiną z operacją odroczoną do około 6 tygodni po zakończeniu napromieniania. Obydwa sposoby leczenia zapewniają podobną skuteczność. W Polsce, a także w krajach Europy północnej, preferuje się napromienianie 5 frakcjami po 5 Gy bezpośrednio przed operacją, ze względu na mniejsze wczesne objawy niepożądane, wygodę i mniejsze koszty. Po takim napromienianiu operacja powinna się odbyć w następnym tygodniu — najlepiej do 5 dni od zakończenia RTH.

W porównaniu z wyłącznym leczeniem chirurgicznym zastosowanie przedoperacyjnej RTH nie powoduje istotnego wzrostu odsetka ciężkich, późnych powikłań popromiennych wymagających leczenia szpitalnego. Jednak napromienianie zarówno przed-, jak i pooperacyjne powoduje upośledzenie czynności końcowego odcinka jelita grubego pozostałego po resekcji

(tzw. neorektum) i odbytu oraz funkcji seksualnych — nasilają się objawy zespołu resekcji przedniej, na który składają się: częste oddawanie stolca, nagłące parcia, nietrzymanie stolca i gazów oraz nieodróżnianie potrzeby oddania stolca od potrzeby oddania gazów. Ciężki zespół upośledzający codzienną aktywność chorych występuje 2-krotnie częściej u chorych poddanych RTH niż u tylko operowanych.

Po wprowadzeniu techniki TME wskazania do przedoperacyjnej RTH są przedmiotem licznych kontrowersji ze względu na mniejsze niż wcześniej ryzyko wystąpienia nawrotu miejscowego. Niektórzy autorzy uważają, że napromienianie przedoperacyjne jest wskazane u wszystkich chorych z rakiem o klinicznym zaawansowaniu cT3, a inni ograniczają wskazania do raka cT3 naciekającego mezorektum do głębokości > 5 mm lub raka z ewidentnymi przerzutami do węzłów chłonnych mezorektum. Bezwzględny wskazaniem do napromieniania przedoperacyjnego jest stwierdzenie naciekania powięzi mezorektum. Powyższe informacje są uzyskiwane dzięki badaniu MR miednicy, które z tego powodu jest niezbędnym elementem diagnostyki przedoperacyjnej u wszystkich chorych na raka odbytnicy. W Centrum Onkologii w Warszawie napromienianie przedoperacyjne stosuje się u wszystkich chorych z cechą cT3, jeśli dolna krawędź guza znajduje się do 10–12 cm od brzegu odbytu.

U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi nieleczonych przedoperacyjnie należy rozważyć zastosowanie pooperacyjnej CRTH, do której należą następujące wskazania:

- jeżeli nie zastosowano techniki TME — stwierdzenie w materiale pooperacyjnym zaawansowania pT3–4 lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych;
- jeżeli zastosowano technikę TME — dodatni lub mniejszy niż 1 mm obwodowy margines cięcia chirurgicznego oraz przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, zwłaszcza gdy są liczne.

Można odstąpić od pooperacyjnej CRTH, gdy u chorych z rozpoznaniem pT3N0 naciek mezorektum jest płytki i nie przekracza 1–5 mm. Stosuje się napromienianie dawką 50,0–50,4 Gy podawaną we frakcjach po 1,8 Gy lub 2,0 Gy jednocześnie z fluorouracylem i folinianem wapniowym (np. według schematu stosowanego w krajach nordyckich) lub samą kapecytabiną. Napromienianie pooperacyjne powinno się zastosować po okresie rekonwalescencji, zazwyczaj po 4–6 tygodniach od operacji.

Chemioradioterapia przedoperacyjna u chorych na raka nieresekcyjnego

Za nieresekcyjny uznaje się guz, jeśli wyniki badań obrazowych wskazują na duże ryzyko dodatniego marginesu cięcia chirurgicznego. Najczęściej jest to rak nieruchomy w badaniu *per rectum*, o klinicznym zaawansowaniu cT4, czyli przylegający do narządów sąsiednich lub je naciekający. Rozpoznanie nieresekcyjnego raka odbytnicy bez przerzutów odległych dotyczy około 10% chorych. Standardowym postępowaniem w tej grupie jest przedoperacyjna CRTH z 6–8 tygodniową przerwą przed zabiegiem operacyjnym. Celem wstępnego leczenia jest uzyskanie zmniejszenia się guza i wyjąłwienia mikronacieków raka na jego obwodzie, co umożliwi wykonanie resekcji radykalnej u około 70% chorych. Stosuje się napromienianie dawką 50,0–50,4 Gy podawaną we frakcjach po 1,8 Gy lub 2 Gy jednocześnie z fluorouracylem i folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną. W Centrum Onkologii w Warszawie jednoczesna CTH jest podawana według schematu stosowanego w krajach nordyckich — 3 kursy fluorouracylu 400 mg/m² i folinianu wapniowego 20 mg/m² na dobę podawane przez 2 kolejne dni co 2 tygodnie, zaczynając od 1. dnia napromieniania. W celu zwiększenia stopnia regresji guza niektórzy autorzy zalecają dodanie oksaliplatyny — takie postępowanie nie powinno jednak być stosowane poza badaniami klinicznymi.

Tylko u chorych z obciążeniami internistycznymi uniemożliwiającymi podawanie CTH należy zastosować napromienianie 5 frakcjami po 5 Gy 6–8 tygodni przed operacją. Ta kilkutygodniowa przerwa umożliwia zmniejszenie się guza, co stwarza szansę na radykalną resekcję.

Napromienianie skojarzone z wycięciem miejscowym

Wycięcie miejscowe jest godnym uwagi sposobem postępowania, gdyż w porównaniu z radykalnymi operacjami drogą brzuszna umożliwia zachowanie zwieraczy i uzyskanie lepszego wyniku czynnościowego niż po resekcji przedniej, przy mniejszym ryzyku powikłań pooperacyjnych (wskazania omówiono wcześniej). Istnieją dwie główne techniki wycięcia miejscowego: za pomocą rozszerzadła Parks'a oraz przy użyciu rektoskopu operacyjnego — tak zwana technika TEM (*transanal endoscopic microsurgery*), która zapewnia lepsze wyniki i powinna być postępowaniem z wyboru. Gdy po wycięciu miejscowym stwierdzi się wyższy stopień zaawansowania raka niż opisany, zalecane jest wykonanie konwersji do radykalnej operacji z dostępu brzuszno. Gdy nie jest to możliwe (np. z powodu obciążeń internistycznych lub wskutek braku zgody chorego), należy zastosować pooperacyjną CRTH lub pooperacyjną RTH w przypadku współwystępowania obciążeń internistycznych. Stosuje się napromienianie dawką 50,0–50,4 Gy podawaną we frakcjach po 1,8 Gy lub 2,0 Gy jednocześnie z fluorouracylem i folinianem wapniowym (np. według schematu stosowanego w krajach nordyckich) lub samą kapecytabiną. Dodatkowo podaje się 10 Gy we frakcjach po 2 Gy na zmniejszony obszar obejmujący bliźnię pooperacyjną ściany jelita.

U chorych obarczonych dużym ryzykiem operacyjnym i z rakiem o wielkości do 3 cm o zaawansowaniu T2 i granicznym T2/T3 alternatywnym postępowaniem dla typowej operacji jest przedoperacyjna RTH i wycięcie miejscowe. Jest to postępowanie wystarczające u chorych z całkowitą regresją raka lub ze zmniejszeniem się stopnia zaawansowania do ypT1 z ujemnymi marginesami chirurgicznymi. W przypadkach gorszej odpowiedzi guza na napromienianie konieczne jest wykonanie radykalnej resekcji z dostępu brzuszno.

Radykalna radioterapia samodzielna

Radykalną RTH samodzielną stosuje się wyłącznie u chorych, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe, na przykład w przypadku współwystępowania ciężkich schorzeń internistycznych. Stan ogólny chorego powinien być jednak na tyle dobry, aby umożliwił zastosowanie napromieniania wysoką dawką. U nielicznych chorych metoda ta umożliwia wyleczenie miejscowe i długoletnie przeżycia.

Radioterapia paliatywna

Zasady paliatywnej RTH przerzutów odległych nie odbiegają od stosowanych w innych nowotworach narządowych. Napromienianie paliatywne nawrotu miejscowego u większości chorych przynosi poprawę w postaci zmniejszenia bólu lub ustąpienia krwawienia. Zazwyczaj stosuje się dawkę 20–25 Gy w 5 frakcjach. Napromienianie paliatywne nawrotu miejscowego mniejszą dawką może być także niekiedy zastosowane u chorych po wcześniejszej przed- lub pooperacyjnej RTH.

Chemioterapia uzupełniająca

Roli uzupełniającej CTH w raku odbytnicy nie zdefiniowano — stosuje się ją jednak na ogół w tym samych wskazaniach jak w raku okrężnicy, zwłaszcza u chorych poddawanych tylko przedoperacyjnej RTH. Łączny czas trwania leczenia systemowego (przedoperacyjnej

lub pooperacyjnej CRTH — jeśli były stosowane — oraz uzupełniającej CTH) nie powinien przekraczać 6 miesięcy. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jedyną możliwością adiuwantowej CTH jest podawanie fluorouracylu i folinianu wapniowego — najlepiej w postaci wydłużonych wlewów dożylnych (patrz — *Rak okrężnicy*).

Chemioterapia przerzutowego raka odbytnicy

Zasady dotyczące chemioterapii przerzutowego raka odbytnicy są podobne jak raka okrężnicy.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie wiadomo, czy regularne wykonywanie badań kontrolnych wpływa na poprawę rokowania. Jednak ze względu na możliwość zastosowania u części chorych z nawrotem leczenia radykalnego, ESMO sugeruje odbywanie wizyt kontrolnych co pół roku i wykonywanie z taką samą częstością rektosigmoidoskopii (jeśli jest to technicznie możliwe) przez pierwsze 2 lata. Kolonoskopia, jeśli nie wykonano jej przez zabiegiem operacyjnym, powinna być zlecona w ciągu 1. roku obserwacji, a następnie powtarzana co 5 lat. Po roku oraz po 3 latach od operacji należy wykonać badania obrazowe jamy brzusznej i płuc (najlepiej KT).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zaleca nieco intensywniejszą obserwację — wizyty kontrolne połączone z oznaczeniem CEA (zwłaszcza jeśli jego stężenie było nieprawidłowe w chwili rozpoznania) planuje się przez pierwsze 2 lata co 3–6 miesięcy, a przez kolejne 3 lata — co 6 miesięcy. Badania obrazowe powtarza się co roku przez pierwsze 3 lata. Rytm badań endoskopowych jest podobny jak w zaleceniach ESMO — jednak ocenę zespolenia u chorych poddanych niskiej przedniej resekcji odbytnicy przeprowadza się co pół roku przez 5 lat.

Jeśli wznowa raka odbytnicy jest miejscowa, a chory nie był wcześniej napromieniany, przez ratunkowym zabiegiem operacyjnym należy zastosować CRTH. W przypadku wcześniejszego zastosowania RTH lub CRTH także można rozważyć zastosowanie 6 tygodni przed kolejną operacją napromieniania dawką 30,6 Gy we frakcjach po 1,8 Gy — samodzielnego lub skojarzonego z CTH — ryzyko wystąpienia powikłań jest jednak duże. Jeśli to niemożliwe, przed zabiegiem ratunkowym należy rozważyć zastosowanie CTH, zwłaszcza zawierającą oksaliplatynę. Nawrót uogólniony leczy się według zasad opisanych w podrozdziałach *Rak okrężnicy* i *Wtórne nowotwory wątroby*.

Zalecane piśmiennictwo

- AJCC Cancer Staging Handbook. 7th Edition. Springer-Verlag, Nowy Jork 2010: 173–206.
- Bellows C.F., Jaffe B., Bacigalupo L. i wsp. Clinical significance of magnetic resonance imaging findings in rectal cancer. *World J. Radiol.* 2011; 3: 92–104.
- Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U. i wsp. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8697–8705.
- Braendengen M., Tveit K.M., Berglund A. i wsp. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3687–3694.
- Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Long-term results of randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2006; 93: 1215–1223.
- Bujko K., Richter P., Kołodziejczyk M. i wsp. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 195–201.

- Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman L. i wsp. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis. Colon. Rectum* 1993; 36: 564–572.
- Glimelius B., Pahlman L., Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v82–v86.
- NCCN Guidelines Version 4.2011. Rectal cancer. Dostęp *on-line*: 21.06.2011 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf).
- Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. i wsp. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann. Surg.* 2007; 246: 693–701.
- Peeters K.C.M.J., van de Velde C.J., Leer J.W.H. i wsp. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with Total Mesorectal Excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients — A Dutch Colorectal Cancer Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6199–6206.
- Sauer R., Becker H., Hohenberger W. i wsp. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1731–1740.
- Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. i wsp. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–820.
- Valentini V., Aristei C., Glimelius B. i wsp. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 148–163.

Rak kanału i rak brzegu odbytu

Krzysztof Bujko

Rak kanału i brzegu odbytu występuje rzadko. W 2010 roku w Polsce odnotowano 232 zachorowania. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni, a wiek zachorowania to zwykle 60–65 lat. Rak brzegu odbytu i rak kanału odbytu to dwie odrębne jednostki o różnym sposobie postępowania, dlatego powinny być omawiane oddzielnie. W przypadkach wątpliwych o rozpoznaniu decyduje umiejscowienie największej masy guza.

Etiopatogeneza

Czynnikami ryzyka raka kanału i brzegu odbytu są infekcja wirusem HPV (*human papilloma virus*), wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*), nawyki seksualne (bierne stosunki analne), przebyty rak szyjki macicy i leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu organów. Uważa się, że największe znaczenie ma infekcja HPV, którą wykrywa się w 84% przypadków. Rak brzegu odbytu może powstać na podłożu kłykcin kończystych.

Nowotwory brzegu odbytu to guzy umiejscowione w skórze 5 cm wokół ujścia odbytu. Kanał odbytu jest strukturą długości 3–4 cm, łatwo dostępną w badaniu *per rectum*. Rozpoczyna się od ujścia odbytu i kończy jako wyczuwalna palcem górna granica zwieracza zewnętrznego odbytu i mięśnia dźwigacza odbytu, która stanowi jednocześnie początek odbytnicy.

Rak kanału odbytu najczęściej jest wyczuwalny w górnej części kanału odbytu, co wiąże się z jego częstym powstawaniem z nabłonka przejściowego. Niekiedy, ze względu na brak barier anatomicznych, guz rozprzestrzenia się w kierunku odbytnicy, gdzie można wyczuć jego główną masę. Jeżeli stwierdza się raka płaskonabłonkowego, rozpoznaje się raka kanału odbytu, a nie odbytnicy. Raki płaskonabłonkowe odbytnicy występują bardzo rzadko i należy je rozpoznawać tylko wtedy, gdy guz nie łączy się z górnym brzegiem kanału odbytu.

Spyw chłonki ze skóry brzegu odbytu kieruje się do węzłów pachwinowych, dalej do biodrowych zewnętrznych, a następnie do biodrowych wspólnych. Chłonka kanału odbytu sphywa w trzech kierunkach:

- poprzez węzły pachwinowe;
- do góry, poprzez węzły okoł odbytnicze i następnie do węzłów umiejscowionych wzdłuż naczyń odbytniczych górnych;
- do boku, do węzłów biodrowych wewnętrznych i następnie biodrowych wspólnych.

Patomorfologia

Najczęstszym typem nowotworu jest rak płaskonabłonkowy — wcześniej rozpoznawane odmiany raka płaskonabłonkowego (*carcinoma basalooides*, *transitionalis*, *cloacogenes* i *keratodes*) określa się obecnie wspólną nazwą raka płaskonabłonkowego (*carcinoma planoepitheliale*), ponieważ ich wyróżnianie nie ma znaczenia klinicznego. Rak gruczołowy w kanale odbytu stanowi około 10% nowotworów. Znacznie rzadziej diagnozuje się czerniaka złośliwego. Guzy brzegu odbytu mogą oznaczać raki płaskonabłonkowe, raki podstawnokomórkowe, chorobę Pageta lub Bowena.

Rozpoznawanie — ogólne zasady

Najczęściej występującym objawem są krwawienia z odbytu. W dalszej kolejności występują bóle i widoczny lub wyczuwalny guz w okolicy odbytu bądź pachwiny, a o dużym zaawansowaniu świadczą: ból w okolicy miednicy, objawy częściowej niedrożności, przetoka odbytniczo-pochwowa, zajęcie dołu kulszowo-odbytniczego i przetoki do skóry pośladka. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (pachwinowych i miednicy) występują u około 30% chorych. Synchroniczne przerzuty odległe stwierdza się bardzo rzadko. W pierwszym okresie choroby częste jest nieprawidłowe rozpoznanie żylaków, szczeliny lub ropnia odbytu, z czym się wiąże opóźnienie właściwego leczenia.

Ocena zaawansowania

Podstawą oceny są szczegółowe badanie *per rectum* i anoskopia z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego. U kobiet obowiązuje badanie *per vaginam* oraz badania dwuręczne, *per rectum* i *per vaginam*, w celu oceny przegrody odbytniczo-pochwowej. W badaniu *per rectum* powinno się ocenić nie tylko guz pierwotny, ale także węzły mezorektum. Należy starannie zbadać węzły pachwinowe chłonne — ich diagnostyka umożliwia precyzyjne zaplanowanie radioterapii (RTH). Weryfikacja histologiczna nie jest konieczna w przypadku ewidentnie powiększonych węzłów — w razie wątpliwości wykonuje się cienkoigłową biopsję aspiracyjną lub biopsję chirurgiczną. Należy przeprowadzić następujące badania dodatkowe:

- weryfikacja histopatologiczna guza brzegu lub kanału odbytu oraz węzłów pachwinowych podejrzanych o przerzuty;
- badanie rezonansu magnetycznego (MR) miednicy lub komputerowej tomografii (KT) miednicy z wlewką do odbytnicy i tamponem w pochwie;
- badanie radiologiczne klatki piersiowej;
- badanie USG lub KT jamy brzusznej;
- biochemia i morfologia krwi;
- przeciwciała anty-HIV;
- u kobiet badanie ginekologiczne z pobraniem materiału do badania cytologicznego z szyjki macicy — rak kanału lub brzegu odbytu może współistnieć z rakiem szyjki macicy.

Nie udowodniono wartości badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) połączonej z KT (PET-KT) u chorych na raka kanału lub brzegu odbytu.

W tabeli 34 przedstawiono klasyfikację TNM zaawansowania raka kanału odbytu.

Tabela 34. Ocena zaawansowania raka według TNM (7. edycja z 2010 r.)

Guz pierwotny			
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony		
T0	Brak cech guza pierwotnego		
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>		
T1	Guz ≤ 2 cm w największym wymiarze		
T2	Guz > 2 cm, ale ≤ 5 cm		
T3	Guz > 5 cm		
T4	Guz, który niezależnie od swojej wielkości nacieka narządy sąsiednie, takie jak: pochwa, cewka moczowa, pęcherz moczowy; naciek przez ciągłość odbytnicy, zwieraczy odbytu, skóry okołoodbytniczej i tkanki podskórnej nie jest klasyfikowany jako T4		
Regionalne węzły chłonne			
NX	Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione		
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych		
N1	Przerzuty w okołoodbytniczych węzłach chłonnych		
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych biodrowych wewnętrznych i/lub pachwinowych po tej samej stronie		
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoodbytniczych i pachwinowych i/lub obustronnie w węzłach chłonnych biodrowych wewnętrznych i/lub obustronnie w pachwinowych		
Przerzuty odległe			
M0	Brak przerzutów odległych		
M1	Przerzuty odległe		
Grupowanie stopni			
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2–3	N0	M0
Stopień IIIA	T1–3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stopień IIIB	T4	N1	M0
	Każde T	N2–3	M0
Stopień IV	Każde T	Każde N	M1

Leczenie raka płaskonabłonkowego kanału odbytu

Leczeniem z wyboru raka płaskonabłonkowego kanału odbytu jest jednoczasowa chemioterapię (CRTH), nawet w zaawansowanych przypadkach. Wykonanie pierwotnej amputacji brzuszno-krzyżowej jest błędem; operację tę wykonuje się tylko w ramach terapii ratującej

po niepowodzeniu CRTH. Schemat CTH, polegający na podawaniu dwóch kursów fluorouracylu we wlewie ciągłym i mitomycyny, pozostał jak dotąd niezmienny. Wykazano przewagę CRTH nad samą RTH jako leczenia o lepszej skuteczności miejscowej wydłużającego czas przeżycia wolnego od stomii, ale niewpływającego na przeżycie całkowite. Potwierdzono też wartość mitomycyny jako składnika CTH.

Najczęściej stosowane dawki napromieniania wynoszą, w zależności od stopnia zaawansowania, 50–60 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,8 lub 2 Gy. Zawsze napromienia się niezajęte regionalne węzły chłonne pachwinowe i miednicy — na ten obszar podaje się dawkę 30–36 Gy. Na drugim etapie leczenia obszar napromieniany wysoką dawką zostaje ograniczony do makroskopowo stwierdzonych zmian w kanale i brzegu odbytu oraz powiększonych węzłów pachwinowych i miednicy. W niektórych ośrodkach stosuje się dopromienienie przy użyciu brachyterapii na okolicę resztkowego guza — jednak odsetek późnych powikłań popromiennych jest wówczas wyższy. Stosowana obecnie technika RTH (planowana w 3 wymiarach lub za pomocą intensywnej modulacji dawki) umożliwia oszczędzenie zdrowych tkanek, takich jak skóra i jelito cienkie. Powinno się unikać przerw w napromienianiu, gdyż zmniejszają one szanse na wyleczenie.

Chemioterapia składa się z fluorouracylu podawanego w 96-godzinny dożylny wlewie ciągłym w dawce 1000 mg/m²/24 h od 1. do 4. dnia kursu. Mitomycynę w dawce 10 mg/m² podaje się w 1. lub 2. dniu kursu. Kurs jest powtarzany po 28 dniach. U chorych, u których towarzyszące schorzenia wykluczają podawanie CTH, stosuje się wyłącznie RTH. Dawki napromieniania muszą być wówczas wyższe.

Chemioradioterapia jest obciążona ryzykiem wystąpienia wczesnych powikłań popromiennych. Zawsze występuje bardzo dokuczliwy odczyn popromienny w skórze okolicy kroczka i pachwin. Mogą się pojawić także biegunka, wymioty oraz leukopenia. Późne powikłania popromienne obserwowane są rzadko i najczęściej przejawiają się nagłymi parciem lub nietrzymaniem stolca. U kobiet może wystąpić zwężenie pochwy, a u mężczyzn — impotencja.

W wysoko zróżnicowanym raku w I stopniu zaawansowania (T1, N0) możliwe są szerokie wycięcie guza i obserwacja, o ile marginesy chirurgiczne są wolne. Jeśli guz nacieka mięsień zwieracza, postępowanie to jest obciążone większym ryzykiem nawrotu — stosuje się wtedy uzupełniającą CRTH. Alternatywnym postępowaniem jest samodzielna CRTH.

Leczenie raka gruczołowego kanału odbytu

Standardem jest wykonanie amputacji sposobem brzuszno-krocowym. Radioterapię kojarzy się z chirurgią według tych samych zasad jak u chorych na raka odbytnicy. Elektrywny obszar napromieniania powinien dodatkowo obejmować węzły pachwinowe.

U chorych z guzami ≤ 4 cm bez przerzutów do węzłów zachęcające wyniki uzyskiwano przez skojarzenie miejscowego wycięcia z CRTH lub przez zastosowanie wyłącznie CRTH, ale takiego postępowania nie uznaje się za standardowe.

Leczenie raka płaskonabłonkowego brzegu odbytu

Leczenie chorych na raka brzegu odbytu o niewielkim zaawansowaniu (≤ 4 cm bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych) polega na doszczętnym wycięciu chirurgicznym guza, podobnie jak u chorych na raka skóry o innej lokalizacji. Chorzy z dodatnim marginesem chirurgicznym wymagają poszerzenia wycięcia lub pooperacyjnej CRTH. U chorych

z rakiem o większym zaawansowaniu, lub gdy wycięcie miejscowe miałyby spowodować upośledzenie funkcji zwieraczy, stosuje się CRTH, tak jak u chorych na raka kanału odbytu.

Rokowanie

Nawrót miejscowy lub w regionalnych węzłach chłonnych pojawia się zazwyczaj w czasie pierwszych 3 lat po leczeniu. Skuteczność miejscowa CRTH u chorych na raka kanału lub raka brzoju odbytu jest podobna i wynosi około 75%. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i duży stopień zaawansowania guza pierwotnego. Przerzuty odległe zdarzają się rzadko i występują u około 10–15% chorych. Ich pojawienie się stanowi wskazanie do paliatywnej CTH, zazwyczaj fluorouracylem i cisplatyną. Brakuje dowodów na skuteczność metastazektomii.

Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Chirurgiczne leczenie ratujące

W przypadku histologicznego potwierdzenia wznowy choroby powinni być operowani w trybie pilnym. Najczęściej po CRTH niepowodzenie dotyczy guza pierwotnego. Konieczne jest wówczas wykonanie amputacji odbytnicy sposobem brzuszno-kroczeniowym. Ze względu na wcześniejsze napromienianie wysoką dawką, zabieg ten jest obciążony dużym (> 50%) ryzykiem wystąpienia powikłań polegających na długotrwałym upośledzeniu gojenia się rany krocza. Z tego powodu zaleca się rekonstrukcję krocza, na przykład płatem skórno-mięśniowym z mięśnia prostego brzucha. Skuteczność ratującej amputacji brzuszno-kroczeniowej wynosi około 50%.

Znacznie rzadziej nawrót raka może wystąpić w węzłach chłonnych pachwinowych. Należy wówczas rozważyć wykonanie radykalnej limfadenektomii pachwinowej. W niektórych przypadkach, gdy wcześniej zastosowana dawka napromieniania nie przekraczała 40 Gy, jest możliwa pooperacyjna CRTH.

Badania kontrolne po leczeniu

Badania kontrolne po leczeniu chorych na raka kanału lub brzoju odbytu zaleca się co 2–3 miesiące w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu, następnie co 4 miesiące do 5 lat. W przypadku stwierdzonego resztkowego guza w pierwszym badaniu kontrolnym następane badanie wyznacza się za 3–4 tygodnie. Często rak kanału lub brzoju odbytu zmniejsza się po napromienianiu dość wolno — wycinek jest pobierany tylko w przypadku klinicznej progresji guza. Podczas każdego badania kontrolnego konieczne są badanie węzłów chłonnych pachwinowych i badanie *per rectum* z oceną kanału odbytu i węzłów chłonnych mezorektum. Inne badania (np. KT miednicy) są wykonywane w przypadku wystąpienia dolegliwości. W razie stwierdzenia podejrzenia wznowy konieczne jest pobranie wycinka, wykonanie KT miednicy i jamy brzusznej oraz badania radiologicznego klatki piersiowej. U kobiet raz w roku zaleca się badanie cytologiczne materiału pobranego z szyjki macicy.

Zalecane piśmiennictwo

- Bartelink H., Roelofsen F., Eschwege F. i wsp. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J. Clin. Oncol.* 1977; 15: 2040–2049.
- Chessin D.B., Hartley J., Cohen A.M. i wsp. Rectus flap reconstruction decreases perineal complications after pelvic chemoradiation and surgery: a cohort study. *Ann. Surg. Oncol.* 2005; 12: 104–110.
- Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996; 348: 1049–1054.
- Flam M., John M., Pajak T.F. i wsp. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 2527–2539.
- Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM. Klasyfikacja nowotworów złośliwych. (Piekarski J. red. wyd. pol.). Wydanie siódme. Via Medica, Gdańsk 2010: 84–86.

