



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

Piotr Rutkowski, Hanna Kosela-Paterczyk, Katarzyna Kozak, Iwona Ługowska, Jacek Fijuth, Arkadiusz Jeziorski, Janusz Ryś, Mateusz Spalek, Aneta Borkowska, Michał Wągradzki, Tomasz Świtaj, Piotr Fonrobert,

Urszula Grzesiakowska, Zbigniew I. Nowecki, Mariusz Bidziński,

Andrzej Tysarowski, Hanna Tchórzewska-Korba, Marcin Zdzenicki

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zalecenia ekspertów

Diagnostics and therapy of adult patients with soft tissue sarcoma

— experts' recommendations

Piotr Rutkowski, Tomasz Świtaj, Hanna Kosela-Paterczyk, Daniel Kotrych,

Tomasz Goryń, Tomasz Mazurkiewicz, Jacek Fijuth, Urszula Grzesiakowska,

Aneta Borkowska, Mateusz Spalek, Janusz Ryś, Iwona Ługowska, Anna Raciborska,

Andrzej Pierńkowski, Bartłomiej Szostakowski, Kamil Dolecki,

Michał Wągradzki, Urszula Grzesiakowska, Tomasz Mandat, Ewa Chmielik,

Marek Dedecjus, Szymon Dragan, Hanna Tchórzewska-Korba

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na mięsaki kości — zalecenia ekspertów

Diagnostics and therapy of patients with bone sarcoma — experts' recommendations

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiello-Grusfeld

Rak piersi — leczenie ukierunkowane molekularnie w praktyce klinicznej

Breast cancer: targeted therapy in clinical practice

Izabela Kłerek, Paweł Różanowski

Nadciśnienie tętnicze w onkologii klinicznej

Hypertension in clinical oncology

Maciej Bryl, Piotr Milecki, Mirosława Matecka-Nowak, Jolanta Lubin,

Anna Rucińska, Cezary Piwkowski

Optymalizacja postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III stadium zaawansowania — doświadczenia ośrodków w Poznaniu

Optimization of diagnostic and therapeutic management in patients with stage III non-small cell lung cancer — experience of the centers in Poznań

Czasopismo pod patronatem



Polska Grupa Raka Płuca



XXVI Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej



Gdańsk, 31 sierpnia–2 września 2023 roku
Polska Filharmonia Bałtycka im. Fryderyka Chopina
ul. Ołowianka 1

www.kongres.ptok.pl

ORGANIZATORZY



PATRONAT MEDIALNY

PARTNER



23-0003.001.011

Kongres jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, wydawany pod patronatem Polskiej Grupy Raka Płuca

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
dr hab. med. n. Tomasz Kubiakowski, prof. UWM
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
prof. dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka
dr n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr hab. n. med. Beata Jagielska
dr n. med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski
dr hab. n. med. Ewa Kalinka, prof. ICZMP
prof. dr hab. n. med. Radziław Kordek
lek. Łukasz Kwinta

dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UMP
dr n. med. Aleksandra Łacko
dr hab. n. med. Iwona Ługowska, prof. NIO-PIB
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
prof. Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. n. med. Radosław Mądry
dr n. med. Janusz Meder
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki
dr hab. n. med. Anna Niwińska, prof. NIO-PIB
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Olszewski
dr hab. n. med. Adam Płuzański
prof. dr hab. n. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. n. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. n. med. Janusz Siedlecki
prof. dr hab. n. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. n. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Aleksandra Cielecka

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media Group sp. z o.o.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl
<http://www.viamedica.pl>



Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 95 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast dla instytucji wynosi 190 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media Group sp. z o.o., BNP Paribas Bank Polska SA
70 1600 1303 0004 1007 1035 9001

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z Działem Sprzedaży Korporacyjnej VM Media Group sp. z o.o., e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

W zaawansowanym i wczesnym stadium NDRP z mutacją w genie EGFR

Precyzja działania, która pozwala osiągnąć bezprecedensowe wyniki

**Zaawansowany NDRP
z mutacją EGFR***

38,6 vs. 31,8

**miesiąca – mediana OS
vs. gefitynib/erlotynib**

HR=0,80 (95,05% CI: 0,641, 0,997; P=0,0462)¹

**NDRP z mutacją EGFR
po resekcji (stopień IB–IIIA)[†]**

65,8 vs. 28,1

**miesiąca – mediana DFS
vs. placebo**

HR=0,27 (95% CI: 0,21, 0,34)^{2‡}



PRODUKT TAGRISSO® W MONOTERAPII JEST WSKAZANY DO STOSOWANIA W:

- leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB–IIIA z delecją w eksonie 19 lub substytucją w eksonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)
- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR

WYTYCZNE POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNEGO

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zalecenia ekspertów

Diagnostics and therapy of adult patients with soft tissue sarcoma — experts' recommendations

Piotr Rutkowski, Hanna Kosela-Paterczyk, Katarzyna Kozak, Iwona Ługowska, Jacek Fijuth, Arkadiusz Jeziorski, Janusz Ryś, Mateusz Spalek, Aneta Borkowska, Michał Wągradzki, Tomasz Świtaj, Piotr Fonrobert, Urszula Grzesiakowska, Zbigniew I. Nowecki, Mariusz Bidziński, Andrzej Tysarowski, Hanna Tchórzewska-Korba, Marcin Zdzenicki 149

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na mięsaki kości — zalecenia ekspertów

Diagnostics and therapy of patients with bone sarcoma — experts' recommendations

Piotr Rutkowski, Tomasz Świtaj, Hanna Kosela-Paterczyk, Daniel Kotrych, Tomasz Goryń, Tomasz Mazurkiewicz, Jacek Fijuth, Urszula Grzesiakowska, Aneta Borkowska, Mateusz Spalek, Janusz Ryś, Iwona Ługowska, Anna Raciborska, Andrzej Pieńkowski, Bartłomiej Szostakowski, Kamil Dolecki, Michał Wągradzki, Urszula Grzesiakowska, Tomasz Mandat, Ewa Chmielik, Marek Dedecjus, Szymon Dragan, Hanna Tchórzewska-Korba 181

PRACE PRZEGLĄDOWE

Rak piersi — leczenie ukierunkowane molekularnie w praktyce klinicznej

Breast cancer: targeted therapy in clinical practice

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld 201

Nadciśnienie tętnicze w onkologii klinicznej

Hypertension in clinical oncology

Izabela Kłerek, Paweł Różanowski 209

Optimalizacja postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III stadium zaawansowania — doświadczenia ośrodków w Poznaniu

Optimization of diagnostic and therapeutic management in patients with stage III non-small cell lung cancer — experience of the centers in Poznań

Maciej Bryl, Piotr Milecki, Mirosława Matecka-Nowak, Jolanta Lubin, Anna Rucińska, Cezary Piwkowski 222

DONIESIENIA POKONFERENCYJNE

San Antonio Breast Cancer Symposium 2022 — najważniejsze doniesienia

San Antonio Breast Cancer Symposium 2022 — highlights

Roman Dubiański 229

Jedyny folinian stosowany wszechstronnie:

- ▶ może być podany w jednym wlewie z 5-FU* lub osobno jak inne foliniany,
- ▶ może być podany w bolusie i bez rozcieńczania lub we wlewie po rozcieńczeniu jak inne foliniany.

Ogranicza podaż jonów Ca⁺⁺ i objętość płynów.

Skraca czas chemioterapii i czas pobytu w oddziale dziennym.

Proste przygotowanie do podania.



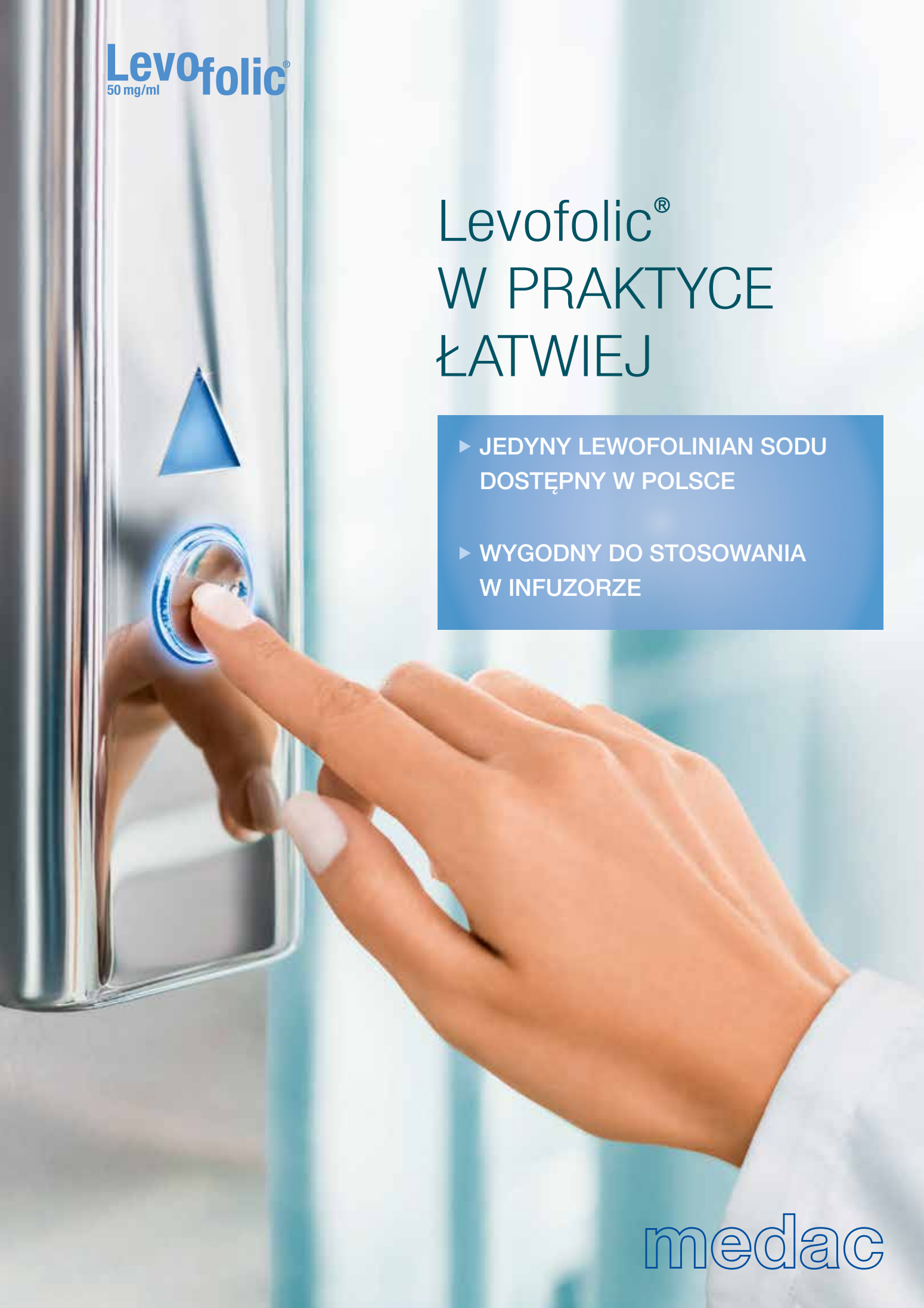
PROSTE DAWKOWANIE: 50% dawki racemicznych folinianów.

SKRÓCONA INFORMACJA O LEKU: LevoFolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. 1 ml roztworu zawiera 54,65 mg l-folinianu disodu odpowiadającego 50 mg kwasu l-folinowego. Fiolki 1ml, 4ml i 9ml. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** • W zmniejszaniu objawów toksyczności i zapobieganiu działaniu antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat w leczeniu cytotoxycznym oraz w przypadkach przedawkowania u dorosłych i dzieci, • W terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoxycznym. **DAWKOWANIE I SPOŚÓB PODAWANIA:** **L-folinianu disodu w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem** Stosowane są różne schematy i różne dawki, bez wskazywania dawki uważanej za optymalną. Przykładowe schematy stosowane u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku, w leczeniu postaci zaawansowanej lub z przerzutami raka jelita grubego. **Schemat dwumiesięczny:** dawka 100 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= 109,3 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie i.v. przez 2 godziny, następnie bolus 400 mg/m² pc. 5-fluorouracylu (800 mg/m² pc.) przez 2 kolejne dni, co 2 tyg. w dniu 1 i 2. **Schemat tygodniowy:** dawka 10 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do 250 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie i.v. przez 2 godziny plus 500 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusa dożylnego w połowie wlewu lub po zakończeniu wlewu l-folinianu disodu. **Schemat miesięczny:** dawka 10 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci bolusa i.v. lub od 100 do 250 mg/m² pc. kw. l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie i.v. przez 2 godziny, a następnie niezwłocznie podana dawka 425 lub 370 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusa i.v. przez 5 dni. W przypadku skojarzenia z 5-fluorouracylem, może okazać się konieczna modyfikacja dawkowania 5-fluorouracylu i przerwy między cyklami, zależnie od stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej i ograniczających dawkę objawów toksyczności, podanych w charakterystyce produktu leczniczego 5-fluorouracylu. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki l-folinianu disodu. **Dzieci i młodzież** Dane nie są dostępne na temat stosowania takich terapii skojarzonych. **Ochronne stosowanie l-folinianu disodu podczas leczenia metotreksatem** Stosowany w dużym stopniu od dawkowania i drogi podania dużych i średnich dawek metotreksatu. Schemat leczenia metotreksatem jest wyznacznikiem dawkowania w leczeniu ochronnym l-folinianem disodu. Dawkowanie i drogę podania l-folinianu disodu najlepiej dostosować do zastosowanych dużych lub średnich dawek i sposobu podawania metotreksatu. Poniższe wytyczne mogą służyć za przykład schematów stosowanych u dorosłych, osób w podeszłym wieku i dzieci: u pacjentów z zespołem złego wchłaniania lub innymi zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, l-folinianu disodu należy podawać pozajelitowo, gdyż wchłanianie jelitowe nie jest pewne. Dawki powyżej 12,5 – 25 mg kwasu l-folinowego należy podawać pozajelitowo w związku z możliwością nasycenia wchłaniania jelitowego l-folinianu disodu. Podawanie l-folinianu disodu jest konieczne, gdy metotreksat stosuje się w dawkach większych niż 500 mg/m² pc., do rozważenia gdy w dawkach 100 mg - 500 mg/m² pc.. Dawkowanie i czas trwania leczenia ochronnego zależą od zastosowanego schematu leczenia metotreksatem, wystąpienia objawów działań toksycznych i indywidualnej zdolności do wydalania metotreksatu. Dawka początkowa kwasu l-folinowego z zasady wynosi 7,5 mg (3-6 mg/m² pc.) i podawana jest 12-24 godz. (najpóźniej 24 godziny) po rozpoczęciu wlewu metotreksatu. Taką samą dawkę powtarza się co 6 godzin przez 72 godziny. Po podaniu kilkunastu dawek pozajelitowo można rozpocząć podawanie doustne. Oprócz podawania l-folinianu disodu ważne jest podjęcie działań zapobiegających szybkie wydalanie metotreksatu, tj.: (a) alkalizację moczu, tak aby pH było większe niż 7,0 przed wlewem metotreksatu (w celu zwiększenia rozpuszczalności metotreksatu i jego metabolitów); (b) utrzymanie wydalania moczu na poziomie 1800-2000 cm³/24h z pomocą płynów podawanych doustnie lub dożylnie w dniach 2, 3 i 4, po podaniu metotreksatu; (c) monitorowanie stężenia metotreksatu w osoczu, azotu azotowego we krwi (ang. blood urea nitrogen, BUN) i kreatyniny w dniach 2, 3 i 4. Pomiaru kontynuować aż do osiągnięcia stężenia metotreksatu w osoczu poniżej 10⁻⁷ moli (0,1 mmol). Gdy wystąpi opóźnione wydalanie metotreksatu z powodu kumulacji płynu w trzeciej przestrzeni (obserwowana np. w postaci puchliny brzusznej lub wysięku do opłucnej), niewydolności nerek lub niedostatecznego nawodnienia mogą być wskazane większe dawki l-folinianu disodu lub wydłużone podawanie. U pacjentów, u których występuje opóźnione początkowe wydalanie metotreksatu, może wystąpić odracalna niewydolność nerek. 48 godzin po rozpoczęciu wlewu metotreksatu należy określić stężenie resztkowe metotreksatu. Jeśli jest większe niż > 0,5 μmol/l, należy dostosować dawkowanie l-folinianu disodu w następujący sposób: gdy stężenie resztkowe metotreksatu we krwi 48 godzin po rozpoczęciu podawania metotreksatu wynosi odpowiednio: ≥ 0,5 μmol/l; ≥ 1,0 μmol/l; ≥ 2,0 μmol/l to dodatkowa dawka kwasu l-folinowego podawana co 6 godzin przez 48 godzin aż do uzyskania wartości stężenia metotreksatu poniżej 0,05 μmol/l odpowiednio: 7,5 mg/m² pc.; 50 mg/m² pc.; 100 mg/m² pc. **SPOŚÓB PODAWANIA:** l-folinianu disodu należy podawać wyłącznie dożylnie, nierozcieńczony w postaci wstrzyknięcia lub jako wlew po rozcieńczeniu. l-folinianu disodu nie wolno podawać dooponowo. **PRZECIWSKAZANIA:** Zdiagnozowana nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. l-folinianu disodu nie jest odpowiedni do leczenia niedokrwistości złośliwej lub innych postaci niedokrwistości spowodowanych niedoborem witaminy B₁₂. Pomimo możliwości remisji hematologicznej, nadal postępuje progresja objawów neurologicznych. l-folinianu disodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem nie jest wskazany w przypadku: • istniejących przeciwwskazań do stosowania 5-fluorouracylu; • ciężkiej biegunki. Leczenie l-folinianem disodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem nie wolno rozpoczynać ani kontynuować u pacjentów z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy o jakimkolwiek nasileniu aż do zupełnego ustąpienia takich objawów. Należy szczególnie obserwować pacjentów z biegunką aż do ustąpienia biegunki, możliwe gwałtowne pogorszenie stanu pacjenta prowadzące do zgonu. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Lek nie wolno podawać dooponowo. Dooponowe podanie kw. folinowego po dooponowym przedawkowaniu metotreksatu zakończyło się zgonem pacjenta. Leczenie l-folinianem disodu może maskować objawy niedokrwistości złośliwej lub innych niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂. Wiele leków cytotoxycznych – pośrednich lub bezpośrednich inhibitorów syntezy DNA (hydroksykarbami, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina) – prowadzi do makrocytozy. Takich przypadków makrocytozy nie należy leczyć l-folinianem disodu. U pacjentów z napadami padaczkowymi, leczonych fenobarbitem, fenitoiną, primidonem lub imidami kw. bursztynowego istnieje ryzyko zwiększenia częstości napadów w związku ze zmniejszeniem stęż. przeciwpadaczkowego leku w osoczu. Podczas podawania i po zakończeniu podawania l-folinianu disodu zaleca się obserwację kliniczną, ewentualne monitorowanie stężeń w osoczu oraz, jeśli konieczne, modyfikację dawki przeciwpadaczkowego produktu leczniczego. l-folinianu disodu (5-fluorouracyl w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem toksyczność 5-fluorouracylu może być zwiększona lub zmieniona przez l-folinianu disodu, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku lub wycieńczonych). Do najczęściej występujących objawów należą leukopenia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej i (lub) biegunka, która może ograniczać dawkę. Podczas stosowania l-folinianu disodu w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem, dawkę 5-fluorouracylu należy zmniejszać w przypadku wystąpienia objawów toksyczności nie w przypadku stosowania 5-fluorouracylu w monoterapii. Objawy działania toksycznego na przewód pokarmowy są częściej obserwowane i mogą być bardziej nasilone, a nawet zagrażać życiu (szczególnie zapalenie jamy ustnej i biegunka). W ciężkich przypadkach leczenie polega na odstawieniu 5-fluorouracylu i l-folinianu disodu i leczeniu wspomagającym lekami podawanymi dożylnie. Terapii skojarzonej 5-fluorouracylem/l-folinianem disodu nie wolno rozpoczynać ani kontynuować u pacjentów z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy, niezależnie od ich nasilenia, aż do całkowitego ustąpienia wszystkich takich objawów. Biegunka może być objawem działania toksycznego na przewód pokarmowy i w związku z tym pacjenci z biegunką muszą pozostawać pod ścisłą obserwacją aż do całkowitego ustąpienia objawów, ponieważ może nastąpić gwałtowne pogorszenie stanu klinicznego prowadzące do zgonu. Jeśli pojawi się biegunka i (lub) zapalenie jamy ustnej wskazane jest zmniejszenie dawki 5-fluorouracylu aż do całkowitego ustąpienia objawów. Pacjentów należy pouczyć, aby niezwłocznie kontaktowali się ze swoim lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi zapalenie jamy ustnej (łagodne lub umiarkowane wrzody) i (lub) biegunka (wodniste stolce lub wypróżnienia) dwa razy dziennie. Szczególną ostrożność należy zachować podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, wycieńczonych lub poddanych wstępnej radioterapii, ponieważ takim pacjentom może zagrażać większe ryzyko ciężkich działań toksycznych. U takich pacjentów zaleca się rozpoczęcie leczenia zmniejszoną dawką 5-fluorouracylu. l-folinianu disodu/metotreksat Z wyj. przypadków przedawkowania antagonistów kwasu foliowego, l-folinianu disodu nie należy podawać jednocześnie z przeciwnowotworowymi antagonistami kwasu foliowego (np. z metotreksatem) w celu zmiany lub przerwania klinicznych działań toksycznych, ponieważ działanie terapeutyczne antagonistów może być zniszczone. Przypadkowe przedawkowanie antagonistów folianów takich jak metotreksat należy leczyć niezwłocznie. W miarę wydłużania czasu pomiędzy podaniem metotreksatu a ochronnym zastosowaniem l-folinianu disodu maleje skuteczność l-folinianu disodu w zapobieganiu toksyczności metotreksatu. Monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy jest istotne dla określenia optymalnej dawki i czasu trwania leczenia l-folinianem disodu. Opóźnione wydalanie metotreksatu może być powodowane przez kumulację w trzeciej przestrzeni, niewydolność nerek, niedostateczne nawodnienie lub podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub salicylanów. W takich okolicznościach mogą być wskazane większe dawki l-folinianu disodu lub wydłużone podawanie. l-folinianu disodu nie wpływa na niehematologiczne działania toksyczne metotreksatu takie jak nefrotoksyczność, wynikająca z wytrącania się metotreksatu i (lub) metabolitu w nerkach. Obecność istniejącej wcześniej lub wywołanej przez metotreksat zaburzenia czynności nerek potencjalnie wiąże się z opóźnieniem wydalania metotreksatu i może zwiększać potrzebę zastosowania większych dawek lub wydłużenia podawania l-folinianu disodu. Należy unikać nadmiernych dawek l-folinianu disodu, ponieważ może to pogarszać działanie przeciwnowotworowe metotreksatu, szczególnie w przypadku guzów w OUN, gdzie l-folinianu disodu gromadzi się w wielokrotnym podaniu. Oporność na metotreksat w wyniku zmniejszenia transportu przez błonę komórkową oznacza również oporność na leczenie ochronne kwasem folinowym, ponieważ obydwa produkty lecznicze wykorzystują taki sam mechanizm transportu. W przypadku wystąpienia nieprawidłowych badań laboratoryjnych lub klinicznych działań toksycznych zawsze należy brać pod uwagę możliwość stosowania przez pacjenta innych produktów leczniczych, które wchodzi w interakcję z metotreksatem (np. produkty lecznicze, które mogą zakłócać eliminację metotreksatu lub wiązanie z albuminami osocza). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE, Częstości:** Bardzo często (≥1/10); Często (≥1/100 do <1/10); Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); Rzadko (≥1/1000 do <1/100); Bardzo rzadko (<1/1000); Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Wszystkie wskazania terapeutyczne:** Zaburzenia układu immunologicznego: **Bardzo rzadko** - reakcje uczuleniowe obejmujące reakcje rzekomo-anafilaktyczne/anafilaktyczne i pokrzywkę; Zaburzenia psychiczne: **Rzadko** - bezsenność, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek; Zaburzenia układu nerwowego: **Rzadko** - zwiększenie częstości napadów u pacjentów z padaczką; Zaburzenia żołądka i jelit: **Rzadko** - zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: **Niezbyt często** - zgłaszano gorączkę po podaniu l-folinianu disodu w postaci roztworu do wstrzykiwań. **W leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem** Profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylem w związku z nasileniem działań toksycznych wywołanych przez 5-fluorouracyl. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: **Bardzo często** - niewydolność szpiku kostnego, w tym przypadki śmiertelne; Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: **Nieznana** - biperanonomia; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: **Często** - erytrodyzesteza dłoniowo-podeszewska; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: **Bardzo często** - zapalenie błony śluzowej i w tym zapalenie jamy ustnej i zapalenie warg. Odnotowano przypadki śmiertelne spowodowane zapaleniem błony śluzowej. **Schemat miesięczny** Zaburzenia żołądka i jelit: **Bardzo często** - wymioty i nudności. **Schemat tygodniowy** Zaburzenia żołądka i jelit: **Bardzo często** - biegunka z wyższymi stopniami toksyczności i odwodnienie wymagające hospitalizacji w związku z koniecznością leczenia, a nawet zgon. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: wszelkie podejrzewane działania niepożądane należy zgłaszać za pośrednictwem Dep. Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych UPLWIMiPB, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.uzdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate mbH; Theaterstr. 6, 22880 Wedel, Niemcy; **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** 14626 **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA:** 21.05.2008; 06.03.2013; **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** 04/2020; **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Leczniczo szpitalne – Lz. **REFUNDACJA:** LevoFolic w fiolkach 4ml i 9ml znajduje się w części „C” Wykazu leków refundowanych. *Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, Wysokość limitu finansowania (odpowiednio 4ml i 9ml): 58,97 i 132,68 zł. Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego LevoFolic

Pełnej informacji o leku udziela:

medac GmbH Sp. z o.o., Oddział w Polsce, ul. Postępu 21 B, 02-676 Warszawa; tel.22 43 000 30, fax 22 43 000 31, kontakt@medac.pl www.medac.pl

* Zgodność potwierdzona w badaniach w połączeniu z produktem leczniczym Fluorouracil medac.



Levofolic®
50 mg/ml

Levofolic® W PRAKTYCE ŁATWIEJ

- ▶ JEDYNY LEWOFOLINIAN SODU
DOSTĘPNY W POLSCE
- ▶ WYGODNY DO STOSOWANIA
W INFUZORZE

medac

Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na mięsaki tkanek miękkich u dorosłych — zalecenia ekspertów

Diagnostics and therapy of adult patients with soft tissue sarcoma
— experts' recommendations

**Piotr Rutkowski¹, Hanna Kosela-Paterczyk¹, Katarzyna Kozak¹, Iwona Ługowska¹,
Jacek Fijuth², Arkadiusz Jeziorski², Janusz Rys³, Mateusz Spalek¹, Aneta Borkowska¹,
Michał Wągradzki¹, Tomasz Świtaj¹, Piotr Fonrobert⁴, Urszula Grzesiakowska¹, Zbigniew I. Nowecki¹,
Mariusz Bidziński¹, Andrzej Tysarowski¹, Hanna Tchórzewska-Korba¹, Marcin Zdzienicki¹**

¹Narodowy Instytut Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Narodowy Instytut Onkologii Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

⁴Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST

Słowa kluczowe: mięsaki, tkanki miękkie, GIST, diagnostyka, terapia

Key words: sarcoma, soft tissue, GIST, diagnosis, therapy

Spis treści

Zakres i cel wytycznych	150
Metodologia	150
Podsumowanie	151
Diagnostyka	151
Leczenie	151
Mięsaki tkanek miękkich	152
Epidemiologia i etiologia	152
Diagnostyka	153
Badania podmiotowe i przedmiotowe	153
Badania obrazowe	153
Ocena patomorfologiczna	153
Czynniki rokownicze i ocena zaawansowania	155
Leczenie	157
Leczenie chirurgiczne	157
Okłooperacyjna radioterapia	160
Uzupełniająca (przedoperacyjna lub pooperacyjna) chemioterapia	162
Leczenie w stadium uogólnienia	163
Szczególne sytuacje kliniczne	163
Choroba z ograniczoną liczbą przerzutów i oligoprogresja	163
Mięsaki indukowane radioterapią i wznowy miejscowe po uprzednim napromienianiu	164
Mięsaki tkanek miękkich piersi	164
Mięsaki macicy	165
Włóknakowatość (<i>aggressive fibromatosis, desmoid-type fibromatosis</i>)	165
Mięsaki przewodu pokarmowego (inne niż złośliwe nowotwory podścieliskowe)	167
Rehabilitacja	168
Obserwacja po leczeniu	168
Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego	170
Epidemiologia GIST	170
Diagnostyka GIST	170
Leczenie chorych na GIST	171
Potencjalne konflikty interesów	177
Piśmiennictwo	177

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce, i jest to opisane w tekście. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według kryteriów zawartych w tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Jakość naukowych dowodów

I	Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (RCT, <i>randomized controlled trial</i>) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności
II	Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Tabela 2. Siła zaleceń

1	Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2A	Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
2B	Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego
3 ¹	Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego

Recenzenci: dr n. med. Marcin Ziętek, dr hab. n. med. Ewa Chmielik

Zakres i cel wytycznych

Niniejsze wytyczne zawierają zalecenia dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia mięsaków tkanek miękkich (z uwzględnieniem nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego). Adresowane są do osób odpowiedzialnych za organizację i sprawujących opiekę nad chorymi z czerniakami na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej, w tym lekarzy, pielęgniarek i farmaceutów. Celem wytycznych jest usystematyzowanie oraz ujednolicenie praktyki klinicznej na podstawie dostępnych dowodów naukowych, a tym samym zapewnienie jak najlepszej opieki chorym.

W dokumencie przedstawiono opcje diagnostyczno-terapeutyczne, które pozwalają klinicyście na wybór najodpowiedniejszej dla każdego pacjenta metody postępowania. Wytyczne przedstawiają interwencje, które mogą być preferowane na podstawie profilu skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi technologiami medycznymi, ze wskazaniem technologii finansowanych ze środków publicznych w polskim systemie opieki zdrowotnej. Ponadto, zawierają analizę

skuteczności alternatywnych opcji leczenia (w tym nie-refundowanych).

Metodologia

W celu odnalezienia istotnych dowodów naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i baz informacji medycznej.

Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej obejmowało zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakiach tkanek miękkich i nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego opublikowane w językach polskim, angielskim i niemieckim w latach 2016–2021. Do przeglądu włączono zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*), Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Surgical Oncology*), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).

Przeprowadzono także niesystematyczne wyszukiwanie baz informacji medycznej (PubMed) w celu uzyskania kluczowej literatury. W przeglądzie uwzględniono wszystkie badania kliniczne II i III fazy opublikowane w latach 1990–2021 zawierające hasło mięsak (*sarcoma*) i nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*).

Zalecenia zawarte w wytycznych pochodzą z krytycznej oceny dowodów, połączonej z wiedzą kliniczną i konsensusem multidyscyplinarnego panelu specjalistów. Zalecenia sformułowane zostały zgodnie z zasadami formułowania i przyjmowania zaleceń opisanymi w dokumencie Konsensusu w zakresie metodyki opracowywania wytycznych praktyki klinicznej w onkologii pod auspicjami Narodowego Instytutu Onkologii i Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji [1].

Członkowie panelu reprezentowali swoje specjalizacje we wszystkich przeglądach i obradach panelu. W celu zapewnienia multidyscyplinarnej reprezentacji panel wytycznych w zakresie mięsaków tkanek miękkich

składał się z przedstawicieli wszystkich podstawowych specjalizacji medycznych, tj. onkologia kliniczna, radioterapia, chirurgia onkologiczna, diagnostyka molekularna, radiologia, patomorfologia, fizjoterapia.

Panel specjalistów pracował wspólnie nad końcowym dokumentem w formie konsensusu (nie zgłoszono zdań odrębnych) i przez cały czas dokument był dostępny dla wszystkich członków panelu (również dla przedstawiciela organizacji pacjenckiej).

Ostateczną wersję dokumentu poddano recenzji zewnętrznej dwóch recenzentów i uwzględniono ich uwagi. Wszyscy paneliści wypełnili deklaracje ujawnienia konfliktu interesów, przedstawiono potencjalne konflikty interesów.

Dokument wytycznych stworzono w ramach umowy z Ministerstwem Zdrowia w kontekście zadania 19.1 Narodowej Strategii Onkologicznej i będzie wdrażany w ramach regulacji prawnych Narodowej Strategii Onkologicznej i Krajowej Sieci Onkologicznej, dokument poza tym nie był w żaden inny sposób finansowany.

Podsumowanie

Diagnostyka

- Diagnostyka i leczenie chorych na mięsaki tkanek miękkich (MTM) powinno być prowadzone przez wielospecjalistyczne zespoły w ośrodkach referencyjnych [III, 2A].
- Rozpoznanie histopatologiczne powinno opierać się na klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2020 roku [III, 2A] z wykorzystaniem badań immunohistochemicznych i technik molekularnych; ocena mutacji stanowi standardowy element diagnostyczny GIST z wyjątkiem GIST o niskim ryzyku [II, 1].

Leczenie

- Leczenie chirurgiczne z marginesem R0 stanowi podstawę terapii wszystkich chorych na zlokalizowane MTM u dorosłych [II, 1].
- Radykalna resekcja i radioterapia okołooperacyjna stanowią standardowe postępowanie w leczeniu większości chorych na MTM o wyższym stopniu złośliwości (G2–3) [II, 1].
- W przypadku miejscowo zaawansowanych MTM opcję stanowi skojarzenie chemioterapii i radioterapii [III, 2A], lub ILP [III, 2A] lub regionalna hipertermia skojarzona z chemioterapią (CTH, *chemotherapy*) [I, 2B].
- Adjuwantowa CTH nie jest standardem w leczeniu chorych na MTM u dorosłych [II, 2A] z wyjątkiem określonych typów i podtypów histologicznych [mięsak Ewinga, mięsakomięsak prążkowanokomórkowy podtyp zarodkowy i pęcherzykowy (RMS, *embryonal i alveolar*). W przypadku MTM o wysokim ryzyku opcją postępowania jest neoadjuwantowa chemioterapia za pomocą antracyklin w skojarzeniu z ifosfamidem [II, 2A].
- W przypadku podejrzenia GIST biopsja/biopsja wycinająca stanowią standardowe postępowanie we wszystkich guzów o wielkości ≥ 2 cm [IV, 2B]. Standardowe leczenie GIST stanowi radykalna resekcja bez limfadenektomii niezmienionych klinicznie węzłów chłonnych [III, 2A].
- W przypadku miejscowo zaawansowanych GIST o wrażliwym na imatynib profilu mutacji przedoperacyjne leczenie imatynibem jest rekomendowane [III, 2A].
- Po resekcji GIST o dużym ryzyku standardową terapią jest leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata [I, 1] (z wyłączeniem GIST z obecnością mutacji *PDGFRA D842V* lub *wild-type*).
- W przypadku metachronicznych resekcyjnych przerzutów MTM do płuc [czas wolny od choroby (DFI, *disease free interval*) ≥ 1 rok], zaleca się wykonanie metastazektomii [IV, 2A]. U wybranych chorych alternatywą dla metastazektomii może być radykalna radioterapia stereotaktyczna [III, 2B].

- W przypadku chorych na MTM z ograniczoną liczbą przerzutów należy indywidualizować postępowanie z uwzględnieniem dostępnych metod leczenia miejscowego (metastazektomia, radioterapia) [III, 2A].
- W przypadku przerzutów MTM standardem jest CTH oparta na antracyklinach w pierwszej linii [I, 1], w niektórych specyficznych typach MTM należy rozważyć inne leczenie systemowe [I, 2A].
- Imatynib stanowi standard terapii u chorych na zaawansowane włókniakomięsaka skóry (DFSP, *dermatofibrosarcoma protuberans*) [III, 2A].
- Trabectedyna stanowi opcję terapii w kolejnych liniach w przypadku *liposarcoma* i *leiomyosarcoma* [I, 1], z kolei pazopanib u chorych na MTM z wyłączeniem *liposarcoma* [I, 2A], erybulina jest opcją terapeutyczną u chorych na *liposarcoma* [II, 2A].
- Imatynib stanowi standardowe leczenie pierwszej linii u chorych na nieresekcyjne lub przerzutowe GIST [I, 1].
- W przypadku chorych na nieresekcyjne lub przerzutowe GIST z obecnością mutacji *PDGFRA D842V* zaleca się zastosowanie awaprytynibu [II, 2A].
- W przypadku progresji GIST na standardowej dawce 400 mg dziennie imatynibu należy rozważyć zwiększenie dawki do 800 mg dziennie [II, 2A].
- U chorych na zaawansowany GIST po progresji na imatynibie lub jego nietolerancji standardowe leczenie systemowe stanowi sunitynib [I, 1].
- Regorafenib jest zarejestrowany do leczenia chorych na GIST po niepowodzeniu imatynibu lub sunitynibu [I, 1], w Polsce alternatywnym refundowanym lekiem jest sorafenib [II, 2A].

Mięsaki tkanek miękkich

Istotny postęp w leczeniu chorych na MTM, który dokonał się w zakresie postępowania pierwotnego oraz stosowanego w przypadku nawrotu choroby, jest wynikiem prowadzenia w wyspecjalizowanych ośrodkach postępowania skojarzonego. Połączenie leczenia chirurgicznego (metoda podstawowa) z radioterapią (RTH, *radiotherapy*) i niekiedy leczeniem systemowym (CTH) oraz rehabilitacją stanowi standardowe postępowanie, które powinno być planowane i prowadzone przez wielospecjalistyczne zespoły w ośrodkach referencyjnych [III, 2A] [2–4]. Leczenie wielospecjalistyczne znacząco zwiększa szanse na ograniczenie zakresu resekcji oraz uzyskanie długoletniego przeżycia lub wyleczenia.

Współczesne leczenie skojarzone, łącznie z postępowaniem rekonstrukcyjnym, pozwala oszczędzić kończynę u większości chorych na MTM o wymienionej lokalizacji (w referencyjnych ośrodkach amputacji dokonuje się obecnie u mniej niż 10% chorych). Następuje stały, choć powolny wzrost odsetka chorych na MTM z wieloletnimi przeżyciami (aktualny wskaźnik 5-letnich przeżyć w przypadku MTM o umiejscowieniu kończynowym wynosi 55–78%). Korzystne wyniki miejscowe dotyczą jedynie chorych na MTM po planowym (wcześniejsza biopsja) całkowitym wycięciu ogniska pierwotnego w granicach mikroskopowo wolnych od nowotworu (resekcja R0). Rokowanie w stadium uogólnienia jest nadal niekorzystne (mediana przeżycia: ok. 12–15 miesięcy).

Chorzy z rozpoznaniem MTM wymagają doszczętniej resekcji [II, 1] i zastosowania RTH okołoooperacyjnej [II, 1], wielotygodniowej rehabilitacji oraz kontroli przez przynajmniej 5 lat w ośrodku, który prowadził leczenie. Do poprawy rokowania przyczyniło się również wprowadzenie leków o działaniu ukierunkowanym na molekularne lub genetyczne zaburzenia, które uczestniczą w etiopatogenezie MTM.

Aktualne zalecenia mają zastosowanie w leczeniu MTM o wszystkich lokalizacjach u osób dorosłych.

Odrębnie omówiono GIST.

Epidemiologia i etiologia

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (4–6 zachorowania na 100 000; około 1000 przypadków rocznie) [4–7]. Większość MTM ma charakter nowotworów sporadycznych. Zwiększone ryzyko zapadalności na MTM wiąże się z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie (np. nerwiakowłókniakowatość typów NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera), chorobami predysponującymi (np. przewlekły obrzęk chłonny — zespół Stewarta-Trevesa), stanami przebiegającymi z immunosupresją i czynnikami środowiskowymi (np. przebyte napromienianie lub ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu i dioksyny) [5, 6].

Diagnostyka

Badania podmiotowe i przedmiotowe

Anatomiczne umiejscowienie MTM stanowią: kończyny (ok. 50%), jama otrzewnowa (ok. 20%), okolica zaotrzewnowa (ok. 15%), region głowy i szyi (ok. 10%) i inne lokalizacje (ok. 5%). Kliniczny obraz MTM jest podobny w licznych typach histologicznych, mimo ich znacznego zróżnicowania.

W większości przypadków jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, najczęściej zlokalizowany podpowięziowo. Stwierdzenie guza położonego podpowięziowo upoważnia do wstępnego podejrzenia MTM, bez względu na rozmiary zmiany. Rozpoznanie może być ustalone jedynie na podstawie wyników badania mikroskopowego. Mięsaki tkanek miękkich położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko stwierdza się naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych). Bardziej agresywne postacie MTM mogą przekraczać naturalne bariery. Wielkość mięsaka w chwili rozpoznania często wiąże się z jego lokalizacją anatomiczną. Szczególnie zainteresowanie powinien budzić krótki (kilka miesięcy) okres rozwoju zmiany o wielkości przekraczającej 10 cm lub „przyspieszenie” wzrostu, co może świadczyć o znacznej agresywności biologicznej nowotworu. Rzekoma torebka („pseudotorebka”) guza nowotworowego odczyn na ucisk — nie stanowi rzeczywistej granicy wzrostu MTM. Cechą MTM jest skłonność do rozsięwu, głównie drogą krwipochodną (przede wszystkim do płuc), oraz (rzadko) drogą limfatyczną do węzłów chłonnych (w kilku podtypach mięsaków). W przypadku lokalizacji zaotrzewnowej lub śródtrzewnowej mięsaki mogą powodować ból związany z uciskiem okolicznych struktur lub prowadzą do ostrych powikłań w postaci niedrożności, krwawień bądź perforacji przewodu pokarmowego.

Badania obrazowe

Badania obrazowe są wykonywane (ryc. 1) w celu oceny zaawansowania miejscowego nowotworu i zaplanowania biopsji oraz analizy stopnia zaawansowania choroby, przeprowadzenia różnicowania i ustalenia wskazań do radykalnego leczenia chirurgicznego, a także oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie przedoperacyjne. Badania obrazowe obejmują:

- badanie magnetycznego rezonansu (MR) z dożylnym podaniem środka cieniującego — badanie z wyboru w przypadku oceny MTM o lokalizacji kończynowej, miednicy i powłok tułowia, umożliwiające dokładne rozróżnienie struktur naczyniowo-nerwowych, a w projekcji strzałkowej i czołowej — pozwalające na trójwymiarowe obrazowanie przedziałów mięśniowych [badanie MR jest mało precyzyjne w ocenie ewentualnego nacieku kości przez MTM i ocenie zmian tworzących

zwapnienia; alternatywę stanowi komputerowa tomografia (KT) z kontrastem];

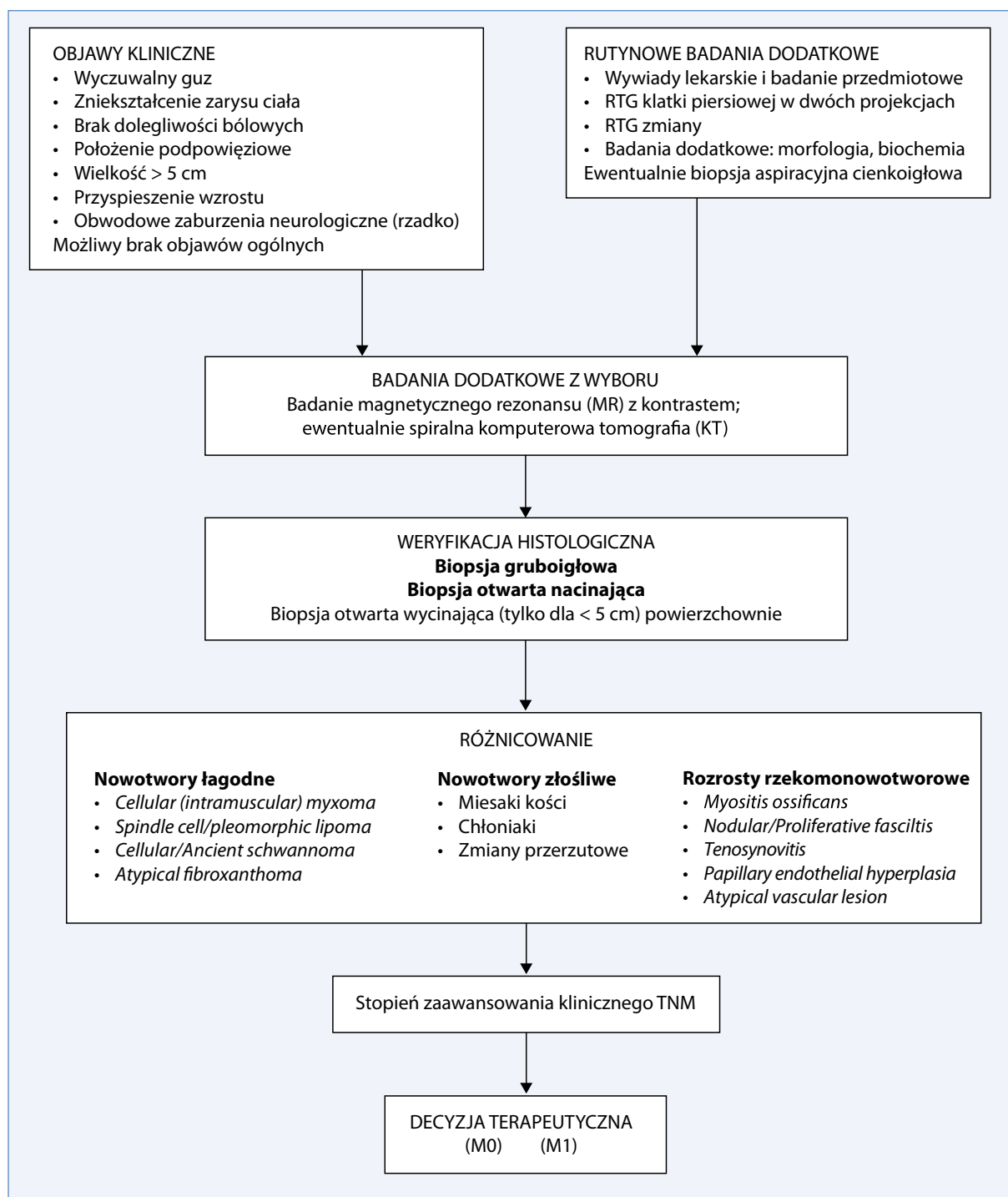
- KT z kontrastem podanym dożylnie i do przewodu pokarmowego — podstawowa metoda oceny MTM przestrzeni zaotrzewnowej, klatki piersiowej i śródtrzewnowych [w niektórych typach MTM dodatkowa ocena np. regionalnych węzłów chłonnych w mięsaku nabłonkowym (*epithelioid sarcoma*), mięsaku maziówkowym (*synovial sarcoma*) lub jasnokomórkowym (*clear cell sarcoma*) oraz jamy brzusznej w tłuszczakomięsaku śluzowatym (*myxoid/round cell liposarcoma*)];
- badanie rentgenograficzne (RTG) kości okolicy zmienionej chorobowo — różnicowanie głęboko położonego MTM od pierwotnego mięsaka kości z wtórnym naciekaniem tkanek miękkich i ocena naciekania kości oraz uwidocznienie zwapnień charakterystycznych dla niektórych typów MTM;
- badanie RTG klatki piersiowej (w projekcjach tylnoprzodnej i bocznej) lub KT płuc i klatki piersiowej — wykluczenie przerzutów w ich najczęstszej lokalizacji (MTM o wysokim stopniu złośliwości histologicznej).

Często mięsaki są wykrywane w badaniu ultrasonograficznym (USG). To badanie nie jest wystarczające ani do rozpoznania różnicowego, ani oceny stopnia zaawansowania. Każde podejrzenie guza tkanek miękkich w badaniu USG powinno prowadzić do poszerzenia diagnostyki o badanie MR lub KT. W niektórych typach mięsaków (jak mięsak Ewinga) przydatne dla oceny zaawansowania i odpowiedzi na leczenie systemowe okołooperacyjne jest badanie pozytonowej emisyjnej tomografii (PET-KT).

Ocena patomorfologiczna

Po wykonaniu badań obrazowych należy zaplanować i wykonać biopsję, która powinna być przeprowadzona przez doświadczonego chirurga onkologa we współpracy z radiologiem i patologiem w referencyjnym ośrodku onkologicznym.

Podstawę rozpoznania i oceny rokowania w MTM stanowi rezultat badania histologicznego materiału uzyskanego w wyniku biopsji diagnostycznej. Wykonanie biopsji decyduje o właściwym zaplanowaniu leczenia należy ją przeprowadzić w sposób, który nie wpływa negatywnie na radykalne leczenie miejscowe. Podstawową metodą pobrania materiału jest biopsja gruboigłowa (pobranie kilku fragmentów tkankowych igłą tnącą ≥ 14 – 16 G, może być wykonywane pod kontrolą badań obrazowych) oraz ewentualnie otwarta biopsja nacinająca. Miejsca po wykonaniu biopsji wycina się podczas operacji radykalnej. Jedynie w przypadku powierzchniowych guzów o wielkości do 5 cm można zastosować biopsję wycinającą. Jest ona często równoważna



Rycina 1. Schemat postępowania diagnostycznego w przypadku mięsaków tkanek miękkich [opracowanie własne]; RTG — rentgen; TNM (tumor/node/metastasis) — guz/węzeł/przerzut

z „wyłuszczeniem” guza i przeciwwskazana w przypadku wszystkich guzów tkanek miękkich o wymiarze powyżej 5 cm i/lub położonych podpowięziowo, gdyż uniemożliwia przeprowadzenie właściwego leczenia wstępnego, powoduje pozostawienie mikroskopowych ognisk nowotworu w tkankach otaczających i zmienia lokalizację

przedziałową MTM. Biopsja zamknięta wiąże się z nieco większym odsetkiem błędów diagnostycznych niż biopsja otwarta, natomiast z biopsją otwartą jest związana z większą liczbą powikłań. Zaleca się, aby część materiału tkankowego pobranego w czasie biopsji zabezpieczyć do badań cytogenetycznych/molekularnych.

W optymalnym schemacie postępowania biopsję diagnostyczną, ustalenie prawidłowego rozpoznania mikroskopowego i radykalne leczenie należy przeprowadzić w tym samym ośrodku. Błędy w rozpoznaniu, nieprawidłowe pobranie materiału, nieprawidłowa technika biopsji, niereprezentatywne pobranie wycinka, powikłania biopsji, które wpływają na zmianę zaplanowanego leczenia lub zmianę w przebiegu choroby, zdarzają się częściej, gdy badanie jest wykonywane w ośrodkach kierujących, w porównaniu z ośrodkami referencyjnymi [III, 2A].

Aktualne pozostają następujące postulaty:

- biopsję diagnostyczną (gruboigłową lub nacinającą) powinien wykonywać chirurg doświadczony w leczeniu mięsaków, który następnie będzie operował chorego;
- jeśli dany ośrodek jest nieprzygotowany do zastosowania leczenia skojarzonego, chory powinien być przekazany do ośrodka referencyjnego jeszcze przed wykonaniem biopsji.

Rozpoznanie mikroskopowe MTM musi być ustalone przed określeniem strategii leczenia skojarzonego na podstawie biopsji diagnostycznej (niewykonanie biopsji jest błędem) i powinno poprzedzać wykonanie operacji radykalnej MTM.

Diagnostyka i leczenie MTM w ośrodkach referencyjnych powinny dotyczyć chorych z:

- każdym guzem tkanek miękkich położonym podpowięziowo, niezależnie od wielkości;
- każdym guzem podskórnym o największym wymiarze ponad 5 cm;
- każdym guzem tkanek miękkich podejrzanym o złośliwość.

Rozpoznanie histologiczne powinno się opierać na klasyfikacji MTM według WHO — edycja z 2020 roku [8, 9] oraz zawierać ocenę stopnia złośliwości histologicznej według *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) [5, 10] [III, 2A]. Oceny morfologiczna i immunohistochemiczna powinny być uzupełnione o badania z zakresu biologii molekularnej/cytogenetyki wykonane metodami fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) i reakcji odwrotnej transkrypcji — łańcuchowej reakcji polimerazy (RT-PCR, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) lub w razie wskazań sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*) [11] [II, 1].

Wyniki przeprowadzonych badań cytogenetycznych wykazały w części mięsaków (*T-sarcomas, translocation-related sarcomas*) powtarzające się i nieprzypadkowe (specyficzne) aberracje chromosomalne (translokacje), prowadzące do powstania genów fuzyjnych. Białkowe produkty wspomnianych genów fuzyjnych pełnią jednocześnie funkcję onkoprotein stymulujących proliferację komórek i czynników transkrypcyjnych, decydujących

o różnicowaniu się komórek mięsaka (specyficzne translokacje występujące w najczęstszych MTM z grupy „mięsaków T” oraz rodzaje genów biorących udział w tworzeniu specyficznych genów fuzyjnych przedstawiono w tab. 3).

Warunkiem powstania wspomnianych genów fuzyjnych jest wcześniejsze pęknięcie w obrębie obu genów uczestniczących w tworzeniu specyficznego genu fuzyjnego. Zjawisko to jest wykorzystywane do diagnostyki wybranych MTM techniką FISH z użyciem sond typu *break apart probes* (tab. 3). Badania metodą FISH z zastosowaniem wymienionych sond mogą być wykonywane na skrawkach z tkanek utrwalonych rutynowo w formalinie i zatopionych w bloczkach parafinowych.

Raport patologiczny z materiału pooperacyjnego w części opisu makroskopowego powinien zawierać: dokładne umiejscowienie guza (skóra, tkanka podskórna, tkanki miękkie pod powięzią powierzchowną), makroskopowy opis guza z podaniem 3 wymiarów, charakterystyczne cechy makroskopowe (obraz makroskopowy — tłuszczowe, śluzowate, włókniste), opis obszarów guza odbiegających od typowego wyglądu, rozległość martwicy, szerokość marginesów chirurgicznych w milimetrach [12].

Podstawowymi informacjami mikroskopowej części raportu patomorfologicznego są: histologiczna klasyfikacja nowotworu wraz ze stopniem złośliwości, liczba mitoz, rozległość martwicy, odległość guza od marginesów chirurgicznych preparatu operacyjnego (w mm); należy zwrócić szczególną uwagę, aby margines tkanek nieobjętych nowotworem, przebiegający w napiętej powięzi, był zadowalający (margines < 2 mm w tkankach miękkich jest niewystarczający, co powinno zostać wyraźnie odnotowane w raporcie histopatologicznym) [13]. Istotną składową raportu patologicznego jest także ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie przedoperacyjne.

Czynniki rokownicze i ocena zaawansowania

Czynniki prognostyczne stanowią podstawę oceny stopnia zaawansowania choroby i zaplanowania właściwego leczenia. Najistotniejsze czynniki wpływające na rokowanie u chorych na mięsaki to:

- stopień złośliwości histologicznej (G, *grading*),
- największy wymiar guza pierwotnego,
- położenie guza (podlub nadpowięziowo),
- stan marginesu chirurgicznego,
- wystąpienie wznowy,
- obecność przerzutów.

Ocena zaawansowania jest niezbędna w określeniu rokowania i wyborze właściwego sposobu leczenia oraz w celu wiarygodnego porównania wyników leczenia między różnymi ośrodkami i ustalenia jednorodnych kryteriów prowadzenia badań klinicznych. Kryteriów niezbędnych do dokonania właściwej oceny stopnia

Tabela 3. Specyficzne translokacje oraz rodzaje powstałych genów fuzyjnych w wybranych mięsach tkanek miękkich (zmodyfikowano za: [14])

Postać histologiczna mięsaka	Rodzaj translokacji	Gen fuzyjny	Geny wykorzystywane w badaniach FISH*
<i>Alveolar rhabdomyosarcoma</i>	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(X;2)(q13;q35) t(2;2)(q35;p23)	PAX3-FOXO1A PAX7-FOXO1A PAX3-AFX PAX3-NCOA1	FOXO1A (FKHR), NCOA1
<i>Alveolar soft part sarcoma</i>	t(X;17)(p11.2;q25)	ASPS-TFE3	TFE3
<i>BCOR-rearranged sarcoma</i>	Inv(X)(p11.4;p11.22) t(X;4)(p11;q31) t(X;22)(p11;q13)	BCOR-CCNB1 BCOR-MAML3 ZC3H7B-BCOR	BCOR
<i>CIC-rearranged sarcoma</i>	t(4;19)(q35;q13) t(4;19)(q35;q13) t(X;19)(q13;q13.3)	CIC-DUX4 CIC-DUX4 CIC-FOXO4	CIC
<i>Clear cell sarcoma</i>	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1	EWSR1
<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i>	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB	COL1A1-PDGFB
<i>Desmoplastic small round cell tumor</i>	t(11;22)(p13;q12)	EWSR1-WT1	WT1, EWSR1
<i>Epithelioid haemangioendothelioma</i>	t(1;3)(p36;q23-q25) t(10;14)(p13;q42)	WWTR1-CAMTA1 YAP1-TFE3	CAMTA1, TFE3
<i>Ewing sarcoma</i>	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12) t(2;22)(q31;q12) t(16;21)(p11;q22) t(2,16)(q35;p11)	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG EWSR1-ETV1 EWSR1-ETV4 EWSR1-FEV EWSR1-SP3 FUS-ERG FUS-FEV	EWSR1
<i>Extraskieletal myxoid chondrosarcoma</i>	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q11;q22) t(9;17)(q22;q11)	EWSR1-NR4A3 TAF2N-NR4A3 TCF12-NR4A3 TFG-NR4A3 RBP56-NR4A3	NR4A3, EWSR1
<i>Infantile fibrosarcoma</i>	t(12;15)(p13;q35) t(2;15)(p21;q25)	ETV6-NTRK3 EML4-NTRK3	NTRK3
<i>Inflammatory myofibroblastic tumor/sarcoma</i>	t(1;2)(q22;p23) t(2;19)(P23;p13) t(2;17)(p23;q23) t(2;11)(p23;p15) t(2;2)(p23;q35) t(2;4)(p23;q21) t(2;2)(q12;p23) t(2;17)(p23;q23) t(2;2)(p23;q35) t(2;12)(p23;p12) t(3;6)(q12;q22) t(6,17)(q22;p13) t(12;15)(p13;q25)	TPM3-ALK TPM4-ALK ALK-CLTC ALK-CARS ALK-ATIC ALK-SEC31L1 RANBP2-ALK ALK-CLTC ALK-ATIC ALK-PPF1BP1 TFG-ROS1 YWHAE-ROS1 ETV6-NTRK3	ALK1, ROS1, ETV3, NTRK3
<i>Low-grade fibromyxoid sarcoma</i>	t(7;16)(q34;p11) t(11;16)(p11;p11)	FUS-CREB3L2 FUS-CREB3L1	FUS, CREB3L1, CREB3L2
<i>Myxoid liposarcoma</i>	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	FUS-DDIT3 EWSR1-DDIT3	DDIT3 (CHOP), FUS, EWSR1
<i>Synovial sarcoma</i>	t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;20)(p11;q13)	SS18-SSX1 SS18-SSX2 SS18-SSX4 SS18L-SSX1	SS18 (SYT)

*Geny wykorzystywane w badaniach FISH z użyciem komercyjnie produkowanych sond, najczęściej typu *break apart probes*

W tabeli zestawiono jedynie niektóre z genów, których rearranżacje są wykorzystywane w badaniach diagnostycznych. Obecnie istnieją już komercyjnie dostępne sondy, które pozwalają na identyfikację prawie wszystkich mięsaków z grupy t-sarcomas, a także części rozrostów komórek tkanki łącznej, które nie mają złośliwego charakteru, ale w obrazie mikroskopowym mogą imitować mięsaki (np. *nodular fasciitis*, *lipoblastoma*)

zaawansowania dostarczają badania przedmiotowe, obrazowe i ocena makroskopowa i histologiczna materiału operacyjnego.

Obecnie obowiązuje zmodyfikowany system Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC,

American Joint Committee on Cancer)/Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*) z 2017 roku (wyd. 8) [15] — klasyfikacja opiera się na ocenie stopnia złośliwości histologicznej według 3-stopniowego podziału (G1–G3), średnicy

Tabela 4. Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków tkanek miękkich według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem/Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów z 2017 roku [15]

	G	T	N	M	OS
IA, B	G1	T1a, b; T2a, b	N0	M0	Okolo 90%
IIA, B	G2–3 G2	T1a, b T2a, b	N0	M0	Okolo 70%
III	G3 Každy G	T2a, b Každy T	N0 N1	M0	Okolo 50%
IV	Každy G	Každy T	Každy N	M1	< 15%

T — wielkość guza (T1: guz o maksymalnej średnicy ≤ 5 cm; T2: guz o maksymalnej średnicy > 5 cm); a — położenie powierzchowne (ponad powięzią powierzchowną bez jej naciekania); b — położenie głębokie (podpowięziowe, także położenie zaotrzewnowe, śródpiersiowe, w miednicy); N — regionalne węzły chłonne (N0 — nieobecność przerzutów; N1 — obecność przerzutów); M — przerzuty w odległych narządach (M0 — nieobecność przerzutów; M1 — obecność przerzutów); G — stopień złośliwości histologicznej (G1 — niski = MTM dobrze zróżnicowany; G2 — pośredni = MTM średnio zróżnicowany; G3 — wysoki = MTM źle zróżnicowany/niezróżnicowany); OS — szacunkowy odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych

guza (T1: ≤ 5 cm i T2: > 5 cm i ≤ 10 cm, T3 > 10 cm i ≤ 15 cm, T4 > 15 cm) i lokalizacji (a — powierzchowna lub b — głęboka, czyli podpowięziowa) oraz obecności lub braku przerzutów w węzłach chłonnych i narządach odległych (cechy N i M). Stopnie I–III opisują MTM zlokalizowane miejscowo, a stopień IV odnosi się do sytuacji z przerzutami (także do węzłów chłonnych [16]) (tab. 4). Systemu według AJCC (tab. 5) nie stosuje się w ocenie zaawansowania włókniakowatości (*fibromatosis*), w tym typu głębokiego (*desmoid*), GIST oraz MTM wywodzących się z opony twardej, mózgu. W rewizji 8 systemu TNM według AJCC dla MTM, zawarto odrębną klasyfikację dla mięsaków zlokalizowanych w przestrzeni zaotrzewnowej (z uwzględnieniem nomogramu); wewnątrz jamy brzusznej i narządów klatki piersiowej oraz w obrębie głowy i szyi [17]. Personalizacja rokowania może opierać się o wykorzystanie zwalidowanych normogramów [18, 19].

Przeżycia całkowite 5-letnie wynoszą 35–75% — najgorsze wyniki uzyskuje się na oddziałach chirurgicznych bez doświadczenia w leczeniu MTM, pośrednie rezultaty (ok. 60%) są publikowane w zbiorczych wynikach wieloośrodkowych badań klinicznych, a najlepsze osiągają wielospecjalistyczne oddziały (zespoły) narządowe w ośrodkach onkologicznych z wykorzystaniem pełnego zakresu zasobów.

Leczenie

W leczeniu chorych na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego zaplanowania terapii, z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (przed- lub pooperacyjnej radioterapii i/lub CTH), co stanowi o konieczności prowadzenia postępowania w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły diagnostyczno-terapeutyczne (składające się przynajmniej z patomorfologa, radiologa, chirurga onkologa, radioterapeuty, onkologa klinicznego i rehabilitanta) [III, 2A]. Część typów mięsaków występujących w wieku wczesnodorosłym

wykazuje cechy mięsaków występujących w wieku dziecięcym (np. *embryonal* lub *alveolar rhabdomyosarcoma*) i powinno być leczone według zasad obowiązujących dla mięsaków pediatrycznych, z kolei pozakostna postać mięsaka Ewinga powinna być leczona według zasad wspólnych z postacią kostną (co jest przedmiotem wytycznych dotyczących mięsaków kości).

Leczenie chirurgiczne

Podstawowym celem w leczeniu chorych na mięsaki jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów — jedynie metodą ich radykalnego chirurgicznego usunięcia. Rodzaj leczenia chirurgicznego jest uwarunkowany wieloma czynnikami (np. lokalizacją i wielkością guza nowotworowego, naciekaniem struktur otaczających oraz koniecznością zastosowania technik rekonstrukcyjnych). Agresywne leczenie skojarzone MTM o położeniu kończynowym oraz zastosowanie technik rekonstrukcyjnych pozwalają obecnie na oszczędzenie kończyny u większości chorych. Możliwość zmniejszenia ryzyka wznowy (miejscowego nawrotu) do poniżej 20% daje operacja z szerokim marginesem poza obszarem „pseudotorebki” (uciśnięte i zmienione odczynowo tkanki prawidłowe w otoczeniu guza nowotworowego i nowotwór) [II, 1]. Najważniejsze elementy techniki chirurgicznej obejmują:

- usunięcie nowotworu w jednym bloku z pobliskimi zdrowymi tkankami (resekcja *en bloc*) i okolicą biopsji diagnostycznej;
- usuwanie guza pokrytego z każdej strony warstwą zdrowych tkanek, który makroskopowo powinien być niewidoczny dla zespołu operującego;
- wykonanie operacji z długiego cięcia, co umożliwi wgląd w poblizłe przyczepów ścięgienistych do kości mięśni wchodzących w skład operowanego przedziału kończyny.

Tabela 5. Nowotwory tkanek miękkich — klasyfikacja zaawansowania klinicznego według *American Joint Committee for Cancer Staging System* — TNM — wydanie 2017

Mięśniaki tkanek miękkich tułowia i kończyn

T	Definicja	Stadium	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stopień
TX	Nie można ocenić średnicy guza pierwotnego	IA	T1	N0	M0	G1/GX
T0	Nie stwierdzono guza pierwotnego	IB	T2–T4	N0	M0	G1/GX
T1	Średnica guza pierwotnego do 5 cm	II	T1	N0	M0	G2/G3
T2	Średnica guza pierwotnego do 10 cm (większa niż 5 cm)	IIIA	T2	N0	M0	G2/G3
T3	Średnica guza pierwotnego do 15 cm (większa niż 10 cm)	IIIB	T3–T4	N0	M0	G2/G3
T4	Średnica guza pierwotnego większa niż 15 cm	IV	Każde T	N1	M0	Każde G
		IV	Każde T	Każde N	M1	Każde G

N	definicja
N0	Brak przerzutów do węzłów chłonnych lub niezany status węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

M	Definicja
M0	Brak odległych przerzutów
M1	Obecne odległe przerzuty

G	Definicja
Gx	Stopień zróżnicowania niemożliwy do ustalenia
G1	Wg FNCLCC 2–3 pkt
G2	Wg FNCLCC 4–5 pkt
G3	Wg FNCLCC 6–8 pkt

Mięśniaki przestrzeni zaotrzewnowej

T	Definicja	Stadium	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stopień
TX	Nie można ocenić średnicy guza pierwotnego	IA	T1	N0	M0	G1/GX
T0	Nie stwierdzono guza pierwotnego	IB	T2–T4	N0	M0	G1/GX
T1	Średnica guza pierwotnego do 5 cm	II	T1	N0	M0	G2/G3
T2	Średnica guza pierwotnego do 10 cm (większa niż 5 cm)	IIIA	T2	N0	M0	G2/G3
T3	Średnica guza pierwotnego do 15 cm (większa niż 10 cm)	IIIB	T3–T4	N0	M0	G2/G3
T4	Średnica guza pierwotnego większa niż 15 cm	IIIB	Każde T	N1	M0	Każde G
		IV	Każde T	Każde N	M1	Każde G

N	definicja
N0	Brak przerzutów do węzłów chłonnych lub niezany status węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych

M	Definicja
M0	Brak odległych przerzutów
M1	Obecne odległe przerzuty

G	Definicja
Gx	Stopień zróżnicowania niemożliwy do ustalenia
G1	Wg FNCLCC 2–3 pkt
G2	Wg FNCLCC 4–5 pkt
G3	Wg FNCLCC 6–8 pkt

Mięśniaki tkanek miękkich głowy i szyi

T	Definicja	N	definicja	M	Definicja	G	Definicja
TX	Nie można ocenić średnicy guza pierwotnego	N0	Brak przerzutów do węzłów chłonnych lub niezany status węzłów chłonnych	M0	Brak odległych przerzutów	Gx	Stopień zróżnicowania niemożliwy do ustalenia
T1	Średnica guza pierwotnego do 2 cm	N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych	M1	Obecne odległe przerzuty	G1	Wg FNCLCC 2–3 pkt
T2	Średnica guza pierwotnego do 4 cm (większa niż 2 cm)					G2	Wg FNCLCC 4–5 pkt
T3	Średnica guza pierwotnego powyżej 4 cm					G3	Wg FNCLCC 6–8 pkt
T4	Guz naciekający tkanki otoczenia: T4a — oczodół, podstawa czaszki, opony, kości szkieletu, mięsień skrzydłowy T4b — mózg, t. szczyjna, mięśnie przykręgosłupowe						

Stadia zaawansowania dotychczas nie zostały zdefiniowane

Tabela 5 cd. Nowotwory tkanek miękkich — klasyfikacja zaawansowania klinicznego według *American Joint Committee for Cancer Staging System* — TNM — wydanie 2017

Mięsaki tkanek miękkich narządów trzewnych

T	Definicja
TX	Nie można ocenić średnicy guza pierwotnego
T1	Guz pierwotny ograniczony do narządu
T2	Naciekanie tkanek bezpośredniego otoczenia narządu, tj: T2a — surowicówki lub otrzewnej trzewnej T2b — naciek przekraczający surowicówkę (np. naciek krezki)
T3	Naciekanie innego narządu
T4	Nowotwór w postaci mnogich guzów (ognisk): T4a — dwa ogniska nowotworu T4b — 3–5 ognisk nowotworowych T4c — powyżej 5 ognisk nowotworu

Stadia zaawansowania dotychczas nie zostały zdefiniowane

N	definicja
N0	Brak przerzutów do węzłów chłonnych lub niezany status węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M	Definicja
M0	Brak odległych przerzutów
M1	Obecne odległe przerzuty
G	Definicja
Gx	Stopień zróżnicowania niemożliwy do ustalenia
G1	Wg FNCLCC 2–3 pkt
G2	Wg FNCLCC 4–5 pkt
G3	Wg FNCLCC 6–8 pkt

Mięsaki tkanek miękkich zlokalizowane w przestrzeni zaotrzewnowej stanowią szczególne wyzwanie terapeutyczne. Najbardziej pożądana jest resekcja (w jednym bloku z nacieczonymi makro lub mikroskopowo sąsiadującymi narządami) [20–24], co jest możliwe u 50–85% chorych. Doszczętność wycięcia utrudniają warunki anatomiczne, brak rzeczywistych przedziałów mięśniowych, bezobjawowy wzrost guza do dużych rozmiarów i naciekanie życiowo ważnych narządów.

Podstawą leczenia chirurgicznego MTM jest radykalne wycięcie nowotworu. Zalecenia w zakresie osiągnięcia kilkunastymetrowego marginesu niezmiennych nowotworowo tkanek w praktyce są trudne do realizacji.

Uzyskany margines jest wąski w przypadku sąsiedztwa opornych struktur anatomicznych (np. powięzi mięśniowej, okostnej i nerwów), może zaś być rozległy w przypadku innych tkanek miękkich (np. mięśni, zwłaszcza w osi podłużnej kończyny). Standardowo radykalność wycięcia MTM ocenia się za pomocą klasyfikacji R (R0 — resekcja mikroskopowo radykalna; R1 — resekcja mikroskopowo nieradykalna; R2 — resekcja makroskopowo nieradykalna).

Resekcja R0 oznacza świadome zaplanowanie i wykonanie wycięcia MTM z mikroskopowo niezmiennym marginesem tkanek zdrowych, którego bezwzględny warunkiem jest uzyskanie przed leczeniem rozpoznania histologicznego za pomocą biopsji. W długiej osi kończyny radykalność zwykle jest zachowana; należy zwracać uwagę na odpowiedni margines tkankowy w poprzecznym wymiarze kończyny. Resekcja R1 oznacza, że w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym znaleziono mikroskopowy naciek nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego. Do kategorii R1 zalicza się również wszystkie wycięcia przypadkowe (tzn. bez wcześniejszej przedoperacyjnej weryfikacji histologicznej, bez względu

na okoliczności i treść opisu przebiegu operacji). W sytuacji resekcji R1 można rozważyć ponowną resekcję, jeżeli można uzyskać właściwe marginesy bez znaczących powikłań. Pozostawienie widocznych makroskopowo nacieków mięsaka podczas operacji oznacza resekcję R2 marginesu chirurgicznego. W przypadku resekcji R2, jeżeli jest to możliwe, należy choremu zaproponować starannie zaplanowaną reoperację, w miarę możliwości skojarzoną z uzupełniającym leczeniem przedoperacyjnym.

Amputacje kończyn u chorych na MTM są obecnie rzadko wykonywane (< 10% chorych), gdyż w większości przypadków właściwie wykonane operacje oszczędzające w skojarzeniu z RTH zapewniają zbliżoną kontrolę miejscową nowotworu i przeżycia całkowite.

Podstawowym warunkiem zachowania kończyny jest możliwość wykonania radykalnej operacji z małym ryzykiem wznowy miejscowej przy utrzymaniu dobrej sprawności i funkcjonalności kończyny.

Należy zdecydowanie podkreślić, że nie ma dowodów naukowych uzasadniających stosowanie nieradykalnego makroskopowo leczenia chirurgicznego (R2) w ramach postępowania skojarzonego, przy założeniu, że skojarzenie nieradykalnego wycięcia z innymi metodami (RTH i/lub CTH) pozwoli na wyleczenie chorego.

U chorych na MTM bardzo rzadko występują izolowane przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych; dotyczy to głównie mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego (*rhabdomyosarcoma*) oraz mięsaków nabłonkowatych (*epithelioid sarcoma*), jasnokomórkowych (*clear cell sarcoma*) i maziówkowych (*synovial sarcoma*), choć nowsze opracowania wykluczają z tej grupy *synovial sarcoma*.

Obecność przerzutów w węzłach chłonnych jest istotnie niekorzystna rokowniczo — wspomniane przypadki należy traktować jako rozsiew choroby, a w planie leczenia uwzględniać okołooperacyjne CTH i RTH [III, 2A].

Tabela 6. Ogólny schemat taktyki postępowania w mięsakach tkanek miękkich

Stopień zaawansowania	Leczenie chirurgiczne	Radioterapia	Chemioterapia
I	+	–	–
II	+	+	–
III	+	+	+/?
IV	?/+	?/+	+

? — indywidualizacja postępowania

Leczenie chirurgiczne izolowanych przerzutów w płucach (resekcja oszczędzająca miąższ płucny) stanowi postępowanie z wyboru w przypadku zmian policzalnych i możliwych do wycięcia. Podstawowym czynnikiem rokowniczym jest uzyskanie radykalności podczas zabiegu operacyjnego. Metastazektomia jako metoda samodzielna jest szczególnie zalecana u chorych z nielicznymi, policzalnymi (choroba oligometastatyczna), resekcyjnymi przerzutami do płuc, które wystąpiły metachronicznie po dłuższym okresie od leczenia ogniska pierwotnego — DFI powinien wynosić ponad rok [IV, 2A] [5, 6, 25].

Wskazana jest indywidualizacja leczenia skojarzonego chorych na MTM przy przestrzeganiu następujących ogólnych zasad postępowania (tab. 6) [5, 6, 26] [II, 2A]:

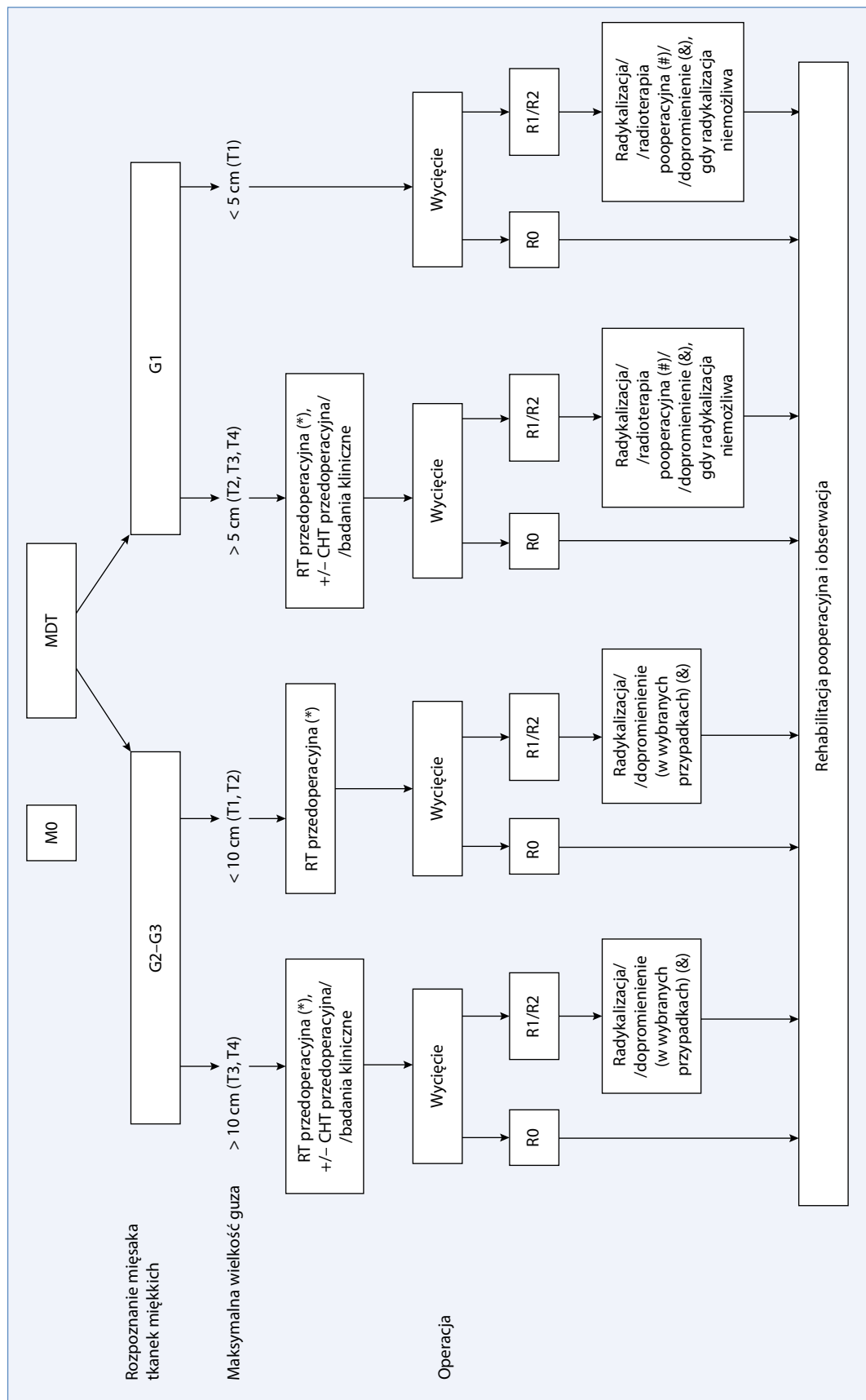
- wyłączenie leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym — uzasadnione u chorych na MTM w stopniu zaawansowania IA (niski stopień złośliwości, położenie powierzchowne, wielkość ≤ 5 cm) według TNM;
- radykalne leczenie chirurgiczne i okołooperacyjna RTH (uzasadnia to podejmowanie leczenia MTM wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach z zakładem RTH) — MTM w pozostałych stopniach zaawansowania według TNM (IB, IIA, IIB, IIC) [II, 2A] — choć opcją jest jedynie radykalne leczenie chirurgiczne u chorych na większe mięsaki o niskim stopniu złośliwości histologicznej G1;
- prospektywne badania kliniczne (optymalnie — z zastosowaniem CTH i/lub RTH przedoperacyjnej) lub indywidualizowane leczenie skojarzone — zaawansowane miejscowo MTM z obecnością czynników ryzyka rozsiewu, ale bez przerzutów (wysoki stopień złośliwości histologicznej G3 i wielkość > 10 cm — III stopień wg TNM, M0), przy czym nie należy rozpoczynać leczenia poza ośrodkami referencyjnymi;
- postępowanie analogiczne do prowadzonego w leczeniu pierwotnym — wszystkie wznovy (miejscowy nawrót) MTM;
- rozpoczynanie leczenia od CTH, a w przypadku uzyskania odpowiedzi i przy policzalnych przerzutach (możliwych do wycięcia) radykalizacja postępowania (radykalne wycięcie zmiany pierwotnej w skojarzeniu z CTH i miejscowe leczenie przerzutów) — MTM w IV stopniu zaawansowania (N1, M1).

Schemat postępowania terapeutycznego przedstawiono na rycinie 2. Po prawidłowo przeprowadzonej diagnostyce większość chorych wymaga okołooperacyjnej RTH, resekcji z intencją radykalną (osiągnięcie R0), wielotygodniowej rehabilitacji i kontynuowania badań kontrolnych w ośrodku prowadzącym leczenie przez przynajmniej 5 lat.

Okołooperacyjna radioterapia

Wyniki badań klinicznych z losowym doбором chorych potwierdziły, że zastosowanie leczenia skojarzonego w postaci szerokiego wycięcia MTM i uzupełniającej radioterapii pozwala na uzyskanie kontroli miejscowej nowotworu w 85–90% przypadków, a przeżycia chorych nie różnią się od uzyskanych w przypadku wykonania amputacji [II, 2A] [27]. Sekwencja leczenia powinna być uzależniona od indywidualnej decyzji posiedzenia wielodyscyplinarnego przy szczególnym uwzględnieniu czynników ryzyka zaburzenia gojenia rany pooperacyjnej oraz resekcyjności mięsaka [28, 29]. Wyniki badania klinicznego III fazy prowadzonego przez Kanadyjski Narodowy Instytut Nowotworów (NCI-C, *National Cancer Institute of Canada*) nie wykazały przewagi radioterapii pooperacyjnej nad przedoperacyjną. Korzyści wynikające z radioterapii przedoperacyjnej (np. łatwiejsze wyznaczenie objętości tarczowych, ograniczona objętość, niższa dawka całkowita, mniejsze ryzyko wszczepienia komórek MTM w ranie operacyjnej, łatwiejsze wykonanie operacji oszczędzających, mniejszy odsetek nieodwracalnych późnych powikłań związanych z włóknieniem) ograniczają związane z radioterapią zwykle odwracalne powikłania w gojeniu rany [30]. Najnowsze wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (ASTRO, *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) planowania okołooperacyjnej RTH w leczeniu MTM zalecają jednak rutynowy wybór RTH przedoperacyjnej [31]. Radioterapia pooperacyjna powinna być zarezerwowana dla sytuacji, w których ryzyko zaburzenia gojenia się ran jest na tyle istotne, iż przesłania ryzyko wystąpienia nieodwracalnych późnych powikłań popromiennych.

Dawki całkowite przy wykorzystaniu schematów konwencjonalnie frakcjonowanych (1,8–2,0 Gy, jedna frakcja dziennie, pięć frakcji w tygodniu) wynoszą 50–



Rycina 2. Schemat postępowania leczniczego w zlokalizowanych resekcyjnych mięsakiach tkanek miękkich; (*) — radioterapia przedoperacyjna jest preferowana nad pooperacyjną za wyjątkiem chorych ze znacznym ryzykiem zaburzeń gojenia się rany pooperacyjnej, które przewyższa zagrożenie związane z późnymi powikłaniami popromiennymi oraz guzów z cechami aktywnej infekcji lub krwawienia; (#) — gdy chory nie otrzymał radioterapii przedoperacyjnej; (&) — brak jest jednoznacznych dowodów na korzyść z dopromienienia (boostu) po uprzedniej radioterapii w zakresie poprawy skuteczności miejscowej, jednak międzynarodowe wytyczne dopuszczają jego stosowanie w wybranych przypadkach; MDT (*multidisciplinary team*) — konsylium wielospecjalistyczne; RT — radioterapia; CHT — chemioterapia

–50,4 Gy w radioterapii przedoperacyjnej oraz 60–66 Gy w radioterapii pooperacyjnej. W planowaniu leczenia zaleca się wykorzystanie technik wysokokonformalnych z modulacją intensywności dawki, co pozwala na istotną redukcję odsetka powikłań napromieniania w stosunku do radioterapii konformalnej trójwymiarowej [I, A] [32]. W MTM położonych przykręgosłupowo oraz w okolicy podstawy czaszki możliwe jest rozważenie wykorzystania napromieniania wiązką protonową [III, B]. Wyznaczenie objętości tarczowych powinno odbywać się z wykorzystaniem aktualnych zaleceń międzynarodowych towarzystw radioonkologicznych i atlasów konturowania [31, 33].

Uzyskane wyniki jednoramiennych badań klinicznych II fazy wskazują na możliwość stosowania przedoperacyjnych schematów hipofrakcjonowanych w praktyce klinicznej wyspospecjalistycznych ośrodków leczenia MTM [34–39, najlepiej w warunkach prospektywnych rejestrów obserwacyjnych [II, B]. Co więcej, w szczególnie promienioczułym podtypie MTM, tłuszczakomięsaka śluzowatym, możliwa jest redukcja dawki całkowitej napromieniania bez wpływu na skuteczność miejscową leczenia [II, B] [40–43].

Wskazania do okołoperacyjnej radioterapii u chorych na MTM to [II, B]:

- przy leczeniu ogniska pierwotnego:
 - wielkość powyżej 5 cm,
 - G2, G3,
 - wszystkie MTM drobnokomórkowe w skojarzeniu z CTH,
 - wszystkie MTM umiejscowione w obrębie tułowia oraz głowy i szyi;
- po powtórnej operacji (wcześniej — wycięcie blizny i pola operacyjnego po wcześniejszej operacji wykonanej z nieodpowiednim marginesem — lub później — wycięcie wznowy potwierdzonej mikroskopowo).

W przypadku MTM zaawansowanych miejscowo, a w szczególności przypadków granicznie resekcyjnych lub nieresekcyjnych, preferowane są schematy leczenia łączące przedoperacyjną radioterapię z leczeniem systemowym lub promienioulczaczami. Wynik jednego badania klinicznego III fazy z losowym doбором chorych potwierdził istotny wzrost odsetka całkowitych odpowiedzi patologicznych po wykonaniu iniekcji doguzowej promienioulczających nanocząsteczek tlenku hafnu przed radioterapią [I, 2B] [44]. W badaniach retrospektywnych i pojedynczych jednoramiennych badaniach prospektywnych wskazuje się na możliwość skojarzenia radioterapii z hipertermią [II, 2B] [45].

Radioterapia przedoperacyjna nie jest zalecana standardowo u chorych na resekcyjne mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej na podstawie wyników jednego badania klinicznego [46] z losowym doбором chorych. Może być jednak rozważona u wybranych chorych na

granicznie resekcyjne, nawrotowe lub nieresekcyjne mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej, zarówno w postaci próby leczenia przedoperacyjnego, jak i metody samodzielnej [31, 47, 48].

Uzupełniająca (przedoperacyjna lub pooperacyjna) chemioterapia

Uzupełniająca CTH u dorosłych chorych z rozpoznaniem MTM (z wyjątkiem MTM drobnokomórkowych i mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego) bez cech rozsiewu choroby nie stanowi, u większości chorych, standardowej metody leczenia. Wyniki metaanalizy obejmującej 14 badań klinicznych i 1568 chorych na MTM poddawanych pooperacyjnej CTH z użyciem doksorubicyny wykazały poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 10% (różnica znamionna) oraz czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) o około 6% (różnica nieznamionna) [49].

Nie ma jednoznacznych dowodów na poprawę rokowania chorych po zastosowaniu uzupełniającej przedlub pooperacyjnej CTH [50], ale coraz więcej jest dowodów na poprawę rokowania chorych z rozpoznaniem dużych guzów o wysokim stopniu złośliwości przy zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii. Tak też w indywidualnych przypadkach MTM o średnicy powyżej 5 cm i wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu leczenia uzupełniającego [II, 2A] [51] lub skojarzeniu CTH z hipertermią [I, 2B]. Chemioterapia przedoperacyjna nie powinna być stosowana w podtypach opornych na leczenie systemowe, takich jak mięsak jasnokomórkowy (CCS, *clear cell sarcoma*), odosobniony guz włóknisty (SFT, *solitary fibrous tumor*) czy mięsak pęcherzykowy (ASPS, *alveolar soft part sarcoma*).

W ostatnio opublikowanym badaniu III fazy z losowym doбором chorych wykazano, że w leczeniu przedoperacyjnym u chorych na MTM o wysokim ryzyku zlokalizowane w obrębie kończyn lub powłok tułowia, chemioterapia dostosowana do typu histologicznego mięsaka nie powinna być stosowana, ponieważ chorzy w grupie kontrolnej otrzymujący 3 cykle epirubicyny i ifosfamid mieli mniejsze ryzyko nawrotu lub zgonu, a badanie zostało z tego powodu przerwane.

Wobec tego u chorych, u których rozważa się zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej można — po starannej wielospecjalistycznej ocenie potencjalnego zysku z leczenia i ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych — zastosować antracyklinę z ifosfamidem [II, 2A] [52–54].

W jednym badaniu klinicznym z losowym doбором chorych (MTM G2–3, położone podpowięziowo, wielkość > 5 cm) wykazano, że regionalna hipertermia w skojarzeniu z uzupełniającą CTH poprawiają kontrolę miejscową i przeżycia wolne od nawrotu choroby (możliwy sposób postępowania [55]).

W przypadku miejscowo zaawansowanych MTM o lokalizacji kończynowej jedną z opcji jest przedoperacyjne zastosowanie izolowanej perfuzji kończynowej cytostatykami w hipertermii [III, 2A] [56].

Leczenie w stadium uogólnienia

W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z:

- pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do jednego narządu (głównie płuc), u których należy rozważyć wstępną CTH, chirurgiczne wycięcie przerzutów lub inną formę leczenia miejscowego (np. radioterapię stereotaktyczną) i następową CTH;
- bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, w przypadku których postępowanie powinno być indywidualizowane (CTH, RTH, leczenie objawowe).

Podstawą standardowej CTH pierwszej linii w większości typów histologicznych MTM są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] [57, 58] [I, 1]. W kolejnych liniach leczenia aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabectedyna, erybulina oraz pazopanib w ramach drugiej linii leczenia [59–61]. Dobór leczenia systemowego powinien uwzględniać typ MTM.

Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią, w zakresie poprawy OS. Podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna w kombinacji z ifosfamidem lub dakarbazyną) można rozważać w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów [62, 63].

Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, 2A] (np. taksoidy — *angiosarcoma* [III, 2A]; gemcytabina ± docetaksel — *leiomyosarcoma* [I, 2A]; trabectedyna — *liposarcoma*, zwłaszcza *myxoid liposarcoma*, lub *leiomyosarcoma* [I, 2A] [60]; ifosfamid — *synovial sarcoma*; imatynib — *dermatofibrosarcoma protuberans* [64] [III, 2A]; sunitynib, cediranib — *alveolar soft part sarcoma*; inhibitory mTOR — *PEC-oma/ lymphangioleiomyomatosis*; kryzotynib i inne inhibitory ALK — *inflammatory myofibroblastic tumor* z obecnością rearanżacji genu *ALK* [III, 2A] [65], inhibitory NTRK — mięsaki z rearanżacją *NTRK* [III, 2A] [65, 66], atezolizumab — *alveolar soft part sarcoma* [68], sirolimus — *epithelioid haemangioendothelioma* [69]).

Skuteczność trabectedyny w leczeniu chorych na L-mięsaki po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego potwierdzono w 3 badaniach III fazy z losowym doбором chorych [I, 2A] [60, 70–72]. Innym lekiem do stosowania u chorych na zaawansowane MTM (inne niż *liposarcoma*) po niepowodzeniu wcześniejszej CTH jest pazopanib — wyniki badania

z losowym doбором chorych wykazały poprawę przeżyć wolnych od progresji (PFS, *progression free survival*) wynoszącą 3 miesiące [61]. Obiecujące wyniki badań rejestracyjnych, odpowiednio, III i II fazy z losowym doбором chorych, wskazują na aktywność erybuliny w zaawansowanych *liposarcoma* [II, 2B] [73]. Dla erybuliny (nierefundowana w Polsce) wykazano poprawę przeżyć całkowitych w porównaniu z dakarbazyną (mediana 13,5 vs. 11,5 miesiąca) w grupie chorych na zaawansowane *liposarcoma* i *leiomyosarcoma* po niepowodzeniu przynajmniej 2 linii leczenia systemowego, przy czym korzyść z terapii dotyczyła przede wszystkim chorych na *liposarcoma* [II, 2A].

W Stanach Zjednoczonych zarejestrowano na podstawie wstępnych wyników badania II fazy tazemetostat — inhibitor EZH2 w leczeniu dorosłych chorych na *INI1*-ujemne *epithelioid sarcoma* [II, C] [74, 75], lek niezarejestrowany w Unii Europejskiej. W niewielkim odsetku chorych w MTM stwierdza się zaburzenie genu *NTRK* (wykrywane w badaniu NGS), co może stanowić cel molekularny terapii.

Postęp w leczeniu systemowym chorych na MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu. Niektóre ze wspomnianych leków zostały zarejestrowane w określonych MTM (tab. 7).

Szczególne sytuacje kliniczne

Choroba z ograniczoną liczbą przerzutów i oligoprogresja

U wybranych chorych na MTM w dobrym stanie sprawności ogólnej z policzalnymi przerzutami zasadne wydaje się podjęcie próby radykalnego uzyskania kontroli nad aktywnymi ogniskami choroby z wykorzystaniem technik leczenia miejscowego (chirurgia +/- RTH, radioterapia stereotaktyczna, ablacja, embolizacja) samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią [76].

Leczenie miejscowo radykalne w postaci radioterapii stereotaktycznej lub, rzadziej, operacji jest także uzasadnione w przypadku rozpoznania oligoprogresji, to jest progresji przerzutów MTM o ograniczonej objętości przy dotychczasowej dobrej kontroli choroby na leczeniu systemowym. Na chwilę obecną trwają badania prospektywne w tym zakresie [77]. Do wyboru grup chorych mogących odnieść korzyść z takiego postępowania można wykorzystać rekomendacje zawarte w konsensusie Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii oraz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów [III, 2A] [78].

Tabela 7. Leki ukierunkowane molekularnie (A) z zarejestrowanymi wskazaniami w mięsakach tkanek miękkich; (B) powszechnie stosowane w leczeniu chorych na poszczególne typy mięsaków tkanek miękkich z innymi wskazaniami rejestracyjnymi

A

Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny
GIST	Imatynib	KIT, PDGFRA
GIST	Sunitynib	KIT, PDGFRA, VEGFR
GIST	Regorafenib	KIT, PDGFRA, VEGFR
GIST	Awaprytynib	PDGFRA D842V
DFSP	Imatynib	PDGFRB
<i>Liposarcoma</i> <i>Leiomyosarcoma</i>	Trabectedyna	?NER/mniejszy rowek spirali DNA
Różne typy histologiczne, z wyłączeniem głównie tłuszczakomięsaków, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii	Pazopanib	VEGFR, PDGFR

B

Typ histologiczny guza	Lek	Cel molekularny
<i>PEComa/lymphangioleiomyomatosis</i>	Sirolimus/everolimus	Receptor mTOR
IMT	Krizotynib	Kinaza ALK
<i>Epithelioid sarcoma</i>	Tazemetostat	E2H2 (EZH2)
ASPS	Sunitynib	Angiogeneza

ASPS (*alveolar soft part sarcoma*) — mięsak pęcherzykowy; GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) — mięsak podścieliska przewodu pokarmowego; DFSP (*dermatofibrosarcoma protuberans*) — włókniakomięsak guzowaty skóry; IMT (*inflammatory myofibroblastic tumor*) — zapalny guz miofibroblastyczny

Mięsaki indukowane radioterapią i wznowy miejscowe po uprzednim napromienianiu

Ze szczególnie trudną sytuacją kliniczną mamy do czynienia w przypadku stwierdzenia wznowy mięsaka w uprzednio napromienianej objętości lub po rozpoznaniu mięsaka indukowanego radioterapią. Nie istnieją żadne schematy postępowania [79–82]. Jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie jest operacja. Postępowanie powinno być indywidualizowane z uwzględnieniem zastosowania leczenia systemowego oraz ponownej radioterapii z wykorzystaniem nowych technik napromieniania minimalizujących potencjalną toksyczność, z uwzględnieniem radioterapii śródoperacyjnej [III, C] [83].

Mięsaki tkanek miękkich piersi

Mięsaki tkanek miękkich stanowią poniżej 1% wszystkich rejestrowanych nowotworów złośliwych piersi, obejmują nowotwory sporadyczne i indukowane wcześniejszym napromienianiem [84]. Najczęstszym mięsakiem piersi jest naczyńniakomięsak (*angiosarcoma*) o różnym stopniu złośliwości histologicznej [85]. Z innych postaci histologicznych należy wymienić również mięśniakomięsaka gładkokomórkowego (*leiomyosarcoma*)

i nieodróżnionego mięsaka pleomorficznego (*undifferentiated pleomorphic sarcoma*). Niektórzy autorzy do mięsaków piersi zaliczają złośliwego guza liściastego (*malignant phyllodes tumor*), ale zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO należy on do odrębnej grupy tak zwanych nowotworów mezenchymalno-nabłonkowych, które wywodzą się z innej niż mięsaki części podścieliska gruczołu (punktem wyjścia guzów liściastych jest podścielisko śródzrazikowe lub okołoprzewodowe, natomiast mięsaki piersi wywodzą się z podścieliska oddzielającego zraziki). Rozpoznanie pierwotnego mięsaka piersi musi być każdorazowo poprzedzone wykluczeniem mięsaka ściany klatki piersiowej naciekającego wtórnie gruczoł piersiowy [najczęściej jest to włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP, *dermatofibrosarcoma*)] oraz wykluczeniem dwóch innych złośliwych rozrostów, czyli metaplastycznego raka oraz wspomnianego wyżej guza liściastego z homolub heterologiczną składową podścieliskową. Najtrudniejszą z diagnostycznego punktu widzenia jest diagnostyka różnicowa mięsaków i raków metaplastycznych, w szczególności raków z komórek wrzecionowatych [85]. Leczeniem operacyjnym z wyboru powinna być prosta amputacja piersi (zwłaszcza w *angiosarcoma*) lub radykalne wycięcie miejscowe oszczędzające pierś bez limfadenektomii pachowej; neoadjuwantowa radioterapia (lub ewentualnie chemioterapia) jest zalecana

zgodnie z zasadami leczenia podobnie jak w MTM o innej lokalizacji [III, 2A] [4, 5]. Naczyniakomięsaki (zwykle o wysokim stopniu złośliwości) wykazują dużą tendencję w kierunku wznów miejscowych i charakteryzują się gorszym przebiegiem klinicznym, wymagają więc *a priori* agresywnego leczenia z zastosowaniem radioterapii $\pm$ chemioterapii (duża wrażliwość tego typu na paklitaksel) [III, 2A].

Mięsaki macicy

Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej wyróżnia następujące typu histologiczne mięsaków macicy: mięsaki gładkokomórkowe (LMS, *leiomyosarcoma*), mięsaki podścieliskowe (ESS, *endometrial stromal sarcomas*; wcześniej: *low-grade endometrial stromal sarcomas*) oraz mięsaki nieodróżnicowane (*undifferentiated endometrial sarcomas*) [4]. Klasyfikację zaawansowania klinicznego w wersji TNM i FIGO (*International Federation of Gynecologist and Obstetrician*) przedstawiono w tabeli 8.

Rokowanie dla mięsaków podścieliskowych o niskim stopniu złośliwości (ESS) jest dobre — przeżycie 5-letnie wynosi 80–100%, mimo że u 20–40% chorych stwierdza się nawrót choroby po leczeniu [86, 87]. Dla pacjentek z rozpoznaniem LMS macicy i mięsaków podścieliskowych o wysokim stopniu złośliwości rokowanie jest złe [84, 85] — 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby wynosi zaledwie około 30% i jest gorsze dla kobiet w wieku pomenopauzalnym. W przypadku odległego nawrotu choroby podstawową opcją pozostaje paliatywna chemioterapia — mediana OS w tej grupie pacjentek wynosi około 13 miesięcy. Jedyną opcją dającą szansę na wyleczenie jest, możliwa w przypadku późnych nawrotów choroby, metastazektomia zmian przerzutowych (głównie z płuc) [III, 2A]. Standardem leczenia miejscowego wszystkich tych nowotworów jest wycięcie macicy z dostępu brzuszego [II, 2A] [86, 87].

Znaczenie obustronnego usunięcia przydatków nie jest do końca poznane, aczkolwiek w mięsakiach podścieliskowych macicy zasadniczo zalecane ze względu na wrażliwość hormonalną tych guzów [III, 2B] [86, 87]. Dopuszcza się pozostawienie jajników u kobiet poniżej 35. roku życia w przypadku guzów mniejszych niż 3 cm, co wymaga jednak przedyskutowania z chorą potencjalnego większego ryzyka nawrotu. W przypadkach LMS i mięsakiach nieodróżnicowanych zarówno obustronne usunięcie przydatków (szczególnie u kobiet przed menopauzą), jak i limfadenektomia miedniczna, nie wykazały poprawy wyników leczenia w przypadku braku makroskopowego zajęcia tych tkanek. U chorych, u których rozpoznano LMS ustalono pooperacyjnie (np. po histerektomii z powodu mięśniaków macicy), a zabieg był radykalny mikroskopowo — nie jest zalecana

reoperacja — w takim wypadku pamiętać należy o wykonaniu badań obrazowych wykluczających przerzuty odległe, gdyż opisano, że nawet 10% chorych na LMS macicy ma zmiany przerzutowe w płucach w momencie postawienia rozpoznania. Szczególną uwagę należy zwrócić przy resekcji zmian podejrzanych o rozległego mięśniaka macicy metodą laparoskopową — w tej sytuacji należy umieścić mięśniaka w osłonie przy usuwaniu z jamy otrzewnej (*endobag*) i nie wykonywać morcelacji wewnątrz jamy otrzewnej, gdyż w przypadku stwierdzenia pooperacyjnie *leiomyosarcoma* prowadzi to do rozsiewu choroby i pogorszenia rokowania pacjentki [III, 2A] [86, 87]. Choć istnieją doniesienia z badań retrospektywnych o możliwym zmniejszeniu odsetka nawrotów miejscowych przy zastosowaniu radioterapii uzupełniającej u chorych na LMS macicy ani wpływ na wznowy miejscowe, ani OS nie zostały potwierdzone w jedynym badaniu klinicznym z randomizacją [88]. Tym samym uzupełniająca radioterapia pooperacyjna w tym rozpoznaniu stanowi jedynie opcję postępowania [II, 2B], a decyzja o zastosowaniu radioterapii pooperacyjnej może dotyczyć tylko niewielkiego odsetka chorych o wysokim ryzyku nawrotu miejscowego i powinna być podjęta po starannym wielodyscyplinarnym przeanalizowaniu przypadku i rozmowie z pacjentką [86, 87]. W przypadku ESS istnieją doniesienia sugerujące poprawę przeżycia wśród chorych, u których zastosowano pooperacyjną hormonoterapię. Może ona być rozważana u chorych w stopniach II–IV [III, 2B] [86, 87].

Tak jak w przypadku wszystkich mięsaków tkanek miękkich u dorosłych rola adjuwantowej CTH w LMS macicy nie jest do końca ustalona [III, 2B].

Podstawą leczenia zaawansowanych mięsaków podścieliskowych macicy o niskim stopniu złośliwości jest terapia hormonalna — mogą być stosowane analogi progesteronu, inhibitory aromatazy czy analogi LH-RH (*luteinizing-hormone-releasing hormone*) — dla pacjentek przed menopauzą. Przeciwwskazane są terapie oparte na estrogenach oraz antyestrogeny, na przykład tamoksyfen [IV, 2B]. Terapia zaawansowanych/przerzutowych *leiomyosarcoma* i mięsaków nieodróżnicowanych jest podobna do leczenia systemowego chorych na inne MTM [1, 4, 86, 87].

Klasyfikację kliniczną mięsaków macicy według TNM (*tumor, node, metastasis*) i FIGO przedstawiono w tabeli 8.

Włókniakowatość (*aggressive fibromatosis, desmoid-type fibromatosis*)

Fibromatoza jest jednostką chorobową o przebiegu klinicznym MTM o miejscowej złośliwości, niedającą przerzutów, charakteryzującą się miejscowym naciekaniem i zdolnością do wznów miejscowych.

Tabela 8. Klasyfikacja kliniczna mięsaków macicy według TNM (*tumor, node, metastasis*) i FIGO (*International Federation of Gynecologist and Obstetrician*)**Guz pierwotny (T)**

Klasyfikacja TNM	Klasyfikacja FIGO	Definicja
<i>Leiomyosarcoma i endometrial stromal sarcoma</i>		
TX		Guz nie może być oceniony
T0		Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	I	Guz ograniczony do macicy
T1a	IA	Guz w największym wymiarze ≤ 5 cm
T1b	IB	Guz w największym wymiarze > 5 cm
T2	II	Guz nacieka tkanki zlokalizowane poza macicą, ale w obrębie miednicy małej
T2a	IIA	Guz nacieka przydatki
T2b	IIB	Guz nacieka pozostałe tkanki miednicy małej
T3	III	Guz nacieka tkanki jamy brzusznej
T3a	IIIA	Jedno miejsce
T3b	IIIB	Wiele miejsc
T4	IVA	Guz nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę
<i>Adenosarcoma</i>		
TX		Guz nie może być oceniony
T0		Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	I	Guz ograniczony do macicy
T1a	IA	Guz ograniczony do endometrium/endocervix
T1b	IB	Guz nacieka mniej niż 1/2 grubości <i>myometrium</i>
T1c	IC	Guz nacieka więcej niż 1/2 grubości <i>myometrium</i>
T2	II	Guz nacieka tkanki zlokalizowane poza macicą, ale w obrębie miednicy małej
T2a	IIA	Guz nacieka przydatki
T2b	IIB	Guz nacieka pozostałe tkanki miednicy małej
T3	III	Guz nacieka tkanki jamy brzusznej
T3a	IIIA	Jedno miejsce
T3b	IIIB	Wiele miejsc
T4	IVA	Guz nacieka pęcherz moczowy lub odbytnicę

Regionalne węzły chłonne (N)

Klasyfikacja TNM	Klasyfikacja FIGO	Definicja
<i>Leiomyosarcoma i endometrial stromal sarcoma</i>		
NX		Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione
N0		Bez przerzutów do węzłów chłonnych
N1	IIIC	Przerzuty do węzłów chłonnych

Przerzuty (M)

Klasyfikacja TNM	Klasyfikacja FIGO	Definicja
<i>Leiomyosarcoma i endometrial stromal sarcoma</i>		
M0		Bez przerzutów
M1		Przerzuty (z wyłączeniem przydatków, narządów miednicy i jamy brzusznej)
<i>Adenosarcoma</i>		
M0		Bez przerzutów
M1		Przerzuty (z wyłączeniem przydatków, narządów miednicy i jamy brzusznej)

Stopień zaawansowania mięsaków macicy

I	T1	N0	M0
---	----	----	----

Tabela 8 cd. Klasyfikacja kliniczna mięsaków macicy według TNM (*tumor, node, metastasis*) i FIGO (*International Federation of Gynecologist and Obstetrician*)

IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IVA	T4	Każdy N	M0
IVB	Każde T	Każdy N	M1

Obowiązuje zasada oceny wielospecjalistycznej i indywidualizacji postępowania u chorych [89]. W ostatnich latach jako wyjściowe postępowanie najczęściej proponowane są leczenie zachowawcze i czynna obserwacja [III, 2A]. Wyniki czynnej obserwacji (*wait-and-see*) wskazują, że jedynie u około 20% chorych dochodzi do progresji choroby, u części obserwowanych chorych stwierdza się nie tylko stabilizację, ale również spontaniczną regresję po około roku obserwacji [90, 91]. W przypadkach progresujących, objawowych opcję leczenia stanowi operacja w granicach zdrowych tkanek (niekiedy w połączeniu z pooperacyjną radioterapią) [5, 91], pamiętając jednak o zasadzie, że leczenie nie powinno prowadzić do istotnych następstw czynnościowych operacji. W przypadku bardzo rozległych zmian, lub gdy operacja wiązałaby się z dużym kalectwem, do rozważenia jest zastosowanie samej RTH (szczególnie u osób w wieku podeszłym) lub leczenie systemowe. Zalecana dawka napromieniania to 56 Gy we frakcjach po 2 Gy [III, 2A]. Margines, z jakim zmiana jest napromieniana, wynosi przynajmniej 5 cm. Stosowanie RTH powinno być szczególnie ograniczone w młodym wieku i w lokalizacji brzusznej (zwłaszcza przy współistnieniu z rodzinną polipowatością gruczolakowatą jelita) [91]. W przypadkach nieoperacyjnych, w przypadku bardzo rozległych zmian, gdy operacja lub radioterapia wiązałaby się z dużym kalectwem, zmian progresujących stosowane jest leczenie farmakologiczne — najczęściej jest rozpoczynane od doustnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [III, 2B]. Innymi niecytotoksycznymi lekami doustnymi są leki hormonalne: antyestrogeny — tamoksyfen lub MPA (octan medroksyprogesteronu), ale nigdy nie przeprowadzono badań klinicznych z tymi terapiami [IV, 2B] [5, 91]. W przypadku braku odpowiedzi na NLPZ stosuje się klasyczną chemioterapię cytotoksyczną, z reguły z zastosowaniem antracyklin lub winblastyny/winorelbiny z metotreksatem. Istnieją

również doniesienia o aktywności inhibitorów wielokinazowych, jak sorafenib [II, 2A] [92, 93], pazopanib [94] lub imatynib [95].

Mięsaki przewodu pokarmowego (inne niż złośliwe nowotwory podścieliskowe)

Fakt, że zdecydowaną większość nienabłonkowych rozrostów przewodu pokarmowego stanowią nowotwory podścieliskowe, nie powinien zwalniać ani klinicysty, ani patologa z przeprowadzenia skrupulatnej diagnostyki różnicowej, zwłaszcza w przypadku zmian zlokalizowanych w tych odcinkach przewodu pokarmowego, w których nowotwory podścieliskowe występują rzadko (np. przełyk). Błędne rozpoznanie nowotworu podścieliskowego może bowiem skutkować nieskuteczną terapią lekami blokującymi receptor KIT/CD117.

Faktyczna częstość występowania nienabłonkowych rozrostów przewodu pokarmowego o utkaniu odmiennym od nowotworów podścieliskowych jest trudna do ustalenia. Z największych zestawień opartych na retrospektywnych badaniach wszystkich guzów nienabłonkowych diagnozowanych w jednym ośrodku wynika, że dwie kolejne (pod względem częstości) grupy rozrostów nienabłonkowych przewodu pokarmowego to nowotwory o różnicowaniu gładkomięśniowym (*leiomyoma/leiomyosarcoma*) i nerwowym (*schwannoma*), a w dalszej kolejności rozrosty tkanki włóknistej i miofibroblastycznej: włókniakowatość (*desmoid tumor*), zapalny guz miofibroblastyczny (IMT, *inflammatory myofibroblastic tumor*) i SFT.

W trakcie diagnostyki różnicowej nowotworów podścieliskowych należy również pamiętać o innych nowotworach, których komórki mogą wykazywać ekspresję białka CD117. Należą do nich: czerniak, nasieniak, ostra białaczka szpikowa (w tym *granulocytic sarcoma*) oraz wybrane mięsaki, między innymi: naczyniakomięsak (*angiosarcoma*), mięsak maziówkowy (*synovial sarcoma*), tłuszczakomięsak (*liposarcoma*) i mięsak Ewinga.

Leczenie stanowi zabieg chirurgiczny oraz ewentualnie leczenie systemowe zgodnie z zasadami leczenia MTM w innych lokalizacjach [III, 2A].

Rehabilitacja

Rehabilitację należy rozpoczynać przed leczeniem chirurgicznym i wdrażać możliwie wcześniej po operacji oraz prowadzić w czasie leczenia uzupełniającego, w niektórych przypadkach — nawet przez kilka lat (ze względu na późne powikłania po RTH uzupełniającej, np. przykurcze w stawach). W ramach rehabilitacji konieczna jest współpraca specjalistów w zakresie fizykoterapii, protezowania, adaptacji socjalnej i zawodowej oraz psychologów i niekiedy psychiatrów. Fizjoprofilaktyka powinna być prowadzona przed planowanym zabiegiem operacyjnym lub w trakcie chemioterapii/radioterapii i w czasie oczekiwania na operację. Przygotowanie psychofizyczne ma ogromne znaczenie w procesie późniejszego leczenia onkologicznego. Prerehabilitacja powinna przygotować pacjenta pod względem fizycznym (ćwiczenia fizyczne utrzymujące masę mięśniową i możliwy zakres ruchu) oraz psychicznym (psychoedukacja, wsparcie psychologiczne, relaksacja) do długotrwałego procesu leczenia.

Leczenie chirurgiczne mięsaków powoduje różnego stopnia kalectwo fizyczne: od niewielkich ubytków funkcjonalnych, poprzez ograniczenie sprawności fizycznej aż do amputacji kończyny włącznie. Po leczeniu chirurgicznym uzupełnienie ubytków funkcjonalnych jest podstawowym zadaniem fizjoterapii. Fizjoterapia powinna być połączona z rehabilitacją psychiczną. Program fizjoterapii (metody usprawniania) i rehabilitacja psychologiczna powinny być dostosowane indywidualnie dla każdego chorego. W większości przypadków u pacjentów stosuje się zabiegi z zakresu kinezyterapii.

Istotą fizjoterapii po amputacjach w obrębie kończyn dolnych jest z jednej strony przygotowanie chorego do aktu utraty kończyny dolnej jako mechanizmu podporu i lokomocji, a z drugiej strony szybkie przygotowanie do zaprotezowania [IV, 2A]. Podstawowe zadania kinezyterapii to:

- miejscowe przygotowanie kikuta: bandażowanie, hartowanie, profilaktyka zapobiegająca przykurczom, profilaktyka przeciwbólowa, ćwiczenia miejscowe kikuta;
- zwiększenie siły mięśniowej, poprawa wydolności lokomocyjnej, zwiększenie siły mięśniowej drugiej kończyny i kończyn górnych oraz podniesienie sprawności ogólnokondycyjnej.

Wszystkie zabiegi powinny prowadzić do szybkiego zaopatrzenia pacjenta w odpowiednią protezę kończyny. Wczesne protezowanie ma zasadnicze znaczenie dla sprawności fizycznej, ale również dla integracji

społeczno-zawodowej osoby po amputacji. Jednocześnie przeciwdziała bólom fantomowym u takich chorych.

Obserwacja po leczeniu

Wyniki badań wskazują, że efekty leczenia dorosłych chorych z przerzutami w płucach są lepsze w przypadku mniejszej liczby zmian przerzutowych, co wskazuje bezpośrednio na znaczenie wcześniejszego wykrycia podczas badań kontrolnych. Analizy znaczenia regularnych badań kontrolnych po leczeniu MTM wskazują, że badanie RTG klatki piersiowej pozwala na wykrycie ponad 60% przerzutów w płucach przed wystąpieniem objawów klinicznych — badanie RTG klatki piersiowej jest wystarczające w rutynowych badaniach kontrolnych i nie ma potrzeby wykonywania KT klatki piersiowej [II, 2A]. Wykrycie lub podejrzenie obecności guzka w RTG klatki piersiowej stanowi wskazanie do wykonania badania KT w celu potwierdzenia przerzutu oraz oceny liczby i lokalizacji guzków w płucach, obrazowania opłucnej, śródpiersia oraz węzłów chłonnych wnek i śródpiersia. Okresowe badania KT klatki piersiowej należy wykonywać jedynie u chorych na MTM o bardzo dużym ryzyku rozsiewu choroby oraz po wycięciu przerzutów. Po 5-letnim okresie obserwacji badania RTG klatki piersiowej należy wykonywać w odstępach 12-miesięcznych [96].

Badania w celu wykrycia nawrotów miejscowych przede wszystkim powinny obejmować staranne badanie przedmiotowe, z ewentualnym uzupełnieniem USG blizny w przypadku zmian łatwo dostępnych na kończynach lub powłokach tułowia. Trzeba również powiadomić chorego o objawach ewentualnej wznowy, gdyż samokontrola blizny po wycięciu ogniska pierwotnym, dokonywana przez pacjentów, często prowadzi do wykrycia nawrotu choroby poza schematem wizyt kontrolnych.

Część ekspertów zaleca, aby w przypadku chorych na MTM o dużym stopniu złośliwości w lokalizacji kończynowej pierwotna lokalizacja nowotworu była poddawana ocenie USG lub badaniu MR (rutynowe stosowanie wymienionych badań nie jest uzasadnione na podstawie analiz skuteczności wobec kosztów). W przypadku MTM pierwotnie zlokalizowanych w przestrzeni zaotrzewnowej, śródotrzewnowo lub w okolicy pachwinowej skutecznymi metodami kontroli są badania obrazowe (spiralna KT z kontrastem lub MR). Nawroty miejscowe MTM w przestrzeni zaotrzewnowej lub śródotrzewnowe są częstsze niż w lokalizacji kończynowej bądź powłok jamy brzusznej i klatki piersiowej (są to umiejscowienia trudno dostępne w badaniu przedmiotowym). Mniej agresywne schematy badań kontrolnych są uzasadnione, zwłaszcza w razie drugiego nawrotu w przestrzeni zaotrzewnowej (brak dowodów na poprawę przeżycia w przypadku wcześniejszego wykrycia nawrotu) [III, 2].

W doświadczonych ośrodkach onkologicznych badania kontrolne wykonuje się rutynowo co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata po leczeniu, a następnie co 6 miesięcy przez następne 2 lata i później raz w roku. Ryzyko nawrotu choroby zależy od stopnia złośliwości histologicznej i wielkości pierwotnego MTM, radykalności leczenia skojarzonego oraz czasu od pierwotnego leczenia. Wiadomo, że w MTM o niskim stopniu złośliwości oraz wielkości poniżej 5 cm ryzyko nawrotu choroby po radykalnym leczeniu jest bardzo niskie. W przypadku łatwej dostępności blizny pooperacyjnej, gdy możliwa jest ocena w badaniu przedmiotowym, nie ma konieczności wykonywania żadnych dodatkowych badań obrazowych, należy jedynie rozważyć wykonywanie badania RTG klatki piersiowej w 2 płaszczyznach co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a następnie kontrolę co rok. Z kolei w przypadkach mięsaków o dużym stopniu złośliwości, których ryzyko przerzutów do płuc oraz nawrotu miejscowego jest znaczące, konieczne jest cykliczne wykonywanie RTG klatki piersiowej

oraz — oprócz starannego badania przedmiotowego — uzasadnione może być kierowanie chorego na badanie obrazowe okolicy po wyciętym guzie pierwotnym. Żadne stosowane dotąd badania laboratoryjne nie prowadzą do skutecznego wykrycia nawrotu MTM. W przypadku umiejscowień trudno dostępnych w badaniu przedmiotowym (umiejscowienie zaotrzewnowe oraz śródtrzewnowe) należy dokonywać okresowej oceny pod względem nawrotu choroby za pomocą badań obrazowych (z wyboru — badanie KT z kontrastem). Wartość badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w ramach obserwacji po leczeniu MTM nie jest ustalona. Istotne jest również poinformowanie chorego, że nawet po 10 latach od leczenia pierwotnego MTM mogą występować późne nawroty nowotworu lub rozwijać się nowotwory indukowane w wyniku zastosowania radioterapii w czasie leczenia skojarzonego.

Schemat badań kontrolnych chorych na mięsaki tkanek miękkich przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Schemat badań kontrolnych chorych na mięsaki tkanek miękkich

Stopień zaawansowania nowotworu	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniach IA–IB (o niskim stopniu złośliwości histologicznej G1)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku. Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — co 6–12 miesięcy, KT klatki piersiowej jedynie w przypadku podejrzenia zmian w RTG Należy rozważyć wyjściową ocenę miejsca po resekcji po 6 miesiącach po operacji za pomocą badań obrazowych (MR, KT lub USG); regularne kontrole co 6 miesięcy (przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku) za pomocą KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem dotyczą jedynie mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej i śródtrzewnowych, w innych przypadkach badania obrazowe jedynie przy klinicznym podejrzeniu wznowy Potrzeba edukacji chorego w zakresie samokontroli	Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 12 miesięcy (> 10 lat tylko w przypadkach poddawanych RTH okołoperacyjnej)
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniach II–III (o wyższym stopniu złośliwości histologicznej G2/G3 lub po wycięciu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych)	Badania przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza okolicy blizny po wyciętym mięsaku i regionalnych węzłów chłonnych RTG lub KT klatki piersiowej Należy rozważyć wyjściową ocenę miejsca po resekcji po 3–6 miesiącach po operacji za pomocą badań obrazowych (MR, KT lub USG), do kontroli miejsca operowanego można stosować badanie USG, ewentualnie inne badania nie częściej niż raz w roku; regularne kontrole co 6 miesięcy (przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku) za pomocą KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem dotyczą jedynie mięsaków przestrzeni zaotrzewnowej i śródtrzewnowych ze względu na trudności w ocenie związanej z lokalizacją nowotworu Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od leczenia radykalnego, następnie raz w roku
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

RTH — radioterapia; KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; USG — ultrasonografia

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

Nowotwory GIST stanowią odrębną grupę najczęstszych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego. Wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek „rozrusznikowych” Cajala (odpowiedzialnych za ruch perystaltyczny jelit). Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja aktywująca w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA, których nadekspresja w następstwie mutacji jest wysoce specyficzna dla GIST, a nadmierna ekspresja błonowego receptora KIT — możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (IHC) ekspresji CD117 w preparatach histologicznych, stanowiąc najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i wskazaniach do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych [5, 97, 98].

Klinicznie GIST reprezentują szerokie spektrum zmian — od małych guzów o łagodnym przebiegu, stwierdzanych przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych, do bardzo agresywnych nowotworów prowadzących do masywnych przerzutów. Podstawową i obowiązującą zasadą powinno być leczenie GIST nieoperacyjnych i/lub przerzutów GIST w ramach wielospecjalistycznych zespołów mających doświadczenie w leczeniu MTM. Leczenie powinno być ograniczone do kilku wyspecjalizowanych ośrodków w Polsce, co uzasadnia niewielka liczba chorych kwalifikujących się do terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (ok. 200 rocznie).

Epidemiologia GIST

Epidemiologiczne zestawienia na temat GIST przewodu pokarmowego są publikowane rzadko. Z retrospektywnych badań populacyjnych w Szwecji wynika, że zachorowania na GIST (łącznie postacie o niskim ryzyku i agresywne) wynoszą 15–16 przypadków/rok/milion — w Polsce odpowiadałoby to ponad 600 nowym zachorowaniom rocznie. W Stanach Zjednoczonych liczbę uogólnionych/nieoperacyjnych GIST szacuje się na ponad 1000 nowych zachorowań rocznie (3–4 przypadki na 1 milion mieszkańców) i, przyjmując wymieniony wskaźnik, w Polsce można się spodziewać 150–190 nowych przypadków zachorowań na zaawansowane GIST rocznie. Analiza Rejestru Klinicznego GIST wskazuje, że są to obecnie najczęściej rozpoznawane złośliwe nowotwory mezenchymalne przewodu pokarmowego.

Większość chorych (75%) w momencie rozpoznania ma ukończony 50. rok życia (mediana: 55–65 lat), ale GIST mogą występować w każdym wieku.

W około 90% pierwotnym umiejscowieniem GIST jest przewód pokarmowy, znacznie rzadziej występują w przestrzeni zaotrzewnowej lub nie udaje się ustalić umiejscowienia ze względu na wieloogniskowy rozsiew

śródotrzewnowy (< 10%). Wyniki badań populacyjnych wskazują, że w obrębie przewodu pokarmowego GIST występują najczęściej w żołądku (40–70%), następnie w jelicie cienkim (20–50%), a znacznie rzadziej w jelicie grubym (ok. 5%) czy przełyku (poniżej 5%). W niewielkim odsetku przypadków GIST są związane z zespołami uwarunkowanymi genetycznie: triadą Carney’a, zespołem Carneya-Stratakisa czy neurofibromatozą typu 1.

Diagnostyka GIST

Badania: podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne i obejmują bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej (czasami objawy „ostrego brzucha”). Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykryte przypadkowo. Część (ok. 40%) kobiet chorych na GIST jelita cienkiego jest operowana na oddziałach ginekologicznych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu narządu rodowego.

Nawroty GIST po doszczętnej operacji ogniska pierwotnego dotyczą przede wszystkim jamy brzusznej. W ponad połowie przypadków występują przerzuty w wątrobie (izolowane lub współistniejące z rozsiewem śródotrzewnowym). Rozsiew śródotrzewnowy bez przerzutów w wątrobie dotyczy około 30–40% chorych. Izolowane nawroty miejscowe są rzadkie.

Badania obrazowe

Badanie KT jamy brzusznej z kontrastem podawanym doustnie i dożylnie jest zalecaną metodą obrazowania w GIST i służy ocenie stopnia zaawansowania oraz zaplanowaniu postępowania chirurgicznego, łącznie z biopsją.

W przypadku GIST zlokalizowanych w odbytnicy w diagnostyce można alternatywnie wykorzystywać badanie MR, a przypadku podejrzenia GIST w badaniu endoskopowym pomocna jest USG endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasound*). W przypadku niewielkich zmian (≤ 2 cm) górnego odcinka przewodu pokarmowego jedynym postępowaniem może być kontrola endoskopowa, a ewentualne usunięcie zmiany można zarezerwować dla przypadków powiększających się w czasie obserwacji [IV, 2A].

Ocena patomorfologiczna

W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST, dysponując odpowiednimi warunkami technicznymi, można wykonywać biopsję igłową pod kontrolą USG endoskopowej, biopsję gruboigłową przez powłoki lub biopsję otwartą przez laparotomię (wycinającą lub nacinającą w zależności od sytuacji klinicznej); należy zachować część materiału w celu wykonania ewentualnych badań molekularnych.

Nowotwory GIST charakteryzuje utkanie mikroskopowe złożone z komórek epitelioidnych lub wrzecionowatych oraz mieszane (wyjątkowo: pleomorficzne).

Wszystkie mutacje w genach *KIT* lub *PDGFRA* mają charakter aktywujący receptor i w większości przypadków GIST występuje ekspresja antygenu CD117 (epitop białka produkowanego przez gen *KIT*) i/lub DOG1, którą można wykryć metodami immunohistochemicznymi.

W nielicznych przypadkach (mniej niż 5%) nie stwierdza się ekspresji CD117 przy obecności mutacji w genach *KIT* lub *PDGFRA*. W nowotworach CD117-ujemnych niezbędne są badania obecności mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA* [II, 1] oraz ponowna konsultacja preparatów w zakładzie patologii mającym doświadczenie w rozpoznawaniu GIST. Nie stosuje się pojęcia „łagodnego” GIST.

Materiałem do badań molekularnych może być tkanka guza z bloczka parafinowego.

Mutacje w genach *KIT* i *PDGFRA*, kodujących receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej, mają charakter wykluczający się (tzn. nie występują w obu genach jednocześnie) i aktywujący (tzn. receptory stają się aktywne metabolicznie bez konieczności połączenia się z ligandem). Mutacje w GIST najczęściej obserwuje się w protoonkogenie *KIT* — większość (ok. 70%) występuje w eksonie 11., rzadziej są obecne w eksonie 9. (6–8%) i sporadycznie dotyczą eksonów 13. i 17. genu.

W wielu GIST, w których nie stwierdza się mutacji *KIT*, występują mutacje w genie *PDGFRA* (głównie ekson 18. i rzadziej ekson 11.). Obecność zmutowanych genów *KIT* lub *PDGFRA* w GIST jest istotna w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie imatinibem. W każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia zaleca się zabezpieczenie materiału do oznaczeń molekularnych [IV, 2A]. W przypadku GIST występujących w wieku młodzieńczym często stwierdza się zaburzenia w genie kodującym podjednostki dehydrogenazy bursztynianowej (SDH, *succinate dehydrogenase*).

Dane konieczne do raportu histopatologicznego z badania GIST przedstawiono w tabeli 10 [99].

Leczenie chorych na GIST

Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakiach GIST przedstawiono na rycinie 3 — zaleca się leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST oraz włączanie nowych przypadków tego typu do prospektywnych badań klinicznych.

Pierwotne leczenie chirurgiczne

Najskuteczniejsza jest radykalna postępowanie chirurgiczne z zamiarem wyleczenia (35–65% przeżyć 5-letnich bez nawrotu choroby), która polega na otwartej resekcji żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego lub

Tabela 10. Dane konieczne do raportu histopatologicznego z badania nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego [99]

Badanie makroskopowe

- Lokalizacja guza: żołądek, jelito cienkie, jelito grube, inna
- Wymiary guza
- Opis guza
- Marginesy chirurgiczne Badanie mikroskopowe

Typ histologiczny

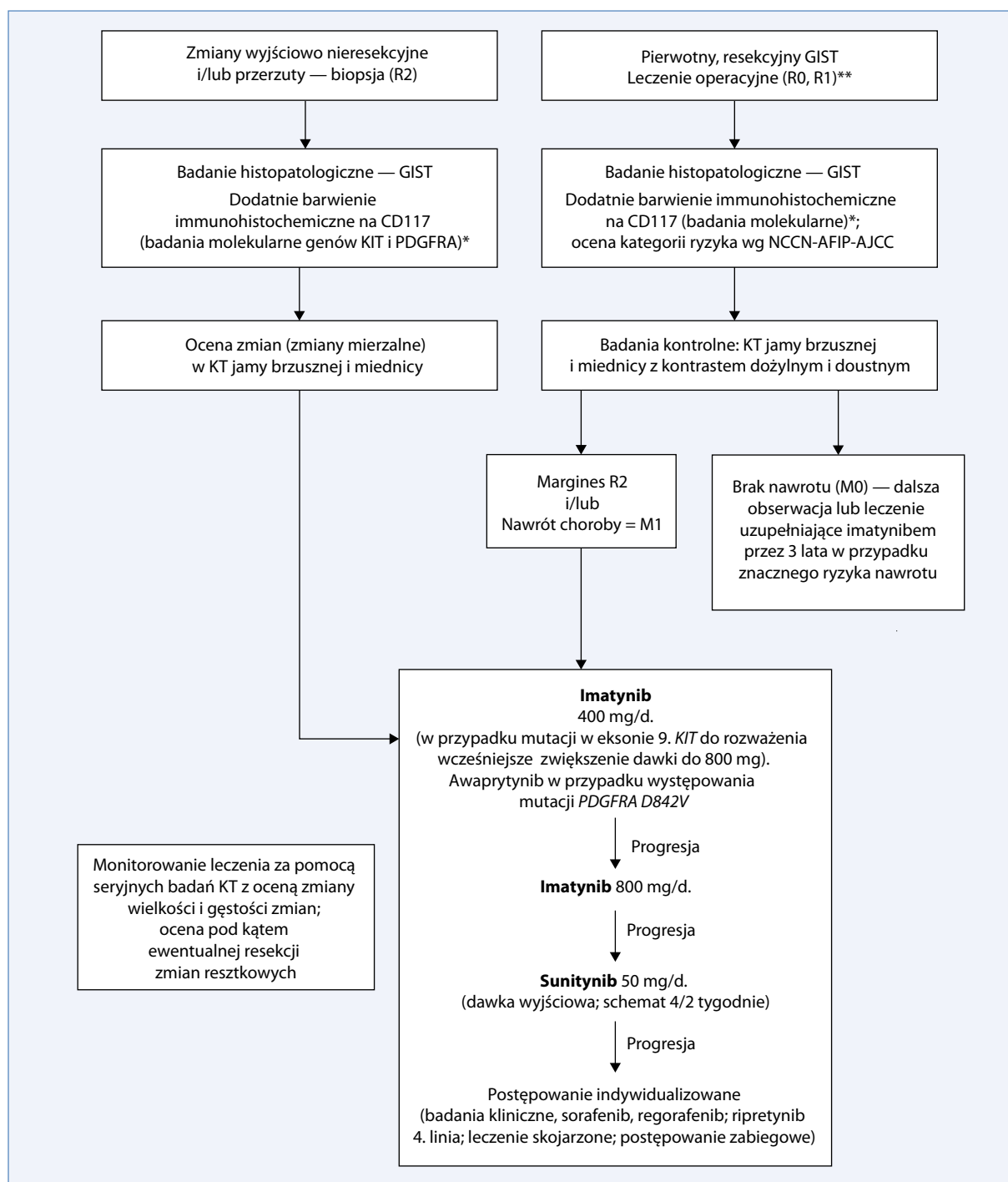
- Podtyp w zależności od typu komórki
- Indeks mitotyczny na 50 dużych pól widzenia
- Stopień zaawansowania patomorfologicznego według 8. wydania klasyfikacji TNM AJCC/UICC (pTNM)
- Ocena w skali Miettinen i Lasoty
- Marginesy chirurgiczne
- Zmiany po leczeniu

Badania immunohistochemiczne

- CD117 DOG1
- Badania molekularne
- Mutacja genu *KIT*
- Mutacja genu *PDGFRA*

AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/ Union Internationale Contre le Cancer; TNM — tumor, node, metastasis

guza śródtrzewnowego/zaotrzewnowego w granicach makroskopowo zdrowych tkanek (tab. 11). W przypadku GIST żołądka najczęściej stosuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka (resekcja klinowa), rzadziej wykonywana jest resekcja częściowa lub totalna (rozległość resekcji żołądka nie ma znaczenia dla ryzyka nawrotu nowotworu). W innych umiejscowieniach stosuje się resekcję odcinkową jelita cienkiego lub hemikolektomię. W odróżnieniu od raków układu pokarmowego, nie ma potrzeby usuwania lokoregionalnego układu chłonnego, gdyż przerzuty w węzłach chłonnych występują u chorych na GIST sporadycznie (stanowią mniej niż 3%) [III, 2A]. W przypadku resekcji R1 (resekcja mikroskopowo nieradykalna) można rozważać wykonanie ponownego wycięcia, pod warunkiem możliwości ustalenia lokalizacji pierwotnej zmiany i braku poważnych następstw resekcji dla czynności przewodu pokarmowego (w innych przypadkach zalecana jest jedynie obserwacja po leczeniu chirurgicznym). Nie zaleca się wykonywania resekcji metodą laparoskopową w pierwotnych GIST o większych rozmiarach [100]. W usuwaniu małych GIST żołądka prawdopodobnie coraz większą rolę będą odgrywały techniki chirurgiczne o mniejszej inwazyjności (np. resekcja laparoskopowa, chirurgia robotowa i techniki endoskopowe). W czasie operacji szczególne znaczenie ma niedopuszczenie do uszkodzenia lub pęknięcia nowotworu, gdyż jest to uznany niekorzystny czynnik rokowniczy.



Rycina 3. Algorytm postępowania u chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST); KT — komputerowa tomografia; *Zalecane, obowiązkowe przy kwalifikacji do leczenia adjuwantowego; **W przypadku zmian miejscowo zaawansowanych można rozważyć zastosowanie imatyniu przedoperacyjne

U chorych na zaawansowany miejscowo GIST (graniczna operacyjność) powinno się unikać wykonywania rozległych resekcji wielonarządowych (np. amputacja brzuszno-kroczoowa lub pankreatoduodenektomia), a szczególnie niewskazane są reoperacje nawrotów (rozpoznanie GIST jest ustalone już po pierwszej operacji).

W wymienionych sytuacjach należy rozważyć leczenie przedoperacyjne imatynibem (dobowa dawka: 400 mg) pod ścisłą kontrolą KT wykonywaną co 2 miesiące, z możliwością postępowania chirurgicznego w przypadkach maksymalnej odpowiedzi na imatynib, zwykle po 6–12 miesiącach terapii neoadjuwantowej [II, 2A] [101].

Ocena ryzyka nawrotu choroby i zasady obserwacji po pierwotnym leczeniu

U każdego chorego po operacji pierwotnego GIST i otrzymaniu ostatecznego wyniku badania histologicznego powinno się ocenić ryzyko nawrotu według klasyfikacji NCCN/AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*)/AJCC, która stanowi podstawę dla klasyfikacji stopni zaawansowania według AJCC z 2017 roku (tab. 12) [102]. Najistotniejsze czynniki ryzyka nawrotu po wycięciu nowotworu pierwotnego obejmują wartość wskaźnika mitotycznego, wielkość i lokalizację guza oraz stan marginesów chirurgicznych (zwłaszcza śródoperacyjne pęknięcie guza) [I, 1] [103, 104].

W GIST wywodzących się z żołądka rokowanie jest lepsze w przypadku umiejscowienia w jelicie cienkim lub grubym. Pacjent powinien być poinformowany o możliwości nawrotu choroby po długim okresie od wycięcia zmiany pierwotnej. Chorzy z grup o wysokim

i pośrednim stopniu agresywności, jeżeli nie są kwalifikowani do leczenia uzupełniającego, powinni być poddani ścisłej obserwacji za pomocą badania KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji guza pierwotnego, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat raz w roku. Te same odstępy badań kontrolnych dotyczą chorych po zakończeniu leczenia uzupełniającego. W przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności badania kontrolne mogą być wykonywane raz w roku.

Leczenie uzupełniające

Leczenie uzupełniające imatynibem przez 3 lata w grupie chorych o dużym ryzyku nawrotu wydłuża przeżycia wolne od nawrotu choroby i OS w porównaniu ze schematem rocznego stosowania leku (badanie SSGXVIII) [I, 1] [105]. Wcześniejsze wyniki badania *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) Z9001, w którym stosowano uzupełniająco imatynib przez rok, doprowadziły do jego rejestracji w leczeniu pooperacyjnym u chorych na GIST o znaczącym ryzyku nawrotu. W odniesieniu do obecnej wiedzy chorzy o bardzo niskim lub niskim ryzyku nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia uzupełniającego imatynibem. Leczenie uzupełniające w grupie o dużym ryzyku nawrotu po wycięciu ogniska pierwotnego powinno trwać 3 lata. Jednocześnie przy kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego obowiązkowe jest oznaczenie stanu mutacji — nie jest wskazane stosowanie leczenia uzupełniającego imatynibem w GIST o genotypach o małej wrażliwości na ten lek (*PDGFRA D842V* lub stan prawidłowy — *wild-type*) [I, 1].

Największe korzyści z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby

Tabela 11. Zasady leczenia chirurgicznego pierwotnych nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego

Resekcja guza w granicach zdrowych tkanek (margines 1–2 cm; preferowane zabiegi oszczędzające, wycięcia klinowe)

Unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza Z reguły nie jest konieczna limfadenektomia

Rola laparoskopii jest niepewna (metoda przeciwwskazana w przypadku większych guzów)

Dokładna ocena pod kątem rozsiewu choroby (zwłaszcza eksploracja zachyłków otrzewnej)

Rozważenie wstępnego leczenia imatynibem zamiast okaleczających operacji w miejscowo zaawansowanych przypadkach

Zabezpieczenie tkanek (zamrażanie) do badań molekularnych

Tabela 12. Klasyfikacja TNM (tumor/node/metastasis) stopni zaawansowania nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)

GIST żołądka/sieci					GIST jelita (+ krezki, przełyku, śródtrzewnowy)				
Stopień	T	N	M	IM	Stopień	T	N	M	IM
IA	T1 lub T2	N0	M0	Niski	I	T1 lub T2	N0	M0	Niski
IB	T3	N0	M0	Niski	II	T3	N0	M0	Niski
II	T1	N0	M0	Wysoki	IIIA	T1	N0	M0	Wysoki
	T2	N0	M0	Wysoki		T4	N0	M0	Niski
	T4	N0	M0	Niski	IIIB	T2	N0	M0	Wysoki
IIIA	T3	N0	M0	Wysoki		T3	N0	M0	Wysoki
IIIB	T4	N0	M0	Wysoki		T4			Wysoki
IV	Każde T	N1	M0	Każdy	IV	Każde T	N1	M0	Każdy
	Każde T	Każde N	M1	Każdy		Każde T	Każde N	M1	Każdy

T — wielkość guza (T1 — nowotwór o maksymalnej wielkości ≤ 2 cm; T2 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 2 i ≤ 5 cm; T3 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 5 i ≤ 10 cm; T4 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 10 cm); IM — indeks mitotyczny (liczba figur podziału na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu lub na 5 mm² — HPF: niski ≤ 5 lub wysoki > 5); N — regionalne węzły chłonne (N0 — nieobecność przerzutów; N1 — obecność przerzutów); M — przerzuty odległe (M0 — nieobecność przerzutów; M1 — obecność przerzutów); TNM (*tumor/node/metastasis*) — guz/węzeł/przerzut

(> 5 mitoz/50 pól widzenia w dużym powiększeniu i/lub wielkość guza > 5 cm, lokalizacja guza pierwotnego w innych częściach przewodu pokarmowego niż żołądek, resekcja w potwierdzonych mikroskopowo nacieczonych marginesach chirurgicznych — R1 lub pęknięcie guza w czasie operacji) i korzystnym profilem molekularnym (głównie z obecnością mutacji w eksonie 11 *KIT*).

Leczenie w stadium zaawansowanym

Zaawansowane GIST (brak możliwości resekcji lub uogólnienie nowotworu) są odporne na konwencjonalną CTH. Wartość RTH nie jest ostatecznie ustalona, ale wyniki paliatywnego napromieniania zmian niemożliwych do wycięcia (np. umiejscowionych w miednicy mniejszej) lub przerzutów w kościach są zachęcające.

Imatynib

Obecnie standardem leczenia chorych ze zmianami niemożliwymi do wycięcia, nawrotowymi lub przerzutami jest imatynib [1, 1]. Wyniki dotychczasowych prospektywnych badań klinicznych I–III fazy w leczeniu imatynibem nieoperacyjnych lub rozsianych GIST wykazały, że całkowite odpowiedzi są rzadko obserwowane (ok. 5–7%), najczęściej występują częściowe remisje (ok. 50%) oraz stabilizacja choroby (ok. 36%), a sporadycznie odnotowuje się pierwotną i wczesną oporność (ok. 10%) i w uzyskaniu odpowiedzi nie ma znaczenia liczba przerzutów [106, 107].

Odległe wyniki badania II fazy (obserwacja > 4 lat) wykazały, że mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych na zaawansowany GIST wynosi około 5 lat, co stanowi około 4-krotne wydłużenie w porównaniu z danymi historycznymi (mediana przeżycia: 12–15 miesięcy). Podobne wyniki opublikowała polska wieloośrodkowa grupa w ramach Rejestru Klinicznego GIST.

Obecnie przyjmuje się powszechnie, że leczenie imatynibem należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu (nawet przez kilka lat), gdyż zaprzestanie terapii może powodować szybką progresję choroby. Działania niepożądane występują u większości chorych, ale zwykle mają nasilenie w stopniach I lub II według skali *Common Toxicity Criteria* — do najczęstszych należą: niedokrwistość, obrzęki, zwłaszcza tkanek oczodołów, osłabienie, biegunka, nudności, granulocytopenia, kurcze mięśniowe i wysypka skórna. Część objawów może ustępować samoistnie i bez konieczności przerwania leczenia. Przed rozpoczęciem terapii należy wykonać badania morfologii i biochemicznych wskaźników krwi, ocenić stan wydolności według WHO, a w czasie stosowania leku konieczne jest monitorowanie chorego pod kątem toksyczności, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia (co 2–4 tygodnie przez pierwszy miesiąc, co 1–2 miesiące przez kolejne 6 miesięcy i następnie, w przypadku uzyskania odpowiedzi oraz dobrej tolerancji, co 3 miesiące).

Tabela 13. Kryteria kwalifikacji chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) do leczenia imatynibem

Rozpoznanie patomorfologiczne GIST
Dodatni wynik badania immunohistochemicznego CD117
Zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu KT bądź MR
Zmiany mierzalne w badaniu KT (MR)
Stan sprawności 0–3 według WHO
Zachowane wchłanianie z przewodu pokarmowego
Odpowiednia wydolność nerek i wątroby
Uzyskanie pisemnej zgody chorego

KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia

Tabela 14. Postępowanie w przypadku progresji podczas leczenia zaawansowanego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego imatynibem

W przypadku oporności wczesnej sprawdzenie rozpoznania (w tym molekularna diagnostyka)
Zwiększenie dobowej dawki imatynibu do 800 mg (przynajmniej stabilizacja choroby u ok. 30% chorych) i sprawdzenie innych leków przyjmowanych przez chorego (np. działających na układ enzymatyczny w wątrobie i stężenie leku w surowicy)
W przypadku ograniczonej progresji rozważenie leczenia chirurgicznego lub ablacyjnego (kontynuowanie leczenia imatynibem w przypadku kontroli większości ognisk nowotworu)
Zastosowanie jableczanu sunitynibu w ramach II linii leczenia
W przypadku dalszej progresji regorafenib (opcjonalnie sorafenib) w III linii, ripretynib w IV linii i/lub włączenie chorego do prospektywnych badań klinicznych z nowymi lekami
Awaprytynib jest z lekiem z wyboru w przypadku stwierdzenia mutacji <i>PDGFRA D842V</i>

Chory powinien systematycznie stosować imatynib w zalecanej dawce dobowej. Podczas leczenia imatynibem należy uwzględniać interakcje z wieloma innymi lekami (zwłaszcza metabolizowanymi przez układ cytochromów wątroby).

Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatynibem obejmują nawroty po leczeniu chirurgicznym w postaci przerzutów w wątrobie i/lub rozsiewu śródtrzewnego oraz nieresekcyjne ogniska pierwotne i/lub wznowy miejscowe (tab. 13). Postępowanie w przypadku progresji podczas leczenia zaawansowanego nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego imatynibem opisano w tabeli 14.

Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatynibu stosowanej doustnie jednorazowo w ciągu doby. Obecnie zaleca się zwiększanie dawki do 800 mg (2 × 400 mg/d.) w przypadku wystąpienia progresji choroby. Dostępne są wyniki badań, które wskazują na

konieczność rozpoczynania leczenia od dobowej dawki 800 mg w przypadku występowania określonej mutacji w eksonie 9. genu *KIT* ze względu na lepsze PFS [108].

Skuteczność leczenia imatynibem monitoruje się na podstawie wyników badania KT jamy brzusznej z kontrastem dożylnym i doustnym. Pierwsze badanie KT wykonuje się przed rozpoczęciem leczenia, a następne należy wykonywać co 2 miesiące przez pierwsze pół roku terapii i później co 3–4 miesiące. U części chorych korzyści kliniczne następują powoli (mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie: 4 miesiące), a pierwszą pełną ocenę odpowiedzi na terapię należy przeprowadzić po 4 miesiącach i wykonaniu (co najmniej) kolejnych 2 badań kontrolnych KT. Podstawowymi ocenianymi parametrami są wielkość zmian nowotworowych według kryteriów oceny odpowiedzi nowotworów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) — ocena sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych — oraz określenie gęstości zmian (tzw. kryteria Choi). Odpowiedź powinna być oceniana niezwykle uważnie, co ma szczególne znaczenie w różnicowaniu między stabilizacją (zahamowaniem progresji) a rzeczywistą progresją, gdyż pacjenci ze stabilizacją choroby ocenianą według klasycznych kryteriów RECIST odnoszą znaczną korzyść z leczenia (efekt zbliżony do obserwowanego u chorych z częściową odpowiedzią na terapię). Ostrożność wynika z faktu, że w początkowym okresie leczenia zmniejszenie gęstości zmian nowotworowych (np. mnogich przerzutów w wątrobie) może powodować fałszywy obraz „ujawniania się” nowych zmian lub pozornego zwiększenia wielkości już występujących, co nie odpowiada progresji choroby, jest zaś wyrazem odpowiedzi na leczenie. Najszybszą ocenę odpowiedzi na terapię można uzyskać za pomocą badań PET-KT. W trakcie leczenia imatynibem u części pacjentów stwierdza się progresję choroby związanej z opornością na lek (tab. 14). Niewielka część chorych (ok. 10–15%) spośród prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia (GIST CD117+) wykazuje pierwotną i wczesną oporność w okresie początkowych 6 miesięcy leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie, wraz z wydłużającym się czasem trwania terapii, może się pojawić wtórna (nabyta) oporność na imatynib. Szacuje się, że w czasie 2–3 lat leczenia imatynibem około 40–50% pacjentów wykazuje cechy progresji choroby. W badaniach obrazowych może występować ograniczona postać progresji (np. progresja 1–2 zmian przy utrzymującej się regresji pozostałych przerzutów lub pojawienie się rosnącego guzka w obrębie martwiczko zmienionego przerzutu — tzw. objaw guzka w obrębie guza). Przeważnie obserwuje się jednak obrazy progresji wieloogniskowej. Stwierdzono, że oporności pierwotnej i wtórnej, która pojawia się w czasie leczenia imatynibem, towarzyszą prawdopodobnie różne mechanizmy. Najczęściej wtórna oporność jest wynikiem nabycia przez nowotwór dodatkowej bądź dodatkowych mutacji w genach *KIT* lub

PDGFRA, które doprowadzają do zmiany konformacji receptora i braku możliwości wiązania się z imatynibem.

Uwzględniając pierwotną charakterystykę molekularną GIST, najlepsze odpowiedzi na imatynib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11 *KIT* (kodującym wewnątrzkomórkową okolicę przybliżoną przez błonowego receptora *KIT*), znacznie zaś gorsze wyniki dotyczą mutacji w eksonie 9. lub braku mutacji w genie *KIT* (niekiedy wiąże się to z występowaniem mutacji w genie *PDGFRA*, zwłaszcza D842V) [1, 1] [109].

W przypadkach progresji po zwiększeniu dawki imatynibu do maksymalnej, czyli 800 mg [II, 2A], należy zastosować inhibitory kinaz tyrozynowych II linii. Zastosowanie innych inhibitorów, działających na inne punkty uchwytu w szlaku metabolicznym niż mutacja związana z eksonem 11 *KIT*, może pomóc przezwyciężyć oporność na leczenie imatynibem.

Sunitynib

Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem II linii, w przypadku oporności na imatynib lub jego nietolerancji, jest sunitynib, który jest tyrozynowym inhibitorem wielokinazowym o działaniu na kinazy tyrozynowe receptora *KIT*, *PDGFR*, naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*VEGFR*, *vascular-endothelial growth factor receptor*) i *FLT3*. Dostępne dane wskazują na możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi u około 40% chorych na GIST opornych na imatynib, zwłaszcza w przypadku obecności pierwotnej mutacji w eksonie 9. *KIT* lub nieobecności mutacji w genie *KIT* (np. GIST u dzieci). Mediana czasu do progresji chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6–8 miesięcy [I, 1] [110, 111]. W przypadku leczenia sunitynibem terapię należy rozpoczynać od dobowej dawki 50 mg w 6-tygodniowym schemacie (4 tygodnie aktywnego leczenia i 2 tygodnie przerwy). W przypadku wystąpienia toksyczności możliwe jest zmniejszenie dobowej dawki sunitynibu do 37,5 lub 25 mg, a także wydłużenie przerwy w schemacie leczenia. Coraz powszechniej akceptowany jest alternatywny schemat dawkowania ciągłego (37,5 mg codziennie bez przerw) [112, 113].

Regorafenib

W prospektywnym badaniu klinicznym z losowym doborem chorych i kontrolowanym placebo wykazano wydłużenie PFS przy leczeniu regorafenibem u chorych na GIST opornych na imatynib i sunitynib i obecnie lek ten stanowi zarejestrowaną, ale nierefundowaną w Polsce opcję w ramach III linii postępowania [I, 1] [114].

Sorafenib

W Polsce obecnie możliwe jest leczenie chorych po progresji na imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach

programu lekowego na podstawie pozytywnych wyników badania II fazy oraz badań kohortowych [II, 2A] [115].

Awaprytynib

Awaprytynib — wysoce specyficzny inhibitor kinaz PDGFRA i KIT jest zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na zaawansowany (nieresekcyjny lub przerzutowy) GIST z obecnością mutacji *PDGFRA D842V* na podstawie wyników badania klinicznego fazy I NAVIGATOR, gdzie w tej grupie pacjentów stwierdzono odsetek odpowiedzi 91%, a mediana PFS wyniosła 34 miesiące, oszacowany odsetek 3-letnich OS wyniósł 71% [II, 2A] [116].

Ripretynib

W prospektywnym badaniu klinicznym III fazy INVICTUS pan-inhibitor KIT ripretynib w grupie chorych na zaawansowany GIST po progresji na standardowym leczeniu (imatynib, sunitynib i regorafenib) wykazał istotną korzyść kliniczną z poprawą mediany PFS 6,3 miesiąca i OS 15,1 miesiąca w porównaniu z placebo, odpowiednio, PFS — 1 miesiąc i OS 6,6 miesiąca ($p < 0,0001$) — lek ten jest obecnie zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej w czwartej linii terapii, nierefundowany w Polsce [I, 2A] [117].

Inne terapie

W przypadku dalszej progresji zaleca się możliwość włączenia chorego do badań klinicznych z nowymi

lekami (np. crenolanib), które w badaniach I fazy wykazały obiecującą aktywność również w przypadku występowania mutacji *PDGFRA D842V*.

W przypadku zmian objawowych lub rzadkiej ograniczonej progresji choroby można rozważyć zastosowanie postępowania zabiegowego (termoablacja zmian falami radiowymi, resekcja chirurgiczna, chemioembolizacja gałęzi tętnicy wątrobowej). W rzadkiej sytuacji przerzutów w kościach należy rozważyć zastosowanie paliatywnej RTH. W wybranych przypadkach można również rozważyć powrót do kontynuacji leczenia imatynibem w dobowej dawce 400 mg, co może znacząco spowolnić postęp choroby (część zmian pozostaje wrażliwa na leczenie imatynibem).

Niewielki odsetek całkowitych remisji obserwowanych w badaniach obrazowych w czasie leczenia imatynibem, a jednocześnie rosnący z czasem odsetek chorych z progresją wskutek występowania wtórnych mutacji i klinicznie późnych oporności skłaniają do indywidualizowanego zastosowania metod postępowania chirurgicznego w celu poprawy wyników leczenia imatynibem. Leczenie chirurgiczne w trakcie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych należy planować u chorych z początkowo wyraźną częściową odpowiedzią i następnie stabilizacją zmian w 2 kolejnych badaniach KT (tzn. przez 4–6 miesięcy) oraz pod warunkiem możliwości resekcji zmian [III, 2A] [118]. Jednocześnie konieczna jest kontynuacja leczenia imatynibem i/lub sunitynibem po wycięciu (w tym — doszczętnym) zmian

Tabela 15. Rekomendowane badania kontrolne u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)

Rodzaj przebytego leczenia	Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
Po leczeniu radykalnym GIST o niskim i bardzo niskim ryzyku nawrotu choroby (stopień I)	Nie ma bezwzględnych wskazań do regularnej kontroli, można rozważyć badanie ultrasonografii lub KT jamy brzusznej i miednicy raz w roku. Chory musi być poinformowany o istniejącym niewielkim ryzyku nawrotu choroby po długim czasie od leczenia.	Raz na rok
Po leczeniu radykalnym GIST o pośrednim ryzyku nawrotu (stopień II)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, standardowo KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem; inne badania indywidualizowane i zależne np. od lokalizacji pierwotnego guza (np. MR miednicy dla GIST odbytnicy, KT klatki piersiowej w GIST przełyku)	Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, co 6–12 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i raz w roku po upływie 5 lat
Po leczeniu radykalnym GIST o wysokim ryzyku nawrotu (stopień III)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, standardowo KT jamy brzusznej i miednicy z kontrastem; inne badania indywidualizowane i zależne np. od lokalizacji pierwotnego guza (np. MR miednicy dla GIST odbytnicy, KT klatki piersiowej w GIST przełyku)	Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i raz w roku po upływie 5 lat (w przypadku leczenia uzupełniającego imatynibem schemat taki obowiązuje od zakończenia terapii adjuwantowej)
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych — z reguły KT lub MR jamy brzusznej i miednicy	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego, podczas leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych badania kontrolne zalecane są 2–3 miesiące

KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans

resztkowych. Nie należy stosować leczenia chirurgicznego w przypadkach wieloogniskowej progresji GIST podczas stosowania imatinibu lub sunitynibu.

W tabeli 15 przedstawiono rekomendowane badania kontrolne u chorych na GIST.

Konflikt interesów

P.R.: otrzymywał honoraria za wykłady i uczestnictwo w Advisory Boards od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, Amgen, Philogen, Astra Zeneca, Blueprint Medicines, co nie miało wpływu na treść wytycznych.

H.K.-P.: otrzymywała honoraria za wykłady od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, co nie miało wpływu na treść wytycznych.

Pozostali autorzy deklarują brak konfliktu interesów w odniesieniu do wytycznych.

Piśmiennictwo

- Walewski J, Dziurda D, Bidziński M, et al. Consensus on methods of development of clinical practice guidelines in oncology under the auspices of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2022; 72(1): 44–50, doi: [10.5603/njo.2022.0005](https://doi.org/10.5603/njo.2022.0005).
- Blay JY, Soibinet P, Penel N, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol*. 2017; 28(11): 2852–2859, doi: [10.1093/annonc/mdx484](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx484), indexed in Pubmed: [29117335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117335/).
- Andritsch E, Beishon M, Bielack S, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 110: 94–105, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.12.002), indexed in Pubmed: [28109409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109409/).
- Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(11): 1348–1365, doi: [10.1016/j.annonc.2021.07.006](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006), indexed in Pubmed: [34303806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303806/).
- Rutkowski P (ed.). Mięsaki tkanek miękkich. Via Medica, Gdańsk 2015.
- Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce 2018. Cancer in Poland in 2018. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2020.
- Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/>.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PC. Classification of tumours of soft tissue and bone. IARC, Lyon 2013.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Tissue and Bone Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 3. World Health Organization, Lyon 2020.
- Dei Tos AP, Agaimy A, Bovee J, et al (2021). Soft Tissue Sarcoma Histopathology Reporting Guide Resection Specimens. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/soft-tissue-bone>.
- Rutkowski P, Prochorec-Sobieszek M, Wągradzki M, et al. Diagnostyka z wykorzystaniem sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w mięsakach — rekomendacje. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2020; 6(1): 1–8.
- Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej. Wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologii: 406–419.
- NCCN Clinical Practice in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. V.1.2021.
- Lasota J. MOLECULAR GENETICS OF SOFT TISSUE TUMORS. *Modern Soft Tissue Pathology*. 2010: 127–180, doi: [10.1017/cbo9780511781049.006](https://doi.org/10.1017/cbo9780511781049.006).
- Soft tissue sarcoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, New York 2010: 291–296.
- Folpe AL, Nielsen GP. Bone and soft tissue pathology. II ed. Elsevier 2022.
- Amin MB, Edge S, Greene FA. *Cancer Staging Manual*, 8th edition. Springer International Publishing, Cham 2017.
- Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2016; 17(5): 671–680, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00010-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00010-3), indexed in Pubmed: [27068860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068860/).
- Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol*. 2013; 31(13): 1649–1655, doi: [10.1200/JCO.2012.44.3747](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.3747), indexed in Pubmed: [23530096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23530096/).
- Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(6): 1507–1514, doi: [10.1245/s10434-010-1057-5](https://doi.org/10.1245/s10434-010-1057-5), indexed in Pubmed: [20393803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393803/).
- Gronchi A, Miceli R, Colombo C, et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2012; 23(4): 1067–1073, doi: [10.1093/annonc/mdr323](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr323), indexed in Pubmed: [21765179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21765179/).
- Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(9): 2981–2991, doi: [10.1245/s10434-012-2342-2](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2342-2), indexed in Pubmed: [22476756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22476756/).
- Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(1): 256–263, doi: [10.1245/s10434-014-3965-2](https://doi.org/10.1245/s10434-014-3965-2), indexed in Pubmed: [25316486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316486/).
- Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg*. 2016; 263(5): 1002–1009, doi: [10.1097/SLA.0000000000001447](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001447), indexed in Pubmed: [26727100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727100/).
- Alekhtiar K. Soft-Tissue Sarcoma. *Clinical Radiation Oncology*. 2016: 1345–1372.e4, doi: [10.1016/b978-0-323-24098-7.00065-4](https://doi.org/10.1016/b978-0-323-24098-7.00065-4).
- Rossi CR, Vecchiato A, Mastrangelo G, et al. Adherence to treatment guidelines for primary sarcomas affects patient survival: a side study of the European CONnective Tissue Cancer NETwork (CONTICANET). *Ann Oncol*. 2013; 24(6): 1685–1691, doi: [10.1093/annonc/mdt031](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt031), indexed in Pubmed: [23446092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446092/).
- Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1982; 196(3): 305–315, doi: [10.1097/00000658-198209000-00009](https://doi.org/10.1097/00000658-198209000-00009), indexed in Pubmed: [7114936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7114936/).
- Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*. 1998; 16(1): 197–203, doi: [10.1200/JCO.1998.16.1.197](https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.197), indexed in Pubmed: [9440743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9440743/).
- Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996; 14(3): 859–868, doi: [10.1200/JCO.1996.14.3.859](https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.859), indexed in Pubmed: [8622034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8622034/).
- O'Sullivan B, Davis A, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9325): 2235–2241, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)09292-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09292-9), indexed in Pubmed: [12103287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12103287/).
- Salerno KE, Alekhtiar KM, Baldini EH, et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2021; 11(5): 339–351, doi: [10.1016/j.prro.2021.04.005](https://doi.org/10.1016/j.prro.2021.04.005), indexed in Pubmed: [34326023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326023/).
- O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2013; 119(10): 1878–1884, doi: [10.1002/cncr.27951](https://doi.org/10.1002/cncr.27951), indexed in Pubmed: [23423841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23423841/).

33. <https://www.nrgoncology.org/Portals/0/Scientific%20Program/CIRO/Atlases/RTGSarcoma.pdf>.
34. Spalek MJ, Kosela-Paterczyk H, Borkowska A, et al. Combined Preoperative Hypofractionated Radiotherapy With Doxorubicin-Ifosfamide Chemotherapy in Marginally Resectable Soft Tissue Sarcomas: Results of a Phase 2 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 110(4): 1053–1063, doi: [10.1016/j.ijrobp.2021.02.019](#), indexed in Pubmed: [33600887](#).
35. Spalek MJ, Rutkowski P. Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak: Hypofractionated Radiotherapy in Soft Tissue Sarcomas as a Valuable Option in the Environment of Limited Medical Resources and Demands for Increased Protection of Patients. *Front Oncol*. 2020; 10: 993, doi: [10.3389/fonc.2020.00993](#), indexed in Pubmed: [32582558](#).
36. Kalbasi A, Kamrava M, Chu FI, et al. A Phase II Trial of 5-Day Neoadjuvant Radiotherapy for Patients with High-Risk Primary Soft Tissue Sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(8): 1829–1836, doi: [10.1158/10780432.CCR-19-3524](#), indexed in Pubmed: [32054730](#).
37. Kosela-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, et al. Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(12): 1641–1647, doi: [10.1016/j.ejso.2014.05.016](#), indexed in Pubmed: [25282099](#).
38. Spalek MJ, Borkowska AM, Telejko M, et al. The Feasibility Study of Hypofractionated Radiotherapy with Regional Hyperthermia in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(6), doi: [10.3390/cancers13061332](#), indexed in Pubmed: [33809547](#).
39. Kosela-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, et al. Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(12): 1641–1647, doi: [10.1016/j.ejso.2014.05.016](#), indexed in Pubmed: [25282099](#).
40. Kosela-Paterczyk H, Spalek M, Borkowska A, et al. Hypofractionated Radiotherapy in Locally Advanced Myxoid Liposarcomas of Extremities or Trunk Wall: Results of a Single-Arm Prospective Clinical Trial. *J Clin Med*. 2020; 9(8), doi: [10.3390/jcm9082471](#), indexed in Pubmed: [32752185](#).
41. Lansu J, Bovée JV, Braam P, et al. Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(1): e205865, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.5865](#), indexed in Pubmed: [33180100](#).
42. Lansu J, Bovée JV, Braam P, et al. Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(1): e205865, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.5865](#), indexed in Pubmed: [33180100](#).
43. Kosela-Paterczyk H, Spalek M, Borkowska A, et al. Hypofractionated Radiotherapy in Locally Advanced Myxoid Liposarcomas of Extremities or Trunk Wall: Results of a Single-Arm Prospective Clinical Trial. *J Clin Med*. 2020; 9(8), doi: [10.3390/jcm9082471](#), indexed in Pubmed: [32752185](#).
44. Bonvalot S, Rutkowski P, Thariat J, et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2–3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(8): 1148–1159, doi: [10.1016/s1470-2045\(19\)30326-2](#).
45. Spalek MJ, Borkowska AM, Telejko M, et al. The Feasibility Study of Hypofractionated Radiotherapy with Regional Hyperthermia in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(6), doi: [10.3390/cancers13061332](#), indexed in Pubmed: [33809547](#).
46. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10): 1366–1377, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30446-0](#), indexed in Pubmed: [32941794](#).
47. Sobiborowicz A, Spalek MJ, Czarnańska AM, et al. Definitive Radiotherapy in the Management of Non-Resectable or Residual Retroperitoneal Sarcomas: Institutional Cohort Analysis and Systematic Review. *Cancer Control*. 2021; 28: 1073274820983028, doi: [10.1177/1073274820983028](#), indexed in Pubmed: [33567904](#).
48. Kelly KJ, Yoon SS, Kuk D, et al. Comparison of Perioperative Radiation Therapy and Surgery Versus Surgery Alone in 204 Patients With Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Retrospective 2-Institution Study. *Ann Surg*. 2015; 262(1): 156–162, doi: [10.1097/SLA.0000000000001063](#), indexed in Pubmed: [26061213](#).
49. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008; 113(3): 573–581, doi: [10.1002/cncr.23592](#), indexed in Pubmed: [18521899](#).
50. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(8): 850–856, doi: [10.1200/JCO.2011.37.7218](#), indexed in Pubmed: [22312103](#).
51. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, et al. EORTC – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2019; 109: 51–60, doi: [10.1016/j.ejca.2018.12.009](#), indexed in Pubmed: [30690293](#).
52. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 812–822, doi: [10.1016/s1470-2045\(17\)30334-0](#).
53. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2020; 38(19): 2178–2186, doi: [10.1200/JCO.19.03289](#), indexed in Pubmed: [32421444](#).
54. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, et al. EORTC – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2019; 109: 51–60, doi: [10.1016/j.ejca.2018.12.009](#), indexed in Pubmed: [30690293](#).
55. Issels R, Lindner L, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(6): 561–570, doi: [10.1016/s1470-2045\(10\)70071-1](#).
56. Trubulsi NH, Pataktalvi L, Nassif MO, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity soft tissue sarcomas: systematic review of clinical efficacy and quality assessment of reported trials. *J Surg Oncol*. 2012; 106(8): 921–928, doi: [10.1002/jso.23200](#), indexed in Pubmed: [22806575](#).
57. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol*. 1993; 11(7): 1276–1285, doi: [10.1200/JCO.1993.11.7.1276](#), indexed in Pubmed: [8315425](#).
58. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(4): 415–423, doi: [10.1016/s14702045\(14\)70063-4](#).
59. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol*. 2007; 25(19): 2755–2763, doi: [10.1200/JCO.2006.10.4117](#), indexed in Pubmed: [17602081](#).
60. Demetri G, Mehren Mv, Jones R, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(8): 786–793, doi: [10.1200/jco.2015.62.4734](#).
61. Graaf Wv, Blay JY, Chawla S, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 379(9829): 1879–1886, doi: [10.1016/s01406736\(12\)60651-5](#).
62. D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer*. 2020; 126(11): 2637–2647, doi: [10.1002/cncr.32795](#), indexed in Pubmed: [32129883](#).
63. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(4): 415–423, doi: [10.1016/s14702045\(14\)70063-4](#).
64. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue/Bone Sarcoma Group, Southwest Oncology Group. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010; 28(10): 1772–1779, doi: [10.1200/JCO.2009.25.7899](#), indexed in Pubmed: [20194851](#).
65. Schöffski P, Sufliarsky J, Gelderblom H, et al. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Or-

- ganisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(6): 431–441, doi: [10.1016/S2213-2600\(18\)30116-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30116-4).
66. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018; 378(8): 731–739, doi: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448), indexed in Pubmed: [29466156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29466156/).
 67. Drilon A, Chiu CH, Fan Y, et al. trial investigators, trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 271–282, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6), indexed in Pubmed: [31838007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838007/).
 68. Coyne GO, Sharon E, Moore N, et al. Phase II study of atezolizumab in patients with alveolar soft part sarcoma. Presented at: 2018 CTOS Annual Meeting, Paper 021. Rome, 14–17 November 2018.
 69. Stacchiotti S, Provenzano S, Dagrada G, et al. Sirolimus in Advanced Epithelioid Hemangioendothelioma: A Retrospective Case-Series Analysis from the Italian Rare Cancer Network Database. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(9): 2735–2744, doi: [10.1245/s10434-016-5331-z](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5331-z), indexed in Pubmed: [27334221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27334221/).
 70. Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB, et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer.* 2014; 50(6): 1137–1147, doi: [10.1016/j.ejca.2014.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.012), indexed in Pubmed: [24512981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512981/).
 71. Cesne AL, Blay JY, Cupissol D, et al. Results of a prospective randomised phase III T-SAR trial comparing trabectedin vs best supportive care (BSC) in patients with pretreated advanced soft tissue sarcoma (ASTS). *Annals of Oncology.* 2016; 27: vi483, doi: [10.1093/annonc/mdw388.02](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw388.02).
 72. Cesne A, Blay JY, Domont J, et al. Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3): 312–319, doi: [10.1016/S14702045\(15\)70031-8](https://doi.org/10.1016/S14702045(15)70031-8).
 73. Schöffski P, Chawla S, Maki R, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10028): 1629–1637, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01283-0).
 74. Tap W, Jones R, Tine BV, et al. Olaparumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 388(10043): 488–497, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30587-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30587-6).
 75. Gounder M, Stacchiotti S, Schöffski P, et al. Phase 2 multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat in adults with INI1 negative epithelioid sarcoma (NCT02601950). *J Clin Oncol.* 2017; 35(15_suppl): 11058–11058, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.11058](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.11058).
 76. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf.
 77. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04498767>.
 78. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): e18–e28, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30718-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30718-1), indexed in Pubmed: [31908301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908301/).
 79. Spalek MJ, Czarnecka AM, Rutkowski P. The Management of Radiation-Induced Sarcomas: A Cohort Analysis from a Sarcoma Tertiary Center. *J Clin Med.* 2021; 10(4), doi: [10.3390/jcm10040694](https://doi.org/10.3390/jcm10040694), indexed in Pubmed: [33578934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578934/).
 80. Bjerkehagen B, Smeland S, Walberg L, et al. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol.* 2008; 47(8): 1475–1482, doi: [10.1080/02841860802047387](https://doi.org/10.1080/02841860802047387), indexed in Pubmed: [18607853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18607853/).
 81. Callesen LB, Safwat A, Rose HK, et al. Radiation-Induced Sarcoma: A Retrospective Population-Based Study Over 34 Years in a Single Institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021; 33(5): e232–e238, doi: [10.1016/j.clon.2020.12.009](https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.12.009), indexed in Pubmed: [33386215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33386215/).
 82. Bjerkehagen B, Småstuen MC, Hall KS, et al. Why do patients with radiation-induced sarcomas have a poor sarcoma-related survival? *Br J Cancer.* 2012; 106(2): 297–306, doi: [10.1038/bjc.2011.559](https://doi.org/10.1038/bjc.2011.559), indexed in Pubmed: [22173669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173669/).
 83. Roeder F, Morillo V, Saleh-Ebrahimi L, et al. Intraoperative radiation therapy (IORT) for soft tissue sarcoma ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations. *Radiother Oncol.* 2020; 150: 293–302, doi: [10.1016/j.radonc.2020.07.019](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.07.019), indexed in Pubmed: [32679306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679306/).
 84. Voutsadakis IA, Zaman K, Leyvraz S. Breast sarcomas: current and future perspectives. *Breast.* 2011; 20(3): 199–204, doi: [10.1016/j.breast.2011.02.016](https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.02.016), indexed in Pubmed: [21398126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398126/).
 85. Bousquet G, Confavreux C, Magné N, et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol.* 2007; 85(3): 355–361, doi: [10.1016/j.radonc.2007.10.015](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.10.015), indexed in Pubmed: [18023492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18023492/).
 86. Rutkowski P, Śpiwakiewicz B, Kosela H, et al. Sarcoma of the uterus: diagnostic and therapeutic recommendations. *Current Gynecologic Oncology.* 2013; 11(1): 24–32, doi: [10.15557/cgo.2013.0002](https://doi.org/10.15557/cgo.2013.0002).
 87. McMeekin DS. Sarcoma of the uterus. In: DiSaia P, Creasman W. ed. *Clinical gynecologic oncology.* Eight edition. Elsevier 2013: 175–188.
 88. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer.* 2008; 44(6): 808–818, doi: [10.1016/j.ejca.2008.01.019](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.01.019), indexed in Pubmed: [18378136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378136/).
 89. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer.* 2020; 127: 96–107, doi: [10.1016/j.ejca.2019.11.013](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.013), indexed in Pubmed: [32004793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004793/).
 90. Gronchi A, Colombo C, Le Péchoux C, et al. ISG and FSG. Sporadic desmoid-type fibromatosis: a stepwise approach to a non-metastatising neoplasm—a position paper from the Italian and the French Sarcoma Group. *Ann Oncol.* 2014; 25(3): 578–583, doi: [10.1093/annonc/mdt485](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt485), indexed in Pubmed: [24325833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325833/).
 91. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S, et al. Desmoid Working Group. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. *Eur J Cancer.* 2015; 51(2): 127–136, doi: [10.1016/j.ejca.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.11.005), indexed in Pubmed: [25434922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434922/).
 92. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med.* 2018; 379(25): 2417–2428, doi: [10.1056/NEJMoa1805052](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805052), indexed in Pubmed: [30575484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575484/).
 93. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, et al. Pazopanib or methotrexate–vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9): 1263–1272, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30276-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30276-1).
 94. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, et al. Pazopanib or methotrexate–vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9): 1263–1272, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30276-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30276-1).
 95. Kasper B, Gruenewald V, Reichardt P, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer.* 2017; 76: 60–67, doi: [10.1016/j.ejca.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.001), indexed in Pubmed: [28282612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28282612/).
 96. Rutkowski P, Lugońska I. Follow-up in soft tissue sarcomas. *Memo.* 2014; 7(2): 92–96, doi: [10.1007/s12254-014-0146-8](https://doi.org/10.1007/s12254-014-0146-8), indexed in Pubmed: [25089160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089160/).
 97. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438(1): 1–12, doi: [10.1007/s004280000338](https://doi.org/10.1007/s004280000338), indexed in Pubmed: [11213830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213830/).
 98. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33(1): 20–33, doi: [10.1016/j.annonc.2021.09.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005), indexed in Pubmed: [34560242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34560242/).
 99. Rutkowski P, Szumera-Ciećkiewicz A. Gastrointestinal stromal tumours (GIST) — 2018. *Oncol Clin Pract.* 2019; 14(6): 399–407, doi: [10.5603/ocp.2018.0053](https://doi.org/10.5603/ocp.2018.0053).
 100. Ohtani H, Maeda K, Noda E, et al. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res.* 2013; 33(11): 5031–5041, indexed in Pubmed: [24222147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24222147/).
 101. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(9): 2937–2943, doi: [10.1245/s10434-013-3013-7](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3013-7), indexed in Pubmed: [23760587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760587/).
 102. Rutkowski P, Wozniak A, Dębiec-Rychter M, et al. Clinical utility of the new American Joint Committee on Cancer staging system for gastrointestinal stromal tumors: current overall survival after primary tumor resection. *Cancer.* 2011; 117(21): 4916–4924, doi: [10.1002/cncr.26079](https://doi.org/10.1002/cncr.26079), indexed in Pubmed: [21456019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456019/).

103. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(7): 2018–2027, doi: [10.1245/s10434-007-9377-9](https://doi.org/10.1245/s10434-007-9377-9), indexed in Pubmed: [17473953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17473953/).
104. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012; 13(3): 265–274, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70299-6), indexed in Pubmed: [22153892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153892/).
105. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(3): 244–250, doi: [10.1200/JCO.2015.62.9170](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.9170), indexed in Pubmed: [26527782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527782/).
106. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008; 26(4): 620–625, doi: [10.1200/JCO.2007.13.4403](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4403), indexed in Pubmed: [18235121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235121/).
107. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002; 347(7): 472–480, doi: [10.1056/NEJMoa020461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461), indexed in Pubmed: [12181401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12181401/).
108. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 2010; 28(7): 1247–1253, doi: [10.1200/JCO.2009.24.2099](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2099), indexed in Pubmed: [20124181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124181/).
109. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4342–4349, doi: [10.1200/JCO.2003.04.190](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.190), indexed in Pubmed: [14645423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645423/).
110. Demetri G, Oosterom Av, Garrett C, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9544): 1329–1338, doi: [10.1016/s0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69446-4), indexed in Pubmed: [17046465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046465/).
111. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*. 2015; 121(9): 1405–1413, doi: [10.1002/cncr.29220](https://doi.org/10.1002/cncr.29220), indexed in Pubmed: [25641662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641662/).
112. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*. 2009; 45(11): 1959–1968, doi: [10.1016/j.ejca.2009.02.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.02.011), indexed in Pubmed: [19282169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19282169/).
113. Reichardt P, Kang YK, Rutkowski P, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer*. 2015; 121(9): 1405–1413, doi: [10.1002/cncr.29220](https://doi.org/10.1002/cncr.29220), indexed in Pubmed: [25641662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641662/).
114. Demetri G, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9863): 295–302, doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61857-1), indexed in Pubmed: [23177515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177515/).
115. Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer*. 2013; 49(5): 1027–1031, doi: [10.1016/j.ejca.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.009), indexed in Pubmed: [23140824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140824/).
116. Jones RL, Serrano C, von Mehren M, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer*. 2021; 145: 132–142, doi: [10.1016/j.ejca.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.008), indexed in Pubmed: [33465704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33465704/).
117. Blay JY, Serrano C, Heinrich M, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7): 923–934, doi: [10.1016/s1470-2045\(20\)30168-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30168-6), indexed in Pubmed: [32511981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511981/).
118. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(4): 412–419, doi: [10.1016/j.ejso.2013.12.020](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.12.020), indexed in Pubmed: [24491288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491288/).

Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na mięsaki kości — zalecenia ekspertów

Diagnostics and therapy of patients with bone sarcoma — experts' recommendations

Piotr Rutkowski¹, Tomasz Świtaj¹, Hanna Kosela-Paterczyk¹, Daniel Kotrych², Tomasz Goryń¹, Tomasz Mazurkiewicz³, Jacek Fijuth⁴, Urszula Grzesiakowska¹, Aneta Borkowska¹, Mateusz Spałek¹, Janusz Ryś⁵, Iwona Ługowska¹, Anna Raciborska⁶, Andrzej Pieńkowski¹, Bartłomiej Szostakowski¹, Kamil Dolecki⁷, Michał Wągradzki¹, Urszula Grzesiakowska¹, Tomasz Mandat¹, Ewa Chmielik⁸, Marek Dedecjus¹, Szymon Dragan⁹, Hanna Tchórzewska-Korba¹

¹Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Zakład Radioterapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

⁶Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

⁷Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Mięsaki i Czerniaki SARCOMA

⁸Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

⁹Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Słowa kluczowe: mięsak, kości, diagnostyka, terapia

Key words: sarcoma, bone, diagnosis, therapy

Spis treści

Zakres i cel wytycznych	182
Metodologia	182
Podsumowanie	183
Wstęp	184
Epidemiologia i etiologia	184
Diagnostyka	185
Badanie podmiotowe i przedmiotowe	185
Badania obrazowe	185
Ocena patomorfologiczna	185
Różnicowanie	186
Ocena zaawansowania	187
Leczenie	187
Leczenie chirurgiczne	191
Leczenie skojarzone	192
Leczenie paliatywne	195
Inne pierwotne nowotwory kości	195
Rehabilitacja	195
Obserwacja po leczeniu	196
Piśmiennictwo	198

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce i jest to opisane w tekście. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów

- I Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (RCT, *randomized controlled trial*) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności
- II Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością
- III Prospektywne badania kohortowe
- IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
- V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
- 2. Siła zaleceń
 - 1 Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomysłność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
 - 2A Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomysłność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego
 - 2B Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego
 - 3. Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego

Recenzent: dr hab. n. med. Konrad Ptaszyński

Zakres i cel wytycznych

Niniejsze wytyczne zawierają zalecenia dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia mięsaków kości. Adresowane są do osób odpowiedzialnych za organizację i sprawujących opiekę nad chorymi na pierwotne nowotwory kości na wszystkich poziomach opieki zdrowotnej, w tym lekarzy, pielęgniarek i farmaceutów. Celem wytycznych jest usystematyzowanie oraz ujednolicenie praktyki klinicznej na podstawie dostępnych dowodów naukowych, a tym samym zapewnienie jak najlepszej opieki chorym.

W dokumencie przedstawiono opcje diagnostyczno-terapeutyczne, które pozwalają klinicyście na wybór najodpowiedniejszej dla każdego pacjenta metody postępowania. Wytyczne przedstawiają interwencje, które mogą być preferowane na podstawie profilu skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi technologiami medycznymi, ze wskazaniem technologii finansowanych ze środków publicznych w polskim systemie opieki zdrowotnej. Ponadto, zawierają analizę skuteczności alternatywnych opcji leczenia (w tym nierefundowanych).

Metodologia

W celu odnalezienia istotnych dowodów naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i baz informacji medycznej.

Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej obejmowało zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

w mięsach kości opublikowane w językach polskim, angielskim i niemieckim w latach 2016–2021. Do przeglądu włączono zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*), Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Surgical Oncology*), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *Cancer Council Australia* (CCA), *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).

Przeprowadzono także niesystematyczne wyszukiwanie baz informacji medycznej (PubMed) w celu uzyskania kluczowej literatury. W przeglądzie uwzględniono wszystkie badania kliniczne II i III fazy opublikowane w latach 1990–2021 zawierające hasło mięsak/guz i kość (*sarcoma/tumor and bone*) oraz guz olbrzymiokomórkowy kości, struniak, mięsak kosciopochodny, chrząstniakomięsak, mięsak Ewinga (*giant cell tumor of bone, chordoma, osteosarcoma, chondrosarcoma, Ewing sarcoma*).

Zalecenia zawarte w wytycznych pochodzą z krytycznej oceny dowodów, połączonej z wiedzą kliniczną i konsensusem multidyscyplinarnego panelu specjalistów. Zalecenia sformułowane zostały zgodnie z zasadami formułowania i przyjmowania zaleceń opisanymi w dokumencie Konsensusu w zakresie metodyki opracowywania wytycznych praktyki klinicznej w onkologii pod auspicjami Narodowego Instytutu Onkologii i Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (Jan Walewski, Dominik Dziurda, Mariusz Bidziński,

Barbara Bobek-Bilewicz, Marek Dedecjus, Iwona Hus, Beata Jagielska, Jacek Jassem, Andrzej Kawec-ki, Dariusz Kowalski, Magdalena Krasztel, Maciej Krzakowski, Tomasz Kubiowski, Piotr Potemski, Radosław Mądry, Piotr Rutkowski, Anna Rychert, Janusz Ryś, Krzysztof Składowski, Rafał Tarnawski, Hanna Tchórzewska-Korba, Andrzej Tysarowski, Piotr J. Wysocki, Roman Topór-Mądry. Consensus on methods of development of clinical practice guidelines in oncology under the auspices of Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology and the Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. Nowotwory. Journal of Oncology 2022; 72(1): 44–50).

Panel specjalistów pracował wspólnie nad końcowym dokumentem w formie konsensusu (nie zgłoszono zdań odrębnych) i przez cały czas dokument był dostępny dla wszystkich członków panelu (również dla przedstawiciela organizacji pacjenckiej).

Ostateczną wersję dokumentu poddano recenzji zewnętrznej jednego recenzenta i uwzględniono jego uwagi. Wszyscy paneliści wypełnili deklaracje ujawnienia konfliktu interesów, przedstawiono potencjalne konflikty interesów.

Dokument wytycznych stworzony był w ramach umowy z Ministerstwem Zdrowia w kontekście zadania 19.1 Narodowej Strategii Onkologicznej i będzie wdrażany w ramach regulacji prawnych Narodowej Strategii Onkologicznej i Krajowej Sieci Onkologicznej, dokument poza tym nie był w żaden inny sposób finansowany.

Przegląd wszystkich badań klinicznych II i III fazy dostępnych w PubMed i opublikowanych w latach 1990–2021 i zawierających hasło mięsak i kość (*sarcoma and bone*) oraz guz olbrzymiokomórkowy kości, struniak, mięsak kościopochodny, chrzęstniakomięsak, mięsak Ewinga (*giant cell tumor of bone, chordoma, osteosarcoma, chondrosarcoma, Ewing sarcoma*) oraz aktualnych zaleceń ESMO, ASCO, NCCN i PTOK.

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

Podsumowanie

- Wszyscy chorzy z pierwotnymi, złośliwymi nowotworami kości powinni być leczeni w wyspecjalizowanych zespołach wielodyscyplinarnych, gdyż ponad 70% występujących mięsaków kości wymaga leczenia skojarzonego (zwłaszcza mięsaki kościopochodne i mięsaki drobnokomórkowe) głównie za pomocą chirurgii i chemioterapii. Podstawowym elementem terapii pozostaje zapewnienie miejscowej kontroli mięsaka poprzez właściwe radykalne postępowanie chirurgiczne. Decyzję o zakresie leczenia operacyjnego należy podejmować przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego. W każdym przypadku należy ustalić plan leczenia w ramach konsylium wielodyscyplinarnego (III, 1).
- Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest uzyskanie wiarygodnego rozpoznania histopatologicznego zgodnie z klasyfikacją WHO (IV, 1).
- W przypadku podejrzenia mięsaka kości każdy chory winien mieć wykonane: a. badanie RTG kości — zakres w zależności od lokalizacji nowotworu; b. badanie MR uzupełnione ewentualnie o badanie TK guza zakres w zależności od lokalizacji nowotworu); c. RTG lub TK klatki piersiowej; d. Scyntyografię kości; e. Biopsję otwartą lub gruboigłową/trepanobiosję pod kontrolą USG/TK.
- Wszyscy chorzy na mięsaki kościopochodne i mięsaki Ewinga (niezależnie od lokalizacji) wymagają leczenia skojarzonego z zastosowaniem chemioterapii wielolekowej okołoperacyjnej w ramach ustalonych protokołów terapeutycznych, ponieważ są nowotworami o wysokiej złośliwości histologicznej (wyniki leczenia wyłącznie chirurgicznego są złe — poniżej 20% 5-letnich przeżyć) (I, 1). Wyjątkiem jest przykostny mięsak kościopochodny (*parosteal osteosarcoma*) i mięsak kościopochodny centralny o niskim stopniu złośliwości leczone wyłącznie chirurgicznie (IV, 2A). Postępowanie u chorych z rzadko wstępującymi pierwotnymi pleomorficznymi mięsakami kości o dużej złośliwości jest na ogół podobne jak u chorych z mięsakiem kościopochodnym i wykorzystywane są zarówno chemioterapia jak i chirurgia. Należy pamiętać, że schematy chemioterapii okołoperacyjnej były ocenione przede wszystkim u dzieci i młodych dorosłych z mięsakiem kościopochodnym, dlatego leczenie osób powyżej 40.–50. roku życia może wymagać indywidualizacji postępowania i ostrożności w doborze schematu chemioterapii. Jeżeli jest to możliwe, należy włączać wszystkich tych chorych do prospektywnych badań klinicznych.

- W leczeniu radykalnym chorych na mięsaka kościopochodnego standardowo nie ma zastosowania radioterapia (RTH, *radiotherapy*) choć protonoterapia znajduje zastosowanie w terapii zaawansowanych miejscowo mięsaków w lokalizacji osiowej (IV, 2A). Radioterapia okołoooperacyjna znajduje zastosowanie w leczeniu miejscowo zaawansowanych mięsaków Ewinga (II, 1) oraz stanowi metodę miejscowego leczenia radykalnego w przypadkach nieresekcyjnych (II, 1). Dla struniaków i chrzęstniakomięsaków w lokalizacji osiowej radioterapia (w tym protonoterapia) jest metodą, którą należy rozważyć w ocenie konsylium (III, 2A).
- Chorzy z resekcyjnymi przerzutami są leczeni według podobnych zasad jak chorzy ze zlokalizowanym nowotworem, choć rokowanie jest istotnie gorsze. W planie leczenia w miarę możliwości należy uwzględnić metastazektomię (II, 2A), zaś u chorych, u których nie jest wykonywana metastazektomia rozległe resekcje pierwotnego nowotworu nie są właściwym postępowaniem.
- Chorzy z atypowymi guzami chrzęstnymi mogą być leczeni za pomocą wyłyżeczkowania, zaś w przypadku chrzęstniakomięsaków o wyższym stopniu złośliwości oraz wszystkich zlokalizowanych w obrębie miednicy i szkieletu osiowego należy zastosować szerokie radykalne wycięcie (IV, 2A).
- Chorzy z guzami olbrzymiokomórkowymi kości powinni być leczeni za pomocą szerokiego wycięcia (IV, 2A) lub wyłyżeczkowania (IV, 2B) — leczenie powinno być indywidualizowane.
- W leczeniu chorych z zaawansowanymi miejscowo nieresekcyjnymi oraz przerzutowymi guzami olbrzymiokomórkowymi kości lekiem z wyboru jest denosumab (II, 2A).
- Badania kontrolne po leczeniu zależne są od ryzyka nawrotu i lokalizacji ogniska pierwotnego — z reguły obejmują ocenę miejsca po leczeniu ogniska pierwotnego mięsaka i badania obrazowe klatki piersiowej co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat (V, 2B).

Wstęp

Prawidłowe rozpoznanie i skuteczne leczenie skojarzone pierwotnych nowotworów złośliwych kości (mięsaki kości) zależą od współpracy radiologów i specjalistów medycyny nuklearnej, patologów, chirurgów onkologów i ortopedów, onkologów klinicznych, radioterapeutów oraz rehabilitantów. Wielospecjalistyczne postępowanie powinno być bezwzględnie prowadzone w ośrodkach o odpowiednim doświadczeniu (III, 1) [1–3]. Zaleca się współpracę wieloośrodkową w ramach Polskiej Grupy Mięsakowej. Wprowadzenie leczenia skojarzonego pozwala uzyskać 5-letnie przeżycia u około 60–70% chorych oraz zwiększyć odsetek chorych, u których można zachować kończynę.

Epidemiologia i etiologia

Mięsaki kości u dorosłych stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów pochodzenia mezenchymalnego. Występują rzadko — stanowią poniżej 0,5% nowych przypadków wszystkich nowotworów złośliwych (ok. 350 zachorowań rocznie w Polsce) [4]. W części przypadków szczegółowa histogeneza nie jest znana.

Najczęstszym mięsakiem kości jest kostniakomięsak — w Polsce rozpoznawany rocznie u około 80–100 osób (2–3 na 1 000 000) i częstszy u mężczyzn (1,4 wobec 1) oraz osób młodych (ok. 80% zachorowań w 2. i 3. dekadzie i około 20% zachorowań na przełomie 6. i 7. dekady życia). Drugim pod względem częstości

występowania wśród mięsaków kości u osób dorosłych jest chrzęstniakomięsak, a inne (np. włókniakomięsak lub niezróżnicowany mięsak pleomorficzny) są znacznie rzadsze. Mięsaki drobnokomórkowe (np. mięsak Ewinga lub chrzęstniakomięsak mezenchymalny) zajmują trzecie miejsce pod względem częstości występowania wśród pierwotnych nowotworów złośliwych kości u dorosłych. Natomiast w 1. i 2. dekadzie życia mięsak Ewinga jest 2. — po kostniakomięsaku — pod względem częstości występowania (3 przypadki na 1 000 000 — ok. 40–60 zachorowań rocznie) pierwotnym nowotworem złośliwym kości (u ok. połowy chorych między 10. a 20. r.ż., dzieci poniżej 5. r.ż. rzadko, chłopcy częściej).

Niewielka część mięsaków wrzecionowatokomórkowych występuje na podłożu chorób predysponujących (np. choroba Pageta, zespół Li-Fraumeni lub wrodzony siatkówczak — kostniakomięsak, mnogie wyrośla chrzęstno-kostne — chrzęstniakomięsak) lub może być indukowanych wcześniejszym napromienianiem. Mięsaki drobnokomórkowe kości nie rozwijają się wtórnie wobec innych stanów oraz nie występują w zespołach nowotworów uwarunkowanych rodzinnie lub dziedzicznych [5, 6].

Mięsaki kości u dzieci i młodzieży stanowią 7–8,2% wszystkich nowotworów w tej grupie wiekowej. Rocznie w Polsce stwierdza się około 75 nowych zachorowań. Najczęściej rozpoznawany jest mięsak kościopochodny (*osteosarcoma*) — 56% wszystkich guzów kości u dzieci i młodzieży (ok. 40 nowych zachorowań rocznie), kolejno mięsak Ewinga 34% (ok. 25 nowych zachorowań

rocznie). Pozostałe, dużo rzadziej występujące złośliwe guzy kości u dzieci, to chrzęstniakomięsak (*chondrosarcoma*) i włókniakomięsak (*fibrosarcoma*). W nielicznych przypadkach układ kostny może być również miejscem pierwotnej lokalizacji chłoniaka [7, 8]. Pierwotny chłoniak kości nie jest przedmiotem omówienia w niniejszym opracowaniu.

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Najważniejszy i wczesny objaw stanowi ból, który zwykle jest silniejszy w nocy i stopniowo narasta w kolejnych miesiącach choroby (wyjątek — większość chrzęstniakomięsaków). Na późniejszych etapach choroby może występować guz i zniekształcenie zarysu kończyny — objawy są związane przez część chorych z urazem (w rzeczywistości uraz jedynie zwraca uwagę na chore miejsce, ale nie wywołuje nowotworu). W około 40% mięsaków drobnokomórkowych występuje tak zwana maska zapalna (objawy stanu zapalnego i gorączka), co utrudnia właściwe rozpoznanie. U około 60% chorych w chwili diagnozy występuje naciekanie tkanek miękkich. Mięsakom kości często towarzyszą zaburzenia czynności kończyny (ograniczenie ruchomości najbliższej położonego stawu z odruchowym oszczędzaniem) oraz utrwalone przykurcze stawowe i złamania patologiczne kości w przypadkach miejscowego zaawansowania.

Rozpoznanie wczesnych postaci mięsaków kości (objętość poniżej 100 cm³ i brak przekraczania warstwy korowej kości) jest bardzo trudne i z reguły przypadkowe. W bardziej zaawansowanym miejscowo stadium mięsaków drobnokomórkowych kości mogą występować objawy ogólne (gorączka, niedokrwistość, osłabienie), które — poza zwiększoną aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, *lactate dehydrogenase*) — są negatywnymi czynnikami rokowniczymi.

Kostniakomięsak jest najczęściej umiejscowiony w okolicach przynasad kości długich — głównie okolica dystalnej części kości udowej (okolica stawu kolanowego — ok. 50%), proksymalna część kości piszczelowej lub ramiennej, głowa kości strzałkowej. Kostniakomięsak rozwija się najczęściej na podłożu zdrowej i szybko rosnącej kości (osoby młode), ale może również powstać w miejscu wcześniejszych zmian łagodnych (np. dysplazja włóknista, zawał kostny lub — u osób w starszym wieku — choroba Pageta).

Chrzęstniakomięsaki występują częściej w późniejszym okresie życia i często dotyczą kości różnokształtnych (miednica, obręcz barkowa) lub proksymalnej części kości udowej oraz mogą się rozwijać z istniejących wcześniej zmian (np. *osteochondroma* lub *enchondroma*). Mięsaki Ewinga dotyczą najczęściej trzonu kości długich lub płaskich, kręgosłupa i miednicy.

Badania obrazowe

Pierwszym i podstawowym badaniem jest przeglądowa rentgenografia (RTG) całej kości w dwóch projekcjach wraz z sąsiednim stawem.

W grupie nowotworów drobnokomórkowych obrazy RTG często są nietypowe, zwłaszcza w początkowym okresie choroby i u małych dzieci. Nowotwór najczęściej niszczy zdrową kość przez ubytki osteolityczne lub naciekanie. Niekiedy występują objawy nowotworzenia patologicznej tkanki uwapnionej (kostnej lub chrzęstnej) oraz złośliwe odczyny okostnowe (np. trójkąt Codmana lub spikule). U dzieci i młodzieży w mięsaku Ewinga są widoczne ogniska osteolizy i niekiedy współistnieją zmiany sklerotyczne. Bardzo typowe są odczyny okostnej, które mogą przebiegać równolegle do kości (obraz „łuski cebuli”). Nierzadko współistnieje złamanie kości (ok. 15%). W zależności od rodzaju mięsaka oraz tempa wzrostu guza nacieki może przechodzić na płytkę wzrostową, a także może dochodzić do niszczenia chrząstki stawowej.

W dalszej diagnostyce (ocena miejscowego zaawansowania nowotworu poprzez określenie rozległości zmian w tkankach miękkich i zajęcia warstwy zbitej oraz gąbczastej kości) pomocne jest badanie magnetycznego rezonansu (MR) pozwalające na wizualizację zajęcia szpiku kostnego, stawów i stosunku do struktur otaczających oraz tomografii komputerowej (TK). Scyntygrafia kości umożliwia wykluczenie zmian w innych częściach układu kostnego. W ocenie zaawansowania drobnokomórkowych mięsaków pomocne może być wykonanie badania pozytonowej emisyjnej tomografii (PET, *positron emission tomography*) łącznie z badaniem TK (PET-TK). Konieczne jest zawsze wykonanie badania TK klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów (przerzuty w płucach występują u ok. 20% chorych w chwili rozpoznania mięsaków kości) [9–11].

Ocena patomorfologiczna

Rozpoznanie histologiczne ustala się na podstawie badania tkankowego materiału z biopsji operacyjnej lub oligobiopsji. Istotny jest wybór miejsca pobrania materiału (oparty na ocenie chirurga i patologa dokonanej na podstawie pełnego postępowania diagnostycznego), które powinno zawierać komórki nowotworu niezmięnione martwiczo. Miejsce pobrania materiału powinno być usunięte w trakcie ostatecznego wycięcia przez jedną grupę lekarzy. W mięsakach Ewinga u dorosłych można rozważyć pobranie szpiku kostnego do badania histologicznego, który u około 15% chorych zawiera komórki nowotworowe; u dzieci badanie szpiku wchodzi w skład obowiązkowych badań przed rozpoczęciem leczenia.

Podstawową metodą biopsji w mięsakach kości jest biopsja otwarta, a jedynie część doświadczonych

ośrodków opiera się na badaniu materiału uzyskanego drogą trepanobiopsji lub biopsji gruboigłowej (u dzieci i młodzieży metodą z wyboru jest biopsja otwarta) (III, 1). Cięcie do biopsji nie powinno kolidować z późniejszą operacją i być przyczyną niekorzystnego rozszerzenia pól napromieniania oraz zwiększać ryzyka patologicznego złamania. W wyborze najlepszego miejsca można wykorzystać resztkową aktywność izotopu (^{99}Tc) podanego przy wykonywaniu scyntygrafii i wyznaczyć je śródoperacyjnie przy zastosowaniu ręcznej (jałowej) gamma-kamery.

Cięcia do biopsji otwartej i późniejszego wycięcia radykalnego muszą się pokrywać (blizna po otwartej biopsji — nierozzerwalny fragment preparatu patologicznego). Biopsję należy wykonać z dala od pęczków naczyniowo-nerwowych. Przy wyborze miejsca biopsji trzeba wykorzystać wyniki badań RTG i scyntygrafii kości oraz stosować zasadę najkrótszej drogi między skórą a guzem. Cięcie — wystarczająco długie, by dotrzeć do głęboko położonej zmiany — należy prowadzić równolegle do długiej osi kończyny. Podczas preparowania nie należy przekraczać granic przedziału mięśniowego.

Wycinek z nacieku nowotworowego należy pobierać „na ostro” z obwodu (największa proliferacja i najmniejsza martwica). W nowotworach bez przekraczania warstwy korowej kości długich należy wycinać „okno kostne” w najcieńszym miejscu, aby dodatkowo nie osłabiać kości i nie sprzyjać patologicznemu złamaniu. Podczas pobierania wycinka może dojść do znacznego krwawienia z nowotworu. Należy wykonać staranną hemostazę w obrębie tkanek miękkich oraz kości (np. wosk). Ranę po pobraniu wycinka należy dokładnie warstwowo zamknąć (bez drenażu lub z drenażem — przy czym dren należy wyprowadzić w bezpośrednim sąsiedztwie rany biopsyjnej), aby nie pozostawiać martwych przestrzeni (zszywanie kolejnych warstw mięśni, powięzi, tkanki podskórnej i skóry). Dobrą praktyką jest również wykonanie rozmazu na szkiełku podstawowym z pobranego wycinka w celu wykonania badania cytologicznego lub odcisku tkankowego wałeczka uzyskanego podczas gruboigłowej biopsji w celu przeprowadzenia przez patologa śródoperacyjnej oceny materiału pod względem „diagnostyczności” i zawartości odpowiedniej objętości dla wykonania prawidłowego badania — przy krwawiących zmianach nowotworowych główną masę materiału pobranego przez chirurga może stanowić martwiczna część nowotworu. Materiał z nowotworu kości powinien być przekazany do opracowania patomorfologicznego bez utrwalenia, niezbędne jest zabezpieczenie materiału do badań molekularnych. Należy również rozważyć pobranie materiału do badania mikrobiologicznego w celu wykluczenia zapalenia kości. Właściwe odwapnienie jest kluczowym punktem w rutynowej diagnostyce histopatologicznej mięsaków kości. Antygenowość tkanek może ulegać zmianom pod wpływem środków odwapniających

i tym samym nie jest możliwa odpowiednia interpretacja odczynów immunohistochemicznych służących do określenia histopatologicznego typu nowotworu. Ponadto procedury odwapniania wpływają na jakość DNA i RNA. Obecnie badania molekularne, między innymi hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ* i sekwencjonowanie nowej generacji, mają coraz większy wpływ na ostateczną diagnozę i leczenie. Kwas wersenowy/edetynowy (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*), który jest czynnikiem chelatującym o neutralnym pH, wymaga dłuższego czasu do całkowitego usunięcia soli wapnia, a także początkowego utrwalenia w formalinie, ale jest lepszy w zachowaniu morfologii i właściwości tkanek dla większości metod molekularnych.

Raport z badania patomorfologicznego powinien się opierać na klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (tab. 1) [12, 13], a przy diagnostyce różnicowej nowotworów kości niezbędna jest dostępność badań immunohistochemicznych i cytogenetycznych/molekularnych dla oceny charakterystycznych translokacji (V, 2A).

W każdym przypadku — w celu zaplanowania leczenia — niezbędne jest uzyskanie informacji na temat rozpoznania histologicznego, miejscowego zasięgu oraz stadium zaawansowania nowotworu (ograniczony lub uogólniony).

Standardy raportów patomorfologicznych uwzględniających dane z badań morfologicznych, immunohistochemicznych i molekularnych zostały opracowane przez *College of American Pathologists* (CAP) oraz *Royal College of Pathologists* (RCPATH) [14] (<https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-histopathology-reports-on-primary-bone-tumours.html>; Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of bone. Cancer protocol templates: www.cap.org).

Różnicowanie

Pierwszy etap różnicowania — z wykorzystaniem badań RTG — obejmuje wykluczenie nowotworów łagodnych oraz dysplazji włóknistej i zmian w przebiegu chorób metabolicznych (np. nadczynność przytarczyc).

Różnicowanie torbieli aneuryzmatycznej (tętniakowatej) jest trudne, ponieważ zmiana może być wtórna do szybko rosnącego nowotworu złośliwego kości.

Kolejny etap polega na histologicznym różnicowaniu mięsaka kości na podstawie badania materiału uzyskanego drogą otwartej biopsji. W różnicowaniu mięsaków kości pomocniczą wartość ma umiejscowienie (najczęściej — okolice przynasadowe w mięsakach wrzecionowatokomórkowych i trzony kości w mięsakach drobnokomórkowych). Wykluczenie chłoniaków kości jest istotne, ponieważ nie wymagają chirurgicznego leczenia. Przerzuty innych nowotworów złośliwych do kości występują znacznie częściej niż pierwotne mięsaki,

Tabela 1. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia pierwotnych złośliwych nowotworów, edycja 5 [9]

Mięsaki kościopochodne
Kostniakomięsak (osteosarcoma)
Postać konwencjonalna (klasyczna)
• podtyp chondroblastyczny
• podtyp fibroblastyczny
• podtyp osteoblastyczny twardniejący
Postać teleangiektatyczna
Postać drobnokomórkowa
Postać centralna o niskim stopniu złośliwości Wtórny
Przykostny (parostealny)
Okołokostny (periostealny, okostnowy) Powierzchnowy o wysokim stopniu złośliwości
Nowotwory wywodzące się z chrząstki
Chrzęstniakomięsak (chondrosarcoma) 1., 2. stopień złośliwości histologicznej
Periostealny
Odróżnicowany
Mezenchymalny
Jasnokomórkowy
Nowotwory z tkanki łącznej włóknistej
Włókniamięsak (fibrosarcoma)
Nowotwory układu krwiotwórczego
Szpiczak plazmatycznokomórkowy*
Chłoniak złośliwy NOS*
Guz olbrzymiokomórkowy kości (<i>giant cell tumor of bone</i>)
Złośliwy guz olbrzymiokomórkowy
Nowotwory ze struny grzbietowej
Struniak (<i>chordoma</i>), nisko zróżnicowany struniak, odróżnicowany struniak
Nowotwory naczyńpochodne
Naczyniamięsak (<i>angiosarcoma</i>)
Śródbłoniak nabłonkowy (<i>epithelioid haemangioendothelioma</i>)
Mięsak Ewinga
Inne nowotwory
Niezróżnicowany mięsak wielopostaciowy kości
Szkliviak (<i>adamantinoma</i>)
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (<i>leiomyosarcoma</i>)

*Szpiczak i pierwotny chłoniak kości nie są przedmiotem omówienia w niniejszym rozdziale; NOS — *not otherwise specified*

a w różnicowaniu dodatkowe znaczenie ma wiek chorych (mięsaki występują znacznie częściej u młodszych osób).

U dzieci i młodzieży w różnicowaniu należy uwzględnić wszystkie nowotwory drobnookrągłokomórkowe

wieku dziecięcego (zarodkowy zwojak współczulny, chłoniak, zarodkowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, prymitywny guz neuroektodermalny i drobnokomórkowa postać kostniakomięsaka).

W przypadkach kostniakomięsaków i mięsaków Ewinga materiał po resekcji guza lub amputacji wymaga oceny odsetka powierzchni przekroju tkanki guza objętej martwicą. Rokowanie jest lepsze, jeżeli martwica po leczeniu systemowym przedoperacyjnym stanowi 90% lub więcej utkania nowotworu.

Ocena zaawansowania

Podstawą klasyfikacji zaawansowania klinicznego jest ocena najważniejszych czynników prognostycznych, do których należą: histologiczny stopień złośliwości, nowotworowinaciek przezwarstwę korową kości, wielkość guza pierwotnego oraz stan (przerzuty) w odległych narządach (głównie płucach) i regionalnych węzłach chłonnych. Określenie stopnia zaawansowania mięsaków kości wykorzystuje klasyfikację TNM według *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) z 2017 roku, edycja 8 (tab. 2, 3) oceną złośliwości histologicznej (G1–G3), stanu pierwotnego guza (T1–T3/T4) i regionalnych węzłów chłonnych (N) oraz odległych narządów (M) [15]. Sklasyfikowano w niej odrębnie mięsaki kości zlokalizowane w kościach miednicy i w kręgosłupie.

Leczenie

Wszyscy chorzy na pierwotne nowotwory złośliwe kości powinni być leczeni w zespołach wielospecjalistycznych (III, 1), ponieważ ponad 70% mięsaków kości wymaga postępowania skojarzonego [zwłaszcza mięsaki kościopochodne i drobnokomórkowe (I, 1)] z udziałem — przede wszystkim — leczenia chirurgicznego i chemioterapii (tab. 4) [5, 6, 8, 10, 11, 16, 17]. Podstawowym celem jest uzyskanie miejscowej kontroli mięsaka przez właściwe chirurgiczne leczenie o charakterze radykalnym. Decyzję o zakresie tego typu terapii należy podejmować przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego, a chorzy powinni wyrazić zgodę na planowane wycięcie przed rozpoczęciem wstępnej chemioterapii (CTH, *chemotherapy*). W przypadku złamania patologicznego kości przed leczeniem przeciwwskazane jest wykonywanie zespołów wewnętrznych ze względu na ryzyko miejscowego rozsiewu komórek mięsaka i dyskwalifikacji od operacji oszczędzającej kończynę.

Pod względem strategii leczenia mięsaki kości można podzielić na 4 podstawowe grupy: mięsaki kościopochodne i inne rzadsze wrzecionowatokomórkowe, chrzestniakomięsaki, mięsaki drobnokomórkowe oraz guzy olbrzymiokomórkowe.

Podczas podejmowania decyzji odnośnie do leczenia u chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie

Tabela 2. Raport patomorfologiczny nowotworu kości (zmodyfikowany według College of American Pathologists i Royal College of Pathologists) [10, 11]

Nazwa anatomiczna kości, z której pochodzi materiał do badania i wymiary materiału
Rodzaj otrzymanego materiału do badania (biopsja: gruboigłowa, otwarta, wycinająca; wycięcie: częściowe, szerokie, radykalne, oszczędzające, amputacja kończyny)
Lokalizacja zmiany w obrębie kości: nasada, przynasada, trzon kości, część korowa, część rdzenna, okostna, powierzchnia kości
Naciekanie okolicznych struktur: guz naciekający okoliczne tkanki miękkie i struktury stawu
Zmiana jednoogniskowa lub wieloogniskowa Wymiary guza: 3 wymiary
Typ nowotworu wg klasyfikacji histogenetycznej WHO (nazwa w języku polskim i angielskim) [9]
Stopień zaawansowania patomorfologicznego pTNM (AJCC/UICC) [15]
Martwica i aktywność mitotyczna
Stopień histologicznej złośliwości (grade) G1, G2, G3 (WHO i FNCLCC) [12]
Obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych, żylnych
Marginesy chirurgiczne oceniane w materiale po chirurgicznym usunięciu nowotworu z oceną wymiaru największego marginesu: ujemne (R0), mikroskopowo dodatnie (R1), makroskopowo dodatnie (R2)
Wynik badania immunohistochemicznego
Wynik diagnostycznego badania cytogenetycznego i molekularnego
Wynik badania radiologicznego lub/i obrazowego i korelacja z wynikiem badania histopatologicznego
Rodzaj leczenia poprzedzającego resekcję i zmiany morfologiczne guza określane, jako skutek tego leczenia, w postaci odsetka powierzchni przekroju guza zajętego przez martwicę

AJCC — American Joint Committee on Cancer; FNCLCC — Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; UICC — Union for International Cancer Control; WHO — World Health Organization

kostniakomięsaka) i drobnokomórkowe obowiązują następujące zasady [5, 6, 10, 11, 16]:

- uzyskanie wiarygodnego rozpoznania histologicznego przed rozpoczęciem leczenia (IV, 1);
- stosowanie skojarzonego leczenia w ramach ustalonych protokołów terapeutycznych (I, 1), ponieważ są to nowotwory o wysokiej złośliwości histologicznej (wyniki wyłącznego leczenia chirurgicznego są złe — poniżej 20% 5-letnich przeżyć) poza przykostnym mięsakiem kościopochodnym (dyskusyjne może być stosowanie CTH okołooperacyjnej u chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe w wieku powyżej 50 lat) — w miarę możliwości należy proponować choremu leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych;

- CTH nie jest stosowana w leczeniu chorych na chrzestniakomięsaki — wyjątek stanowią podtypy chrzestniakomięsaka mezenchymalnego, gdzie stosowane są zwykle protokoły znane z leczenia mięsaka Ewinga, oraz chrzestniakomięsaka odróżnicowanego, gdzie można rozważyć leczenie skojarzone z CTH jak w mięsaku kościopochodnym [18];
- podejmowanie decyzji o zakresie wycięcia przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego — na planowaną operację chorzy powinni wyrazić zgodę przed rozpoczęciem CTH przedoperacyjnej, ponieważ skuteczność wstępnego leczenia może powodować nieuzasadnione nadzieje na możliwość uniknięcia amputacji lub w ogóle leczenia chirurgicznego (brak wiedzy, zrozumienia i akceptacji przez chorego podjętych pierwotnie decyzji operacyjnych może prowadzić do konfliktu i rezygnacji z proponowanej operacji, będącej podstawą leczenia i wyleczenia chorego);
- standardowo nieuwzględnianie RTH w radykalnym leczeniu kostniakomięsaka (II, 2A);
- chorzy z resekcyjnymi przerzutami są leczeni według podobnych zasad jak chorzy ze zlokalizowanym nowotworem, choć rokowanie jest istotnie gorsze. W planie leczenia w miarę możliwości należy uwzględnić wycięcie przerzutów;
- stosowanie 3-etapowego postępowania w przypadku najczęstszych złośliwych nowotworów kości u dzieci i młodzieży:
 - etap I — CTH wstępna w celu ograniczenia ogniska pierwotnego nowotworu oraz zniszczenia mikroprzerzutów (4–16 tygodni w zależności od stosowanego schematu CTH oraz odpowiedzi na leczenie — schemat EURAMOS w kostniakomięsaku i Euro Ewing 2012 [19] w mięsaku Ewinga);
 - etap II — leczenie ogniska pierwotnego nowotworu (postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie w zależności od rodzaju nowotworu, lokalizacji ogniska oraz wieku chorego) — obowiązuje zasada usunięcia guza z marginesem niezmienionych tkanek (zabieg radykalny w ocenie histopatologicznej z dążeniem do zachowania kończyny — o ile to możliwe — i uzupełnienia powstałego ubytku przeszczepem kostnym, endoprotezą lub inną formą rekonstrukcji) oraz stosowania napromieniania w warunkach planowanej trójwymiarowo RTH konformalnej (możliwość zastosowania wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań — dawka 40–65 cGy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku chorego),

Tabela 3. Stopnie zaawansowania klinicznego w mięsakach kości według *American Joint Committee on Cancer* 2017 [15]

Guz pierwotny [T], lokalizacja: kończyny, tułów, czaszka (wraz z twarzoczaszką)	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
T1	Guz o wielkości 8 cm lub poniżej w największym wymiarze
T2	Guz o wielkości ponad 8 cm w największym wymiarze
T3	Oddzielne ogniska nowotworowe w obrębie pierwotnej kości (przerzuty „skaczące”)
Guz pierwotny [T], lokalizacja: kręgosłup	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
T1	Guz ograniczony do jednego segmentu kręgosłupa lub dwóch sąsiednich segmentów
T2	Guz obejmujący trzy sąsiednie segmenty kręgosłupa
T3	Guz obejmujący cztery i więcej sąsiednich segmentów kręgosłupa bądź co najmniej dwa niesąsiadujące segmenty
T4	Guz szerzący się do kanału kręgowego lub naciekający duże naczynia krwionośne
T4a	Makroskopowe naciekanie dużych naczyń lub zatory nowotworowe w dużych naczyniach
T4b	Szerzenie się do kanału kręgowego
Guz pierwotny [T], lokalizacja: miednica	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
T1	Guz ograniczony do jednego segmentu miednicy bez nacieku pozakostnego
T1a	Guz o największym wymiarze do 8 cm
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 8 cm
T2	Guz obejmujący jeden segment miednicy z naciekiem pozakostnym lub guz obejmujący dwa segmenty bez nacieku pozakostnego
T2a	Guz o największym wymiarze do 8 cm
T2b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 8 cm
T3	Guz zajmujący dwa segmenty miednicy i obecny naciek pozakostny
T3a	Guz o największym wymiarze do 8 cm
T3b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 8 cm
T4	Guz zajmujący trzy segmenty miednicy lub przekraczający staw krzyżowo-biodrowy
T4a	Guz naciekający staw krzyżowo-biodrowy, krzyżowo-biodrowy, szerzący się przyśrodkowo od otworów (brzuszných) kości krzyżowej
T4b	Guz obejmujący naczynia biodrowe zewnętrzne lub obecność makroskopowych zatorów nowotworowych w dużych naczyniach miednicy
Regionalne węzły chłonne [N]	
NX*	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
Przerzuty odległe [M]	
MX	Nie można ocenić obecności przerzutów do narządów odległych
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Przerzuty do płuc
M1b	Przerzuty do kości lub innych narządów odległych

*Z powodu rzadkości przerzutów mięsaków kości do węzłów chłonnych należy unikać stosowania kategorii NX i zastępować ją kategorią N0, chyba że istnieją kliniczne dowody na zajęcie węzłów chłonnych.

Dodatkowe oznaczenia TNM:

- Dodatkowe oznaczenie pT(m)NM; oznaczenie „m” określa obecność kilku ognisk nowo tworów w jednej lokalizacji.
- Dodatkowe oznaczenie rTNM; „r” określa materiał, który został oceniony jako wznowa wcześniej diagnozowanego nowotworu, po okresie remisji.
- Dodatkowe oznaczenie ypTNM; oznaczenie „y” określa materiał, który został oceniany po lub w trakcie leczenia chemioterapeutycznego, radioterapeutycznego lub oboma metodami.

→

Tabela 3 cd. Stopnie zaawansowania klinicznego w mięsach kości według *American Joint Committee on Cancer* 2017 [15]

Stopień złośliwości histologicznej [G]				
GX	Nie można ocenić stopnia złośliwości histologicznej			
G1	Dobrze zróżnicowany nowotwór — niski stopień złośliwości histologicznej			
G2	Pośredniozróżnicowany nowotwór — wysoki stopień złośliwości histologicznej			
G3	Niskozróżnicowany nowotwór — wysoki stopień złośliwości histologicznej			
Grupy prognostyczne według 8. edycji TNM AJCC (uwaga: dotyczy tylko lokalizacji w obrębie kończyn, tułowia i czaszki, brak jest grup prognostycznych dla nowotworów w obrębie kręgosłupa i miednicy)				
Zaawansowanie	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stopień G
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2–T3	N0	M0	G1 GX
IIA	T1	N0	M0	G2, G3
IIB	T2	N0	M0	G2, G3
III	T3	N0	M0	G2, G3
IVA	Każde T	N0	M1a	Każde G
IVB	Każde T	N1	Każde M	Każde G
IVB	Każde T	Każde N	M1b	Każde G

G (grade)— stopień; TNM (tumor, nodus, metastases)— guz, węzeł, przerzuty

Stopień złośliwości histologicznej	Typ histologiczny mięsaka kości
G2 (niski)	Kostniakomięsak okolokostny (periostealny)
	Chrzęstniakomięsak G1
	Chrzęstniakomięsak jasnokomórkowy
	Kostniakomięsak — postać centralna o niskim stopniu złośliwości
G2 (wysoki)	Kostniakomięsak okolokostny (periostealny)
	Chrzęstniakomięsak G2
	Klasyczna postać szkliwiaka (<i>adamantinoma</i>)
	Struniak
G3 (wysoki)	Kostniakomięsak (postać konwencjonalna, teleangiektatyczna, drobnokomórkowa, powierzchowny o wysokim stopniu złośliwości, wtórny)
	Niezróżnicowany mięsak pleomorficzny o wysokim stopniu złośliwości
	Mięsak Ewinga
	Chrzęstniakomięsak G3
	Chrzęstniakomięsak odróżnicowany
	Chrzęstniakomięsak mezenchymalny
	Odróżnicowany struniak
	Złośliwy guz olbrzymiokomórkowy kości
	Mięsaki typu mięsaków tkanek miękkich (np. <i>leiomyosarcoma</i> — mięśniakomięsak gładkokomórkowy kości)

- etap III — CTH pooperacyjna w celu zwiększenia szans uzyskania wyleczenia (4–8 miesięcy w zależności od rodzaju nowotworu); w mięsaku Ewinga u dzieci i młodzieży w przypadku złej odpowiedzi na wstępną CTH lub w przypadku

wyjściowo licznych ognisk przerzutowych choroby można zastosować konsolidację leczenia poprzez wysokodawkowaną CTH z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych pobranych od chorego w trakcie I etapu leczenia;

Tabela 4. Zasady standardowego leczenia w poszczególnych podtypach mięsaków kości

	Indukcyjna chemioterapia	Chirurgia	Radioterapia	Uzupełniająca chemioterapia
Mięsak kościopochodny i rzadsze mięsaki wrzecionowato-komórkowe	Tak	Tak	Nie	Tak
Chrzęstniakomięsak*	Nie	Tak	Nie	Nie
Mięsak Ewinga/PNET (mięsaki drobnokomórkowe)	Tak	Tak	Tak	Tak
Guz olbrzymiokomórkowy	Nie**	Tak	Tak	Nie

*Z wyłączeniem podtypu mezenchymalnego i odróżnicowanego, dla których stosuje się, odpowiednio, schematy jak w mięsach drobnokomórkowych i mięsaku kościopochodnym; **Ewentualnie leczenie ukierunkowane molekularnie denosumabem; PNET (*primitive neuroectodermal tumor*) — prymitywny guz neuroektodermalny

w przypadku progresji nowotworu konieczna jest zmiana schematu i/lub wcześniejsze leczenie ogniska pierwotnego.

Leczenie chirurgiczne

Większa skuteczność diagnostyki, wprowadzenie zasad leczenia skojarzonego i postęp technologiczny spowodowały rozszerzenie wskazań do stosowania leczenia z możliwością zaoszczędzenia kończyn. Chirurgiczne leczenie oszczędzające musi zapewniać radykalne miejscowo wycięcie nowotworu (R0 — mikroskopowo bez nacieku w linii cięcia chirurgicznego) oraz musi powodować uzyskanie efektów czynnościowych lepszych niż po amputacji i protezowaniu zewnętrznym bez pogorszenia jakości życia. Zabiegi oszczędzające należy planować jedynie w przypadku uzyskania stabilizacji lub częściowej odpowiedzi po wstępnej CTH. Możliwości zachowania dobrej sprawności kończyny obejmują: nieobecność bólu, zachowanie czucia głębokiego i powierzchownego oraz funkcjonalność kończyny (kończyna górna — zachowanie przynajmniej chwytnej funkcji ręki, kończyna dolna — zachowanie funkcji podporowej i możliwość chodzenia). Wskazania do chirurgicznego leczenia oszczędzającego u dzieci i młodzieży są ustalane przy uwzględnieniu rodzaju nowotworu (rozpoznanie histologiczne), odpowiedzi na wstępną CTH, anatomicznej lokalizacji zmiany, lokalizacji blizny po biopsji guza, stosunku do otaczających tkanek i struktur (naczynia krwionośne i nerwy) oraz wieku i stylu życia.

Postępowanie chirurgiczne składa się z 3 elementów: wycięcia nowotworu, rekonstrukcji kostnej, pokrycia ubytku tkankami miękkimi.

Nowotwór należy usuwać z obrzeżem całkowicie niezmienionych tkanek po wydzieleniu pęczków naczyniowo-nerwowych. Wraz z guzem należy usunąć bliźnię po biopsji i — o ile to możliwe — wskazane jest usuwanie guza zewnątrzstawowo.

Najczęściej stosowanymi formami rekonstrukcji są:

- wycięcie guza z następowym unieruchomieniem stawu;
- wycięcie guza z wyluszczeniem w stawie i rekonstrukcją za pomocą endoprotezy lub kostnego przeszczepu;

— pozastawowe wycięcie guza z rekonstrukcją kostnym przeszczepem.

Ostatnim, najtrudniejszym, etapem chirurgicznego leczenia jest uzupełnienie powstałego ubytku tkanek miękkich. Wykorzystuje się tu różne techniki rekonstrukcji i mikrochirurgii, umożliwiające przemieszczanie płatów mięśniowych lub skórno-mięśniowych (np. przemieszczenie brzośca mięśnia brzuchatego łydki) co jest szczególnie przydatne przy rozległych zmianach nowotworowych w zakresie bliższej części podudzia (kość piszczelowa). Rodzaj wykonanej rekonstrukcji zależy od: wielkości i lokalizacji guza, wieku i aktywności chorego oraz wiedzy i doświadczenia zespołu operującego. Analiza wyników badań obrazowych oraz uzyskanej odpowiedzi na wstępną CTH umożliwia określenie maksymalnego zasięgu nowotworu oraz ustalenie planowanej rozległości wycięcia z niezbędnym marginesem prawidłowej kości. Jeżeli mimo rozległości wycięcia istnieje możliwość zachowania kończyny lub jej podstawowej funkcji to należy ustalić typ rekonstrukcji z uwzględnieniem lokalizacji guza i wieku chorego (w tym trzeba porównać kalendarzowy wiek z wiekiem kostnym określanym w badaniu RTG nadgarstków). Jeżeli istnieje duże prawdopodobieństwo dalszego wzrostu chorego i z tabel predykcji wzrostu oraz siatki centylowej wysokości ciała wynika, że chory urośnie więcej niż 4 cm, ustala się wskazania do rekonstrukcji z wykorzystaniem endoprotez rosnących, umożliwiających wydłużanie kończyny. Ze względu na konieczność kontynuowania CTH w okresie pooperacyjnym, obniżoną odporność i możliwość wystąpienia powikłań infekcyjnych, preferuje się system nieinwazyjny, elektromagnetyczny, niewymagający kolejnej interwencji operacyjnej. U pozostałych chorych stosowany jest system modułarny (bezcementowy). Implantacja endoprotezy onkologicznej wiąże się z możliwością powikłań w ciągu całego życia chorego prowadzących nawet do konieczności amputacji kończyny. Podstawowe problemy to utrzymanie sprawności mechanicznej endoprotezy i zapobieganie zanikowi kości w sąsiedztwie endoprotezy. W niektórych przypadkach nie ma konieczności zastępowania wyciętego fragmentu kości (np. operacje

Tabela 5. Przeciwwskazania do operacji oszczędzających w mięsakach kości [5, 20]

1. Niezastosowanie chemioterapii indukcyjnej (przedoperacyjnej) w przypadkach mięsaka kościopochodnego/mięsaków drobnokomórkowych
2. Rozległy naciek tkanek miękkich i struktur naczyniowo-nerwowych
3. Złamanie patologiczne kości (przeciwwskazanie względne)
4. Złe umiejscowienie biopsji otwartej
5. Brak możliwości obserwacji po leczeniu
6. Niekiedy w przypadkach powikłań po implantacji protezy wewnętrznej

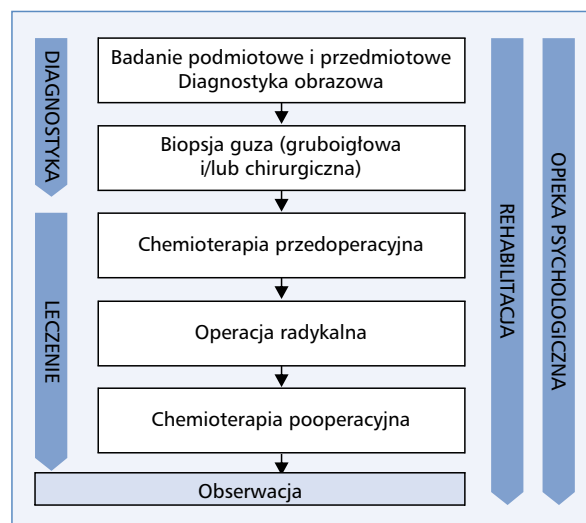
miednicy lub obręczy barkowej). Niekiedy oprócz rekonstrukcji fragmentów kości niezbędne są rekonstrukcje w zakresie struktur mięśniowo-więzadłowych, a czasem również naczyniowych. W przypadku braku możliwości radykalnego wycięcia przy zastosowaniu metod oszczędzających kończynę konieczne jest wykonanie amputacji (tab. 5) na prawidłowym poziomie (powyżej stawu i dogłównie od zajętej nowotworem kości). Leczenie chirurgiczne pozostaje jedyną metodą postępowania w chrzęstniakomięsakach (wyjątek — postaci mezenchymalne i odróżnicowane).

Niektórzy chorzy na mięsaki kości w stadium uogólnienia (głównie — M1a) mają szansę na wyleczenie pod warunkiem właściwego skojarzenia CTH z radykalnym leczeniem chirurgicznym przerzutów pod warunkiem uzyskania właściwej kontroli miejscowej nowotworu.

Leczenie skojarzone

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe (głównie kostniakomięsak i chrzęstniakomięsak) wymagają przede wszystkim leczenia chirurgicznego w celu miejscowego opanowania choroby. W przypadkach mięsaka kościopochodnego (jak i rzadko występujących mięsaków o wysokim stopniu złośliwości, np. niezrożnicowanego mięsaka wielopostaciowego kości oraz włókniakomięsaka), niezależnie od lokalizacji, konieczne jest dołączenie uzupełniającej CTH przed i po operacji (I, 1) [schematy z udziałem dokсорubicyny, cisplatyny, ifosfamid i metotreksatu (I, 1)] w celu poprawy przeżycia wolnego od przerzutów w płucach i przeżyć całkowitych (ryc. 1) [5, 6, 9–11, 16, 20–25], a w leczeniu kolejnych linii stosuje się ifosfamid z etopozydem lub gemcytabiną z docetakselem (II, A) [26, 27]. Mięsaki wrzecionowatokomórkowe zwykle są odporne na napromienianie. Rokowanie chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe różni się w zależności od stopnia złośliwości histologicznej i odpowiedzi na wstępną CTH, ale ogólnie przeżycia 5-letnie wynoszą około 70% lub więcej pod warunkiem

**Rycina 1. Schemat postępowania w kostniakomięsakach**

prawidłowego rozpoznania i leczenia. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest weryfikacja histologiczna. Do najważniejszych czynników prognostycznych w chwili rozpoznania należą: wielkość i lokalizacja guza, stopień złośliwości histologicznej oraz obecność lub brak przerzutów. Wielkość guza koreluje z aktywnością LDH oraz fosfatazy zasadowej, a stwierdzenie wartości stężeń tych enzymów stanowiących wielokrotność normy stanowi czynnik złego rokowania (podobnie jak znaczna wielkość guza) [5, 16, 25]. Najlepiej rokują chorzy z lokalizacją kończynową i umiejscowieniem dystalnym guza. Gorsze rokowanie dotyczy chorych z mięsakami zlokalizowanymi w kręgach oraz w kościach miednicy, gdzie często nie ma możliwości przeprowadzenia radykalnej resekcji i obecnie podejmowane są próby stosowania protonoterapii). Obecność przerzutów w chwili rozpoznania mięsaka stanowi kolejny czynnik złego rokowania. Szansa na uzyskanie całkowitego wyleczenia zależy u tych chorych między innymi od umiejscowienia i liczby zmian, a także od możliwości ich radykalnej resekcji (pojedynczy przerzut — rokowanie lepsze, mnogie i obustronne przerzuty — rokowanie gorsze). Najgorzej rokują chorzy z rozsiewem w kościach (rzadko w chwili rozpoznania) i mózgu (wyjątkowo w początkowym okresie choroby, częściej przy kolejnych nawrotach). Obecnie największe znaczenie rokownicze mają czynniki ustalone po wycięciu guza — nieradykalność resekcji i niski stopień martwicy guza po wstępnej CTH (ponad 90% komórek zmienionych martwiczo — lepsze rokowanie wobec 10% lub więcej „żywych” komórek — złe rokowanie [28]). Szansa 5-letniego przeżycia dla grupy o korzystnym rokowaniu wynosi 75–80% w odróżnieniu od grupy złego rokowania, w której 45–55% chorych przeżywa 5 lat.

Postępowanie u dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego rozpoczynają 3–4 cykle CTH przedoperacyjnej (najczęściej dokсорubicyna i cisplatyna oraz ewentualnie trzeci lek, jakim jest wysokodawkowany metotreksat) stosowane w rytmie 3-tygodniowym. Metotreksat nie znajduje powszechnego zastosowania u dorosłych chorych (zwłaszcza > 40. roku życia) na mięsaka kościopochodnego ze względu na toksyczność i brak ewidentnego wpływu na poprawę przeżycia [29], ale jest standardowo wykorzystywany w protokołach leczniczych u dzieci i młodzieży. Obecnie wiadomo, że eskalacja CTH w pierwszej linii leczenia nie poprawia przeżyć i wskazane jest zachowanie ifosfamid do wykorzystania w drugiej linii leczenia. Obecnie niezastosowanie CTH okołooperacyjnej u chorych na mięsaka kościopochodnego należy uznać za błąd. W przypadku lokalizacji w obrębie twarzoczaszki należy ściśle monitorować odpowiedź na CHT przedoperacyjną dla utrzymania operacyjności nowotworu (IV, B) [30, 31]. W terminie 4.–5. cyklu (3 tygodnie po 3. cyklu CTH) należy przeprowadzić operację, której celem jest radykalne usunięcie ogniska pierwotnego mięsaka. Do niedawna wybór schematu pooperacyjnej CTH opierał się na ocenie odpowiedzi histopatologicznej w preparacie operacyjnym (w przypadku dobrej odpowiedzi kontynuowano leczenie według początkowo stosowanego programu przez okres 2–12 cykli, natomiast w razie stwierdzenia niezadowalającej odpowiedzi patologicznej rozważano zastosowanie innych leków, np. ifosfamid i etopozyd po wcześniejszym stosowaniu dokсорubicyny i cisplatyny). Wyniki badań prowadzonych w ramach EURAMOS-1 wykazały, że dodanie ifosfamid oraz etopozyd do CTH pooperacyjnej u chorych z gorszym rokowaniem (brak odpowiedzi) nie poprawia przeżyć (brak korzyści z intensyfikacji/zmiany schematu leczenia) [32]. Jedynie w przypadku wariantu przykostnego mięsaka kościopochodnego o niskim stopniu złośliwości podstawą leczenia jest radykalne usunięcie zmiany bez CHT okołooperacyjnej. Chemioterapia jest stosowana pooperacyjnie w przypadku stwierdzenia ognisk odróżnicowanych o wysokim stopniu złośliwości.

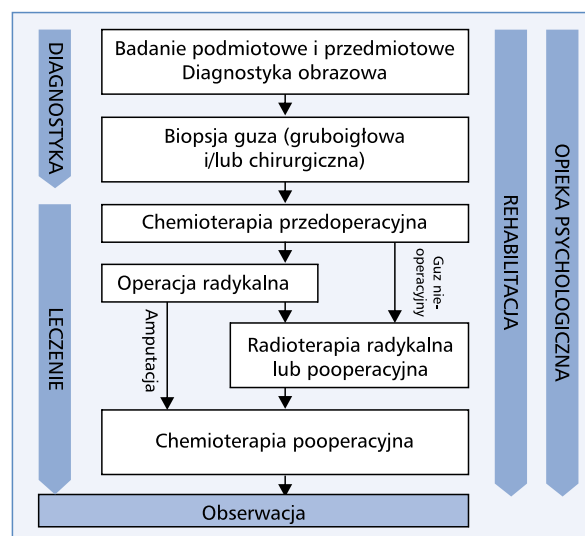
Muramylotripeptyd jest lekiem immunostymulującym zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z wielolekową CTH u chorych w wieku poniżej 30 lat po radykalnej resekcji mięsaka kościopochodnego bez przerzutów w narządach odległych na podstawie jednego badania klinicznego, w którym wykazano poprawę przeżyć całkowitych (względne zmniejszenie ryzyka zgonu o 28%, wydłużenie 6-letnich przeżyć ogółem z 70% do 78%) [33] (II, C), jednak właściwe umiejscowienie leku w schemacie postępowania wymaga dalszych badań, nie jest on refundowany w Polsce.

Mięsaki drobnokomórkowe

Mięsaki drobnokomórkowe (głównie mięsaki Ewinga [34], jak również postać mezenchymalna chrząstniakomięsaka) są nowotworami niskozróżnicowanymi i wrażliwymi na napromienianie (wykorzystywane w leczeniu ogniska pierwotnego) oraz cechują się wysokim odsetkiem odpowiedzi na wielolekową CTH [5, 6]. Chorzy wymagają długotrwałego leczenia skojarzonego (rozpoczynanego od CTH) (I, 1). Rokowanie jest gorsze niż w mięsakach wrzecionowatokomórkowych, a przeżycia 5-letnie u dorosłych wynoszą 30–40%, zaś u dzieci i młodzieży stanowią 56–65%. Chorych należy informować o czasie trwania leczenia (niemal 12 miesięcy), działaniach niepożądanych CTH i RTH (bezpośrednich i odległych) oraz kalectwie czynnościowym w wyniku leczenia operacyjnego (zarówno oszczędzającego kończynę, jak i amputacji).

Biorąc pod uwagę względnie niewielką liczbę chorych na mięsaki drobnokomórkowe oraz znaczne trudności w uzyskaniu długoletnich przeżyć, wskazane jest prowadzenie leczenia w ośrodkach onkologicznych z dużym doświadczeniem. Poza niezbędnym doświadczeniem w leczeniu operacyjnym i systemowym, dodatkowym argumentem jest promieniowrażliwość mięsaków drobnokomórkowych kości (w odróżnieniu od postaci wrzecionowatokomórkowych) i istotna rola odpowiednio przeprowadzonej RTH w leczeniu skojarzonym.

Ze względu na chemiowrażliwość mięsaków drobnokomórkowych leczenie rozpoczyna się od CTH (ryc. 2) niezależnie od stopnia klinicznego zaawansowania (M0 lub M1). Do aktywnych leków zalicza się: cyklofosfamid, ifosfamid, dokсорubicynę, daktynomycynę,



Rycina 2. Schemat postępowania w mięsakach drobnokomórkowych

etopozyd i winkrystynę (I, 1) [5, 6, 10, 11, 16, 35–39]. Dawki i schemat poszczególnych programów wielolekowych zależą od przyjętych lokalnie protokołów postępowania i pojawiającej się w trakcie leczenia toksyczności. Dołączenie ifosfamid i etopozydu do standardowego leczenia (schemat VCD) u chorych bez przerzutów wydłuża czas przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycie całkowite (I, A) [37]. Przedmiotem randomizowanego badania III fazy Euro Ewing 2012 jest porównanie dwóch najpopularniejszych programów leczenia (schemat leczenia indukcyjnego VIDE + leczenie pooperacyjne VAC/VAI ze schematem VCD/IE). Wykazano, że intensywny schemat VCD/IE był skuteczniejszy niż VIDE w odniesieniu do EFS i OS przy porównywalnej toksyczności i obecnie jest preferowanym postępowaniem w I linii zlokalizowanych mięsaków Ewinga (I, B) [40]. Po CTH indukcyjnej (3–6 cykli) powinny być stosowane miejscowe leczenie chirurgiczne i RTH okołoperacyjna (III, 2A) [16, 41–43]. W przypadku gdy przy kwalifikacji wielkość guza przekracza 8 cm, a uzyskanie negatywnych marginesów chirurgicznych jest wątpliwe, zawsze należy rozważyć przedoperacyjną RTH lub RTH i CTH, co daje szansę na przeprowadzenie radykalnej resekcji, a obszar i dawka napromieniania będzie znacznie mniejsza niż w przypadku leczenia pooperacyjnego (III, 2A). W badaniach klinicznych nie udowodniono, aby napromienianie całej kości wiązało się z poprawą kontroli miejscowej, a także nie wykazano istotnej przewagi stosowania dawek powyżej 60 Gy na przeżycie chorych w porównaniu z dawkami standardowymi, można stosować RTH na wyjściową objętość mięsaka z marginesem 2–3 cm, co niejednokrotnie umożliwia zmniejszenie pola napromieniania i powikłań przy zachowanej skuteczności leczenia miejscowego. Konieczne jest podanie dawki całkowitej 40–60 Gy (zależnie od lokalizacji) we frakcjach 1,8–2,0 Gy dziennie. W przypadku braku możliwości radykalnej resekcji miejscowej mięsaka należy zastosować radykalną RTH, która — zamiast okaleczających operacji — jest zalecana zwłaszcza u chorych z obecnością cechy M1 (IV, 2A). W badaniu EURO-EWING99 u chorych z pierwotnie uogólnioną postacią choroby, którzy otrzymali leczenie miejscowe, 3-letni czas przeżycia wolnego od nawrotu był istotnie dłuższy w porównaniu z osobami, które nie otrzymały takiego leczenia [44]. Pewność wyleczenia miejscowego wpływa z kolei na zwiększenie odsetka chorych zakwalifikowanych, w razie potrzeby, do radykalnego leczenia przerzutów. W przypadku nowotworów kości o wielkości poniżej 8 cm i przy dobrej odpowiedzi na wstępną CTH można po radykalnej resekcji odstąpić od uzupełniającej RTH. Nie przeprowadzono badania III fazy z losowym doбором chorych, które porównywałyby radykalną RTH z doszczętną resekcją. Wyniki niektórych badań wskazują na lepszą kontrolę

miejscową bez wpływu na przeżycia odległe po leczeniu operacyjnym z lub bez RTH niż po wyłącznym napromienianiu [42, 45]. Po leczeniu miejscowym kontynuuje się CTH konsolidującą do osiągnięcia maksymalnej dawki leków (w praktyce przynajmniej 6 miesięcy, łącznie 48–52 tygodni).

Wdrożenie koncepcji leczenia skojarzonego z wstępną CTH i odroczonym leczeniem miejscowym (ryc. 2) znacznie poprawiło odległe wyniki leczenia mięsaków drobnokomórkowych kości u dorosłych. Przeżycia 5-letnie wzrosły z 5–10% do około 40%. Pierwotna obecność przerzutów w odległych narządach zmniejsza odsetek wyleczonych do 30%. Rokowanie dorosłych chorych na mięsaki drobnokomórkowe jest gorsze niż u dzieci z powodu częstego występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, którymi są: obecność przerzutów do odległych narządów, najdłuższy wymiar guza powyżej 8 cm lub objętość guza powyżej 100 cm³, wiek powyżej 17 lat i podwyższona aktywność LDH. Gorsze rokowanie dotyczy umiejscowienia w obrębie miednicy i kręgosłupa (lokalizacja osiowa). Wyjątkowo źle rokują chorzy z nawrotem choroby.

U dzieci i młodzieży z mięsakiem Ewinga leczenie obejmuje stosowanie CTH według schematu EWING2012 a w leczeniu ogniska pierwotnego postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie. W leczeniu ogniska pierwotnego w pierwszej kolejności zaleca się postępowanie chirurgiczne. Radioterapia jest zarezerwowana dla przypadków nieoperacyjnych, po nieradykalnym wycięciu i lokalizacji osiowych. Napromienianie powinno się prowadzić w warunkach planowanej trójwymiarowo RTH. Umożliwia to podanie wyższych dawek promieniowania celowanego w krótszym czasie oraz znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań (dawka 40–60 Gy w zależności od tolerancji tkanek objętych napromienianiem oraz wieku). U chorych z zaawansowanym procesem (grupa wysokiego ryzyka) można rozważyć przeprowadzenie wysokodawkowanej CTH z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach badawczych protokołów; procedura ta poprawia wyniki leczenia u chorych z czynnikami ryzyka [46] (II, 2B).

Wprowadzenie leczenia skojarzonego wpłynęło w istotny sposób na poprawę wyników — obecnie przypadku zlokalizowanego nowotworu uzyskuje się wyleczenie u około 65% chorych (dotyczy dzieci). Natomiast u chorych z przerzutami w odległych narządach (płuca i/lub kości) po zastosowaniu CTH oraz chirurgicznego leczenia i/lub RTH w pojedynczych przypadkach uzyskuje się przeżycie 5-letnie.

W postępowaniu u chorych na mięsaki drobnokomórkowe istotne znaczenie mają powikłania wczesne (toksyczność 3. i 4. stopnia w czasie długotrwałej CTH) i późne (w tym — u ok. 10% chorych wtórne nowotwory, trwała niepłodność), co uzasadnia coroczną obserwację przez całe życie po przebytym leczeniu.

Leczenie paliatywne

Leczenie nawrotów mięsaka kościopochodnego powinno polegać na kojarzeniu CTH i wycięcia przerzutów (metastazektomia). W przypadku przerzutów w płucach niejednokrotnie uzasadnione jest wycinanie mnogich przerzutów oraz wielokrotne torakotomie (III, 2A).

Wyniki chirurgicznego leczenia przerzutów w płucach są dość dobre pod warunkiem wykonania doszczętnej resekcji wszystkich zmian [47, 48]. U chorych niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego postępowaniem przy policzalnych przerzutach do płuc alternatywą może być stereotaktyczna radioterapia (IV, 2B) [49]. Wybór schematu CTH drugiej linii zależy ściśle od leków zastosowanych w ramach pierwotnego leczenia — często wykorzystuje się ifosfamid, etopozyd (w niektórych ośrodkach metotreksat w wysokich dawkach z kwasem folinowym, co dotyczy szczególnie młodych chorych), ewentualnie gemcytabinę z docetakselem. Coraz więcej jest dostępnych doniesień o skuteczności leczenia antyangiogennej inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu paliatywnym nawrotowego kostniakomięsaka, terapia ta nie jest refundowana w Polsce [50–52] (III, 2B). Chemioterapia drugiej linii ma niewielki wpływ na przeżycia chorych [53–55].

Chemioterapia chorych na mięsaki drobnokomórkowe z pierwotnym uogólnieniem polega na stosowaniu schematów identycznych do wykorzystywanych we wczesnym stadium (wysokodawkowany ifosfamid, doksorubicyna, etopozyd i winkrystyna). U dzieci w leczeniu drugiej linii (progresja choroby, wznowa) zastosowanie mają topotekan, irynotekan i temozolamid [56]. U chorych z przerzutami w płucach, którzy uzyskują całkowitą odpowiedź po CTH, można rozważyć napromienianie całej objętości płucnej (III, 2B) [57], a w przypadku częściowej odpowiedzi jest wskazana resekcja przetrwałych zmian [58, 59]. W ramach leczenia paliatywnego istotną rolę odgrywa RTH przerzutów w kościach.

Inne pierwotne nowotwory kości

Chrzęstniakomięsaki

Postępowaniem leczniczym z wyboru w chrzęstniakomięsakach jest radykalny zabieg chirurgiczny z szerokimi marginesami bez leczenia okołoperacyjnego (atypowe guzy chrzęstne zlokalizowane centralnie w kościach długich kończyn mogą być leczone za pomocą szerokiego wyłyżeczkowania [58]), gdyż w większości (wyjątek stanowią postacie mezenchymalna i odróżniana) występuje oporność na konwencjonalną CTH i RTH. W przypadku zmian niemożliwych do wycięcia można zastosować paliatywną RTH (zwłaszcza protonoterapię w nowotworach podstawy czaszki) (III, 2A) [2, 10, 11, 60].

Struniaki

Struniaki są bardzo rzadkimi pierwotnymi nowotworami kości rozwijającymi się z reguły w obrębie kości krzyżowej lub podstawy czaszki. Postępowaniem z wyboru jest radykalna resekcja (rzadko możliwa, preferowana głównie poniżej odcinka S3 kości krzyżowej) (IV, 2A), a obecnie porównywalne wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu RTH protonowej lub jonami węgla. Uzupełniającą RTH jest wskazana po resekcji R1 (z zajęciem marginesów przez nowotwór w badaniu mikroskopowym) (III, B) [60, 62–68]. Pomimo braku badań z randomizacją protonoterapia jest metodą z wyboru w leczeniu pooperacyjnym lub samodzielnym w przypadkach nieresekcyjnych struniaków podstawy czaszki i okolicy krzyżowej (III, 2A) [69, 70] i uznana jako świadczenie gwarantowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [71].

Chemioterapia wykazuje niewielką aktywność w leczeniu zaawansowanych/nieresekcyjnych lub przerzutowych struniaków. W takich przypadkach do rozważenia jest zastosowanie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych np imatynibem (w monoterapii czy, w przypadku progresji, w kombinacji z inhibitorem mTOR) (V, 2B) [72].

Guz olbrzymiokomórkowy kości

Guz olbrzymiokomórkowy kości jest nowotworem miejscowo agresywnym, rzadko przerzutuującym (głównie do płuc) i charakteryzuje się obecnością mutacji genu *H3F3A* (użyteczne w diagnostyce różnicowej). Na ogół jest leczony chirurgicznie (wyłyżeczkowanie lub resekcja *en bloc*) (IV, 2A), a w przypadkach nawrotów lub braku możliwości wycięcia dobre wyniki można uzyskać przy zastosowaniu RTH [73]. Najnowsze doniesienia wskazują na wysoką skuteczność (> 95%) przeciwciała monoklonalnego anty-RANKL (denosumab) w leczeniu zaawansowanych guzów olbrzymiokomórkowych kości [74, 75] — denosumab stanowi standard leczenia w przypadkach nieresekcyjnych guzów olbrzymiokomórkowych, u części chorych leczenie neoadjuwantowe denosumabem umożliwia przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem kończyny (II, 2A) [76].

Rehabilitacja

Rehabilitacja jest koniecznym elementem postępowania u chorych na mięsaki kości od chwili rozpoczęcia leczenia i dzieli się na:

- okres CTH przedoperacyjnej — zapobieganie zanikom mięśniowym w wyniku oszczędzania chorej kończyny (większa masa zdrowych tkanek sprzyja gojeniu rany pooperacyjnej niezależnie od zakresu wykonanej operacji);

- okres pooperacyjny — prowadzenie ćwiczeń oddechowych i biernych operowanej kończyny od 1. doby po operacji z rozszerzeniem zakresu ćwiczeń po usunięciu drenów ssących;
- okres CTH pooperacyjnej — wykorzystanie ćwiczeń w domu i ocena postępów w trakcie pobytu na oddziale podczas kolejnych cykli CTH oraz wiele miesięcy po zakończeniu leczenia (czasami konieczne są okresowe intensywne ćwiczenia w warunkach stacjonarnych, z czego wynika niezbędny udział rehabilitanta w wielospecjalistycznym zespole diagnostyczno-terapeutycznym).

Istotne dla chorego jest wsparcie psychologiczne, którego formą są grupy wsparcia chorych [np. Stowarzyszenie Chorych na Mięsak i Czerniaki „Sarcoma” (www.sarcoma.pl), Fundacja Spełnionych Marzeń, Fundacja Herosi, Fundacja Dla Dzieci z Chorobą Nowotworową i inne].

Obserwacja po leczeniu

Prowadzenie obserwacji po zakończeniu skojarzonego leczenia jest nieodłącznym obowiązkiem zespołów prowadzących leczenie radykalne. Zespoły ponoszą odpowiedzialność za prowadzenie wieloletnich obserwacji i prawidłowe leczenie niepowodzeń. Większość nawrotów u chorych na mięsaki kości występuje w ciągu 2–3 po zakończeniu leczenia, co uzasadnia częstsze (co 3 miesiące) wizyty kontrolne [10, 11, 16]. W czasie wizyt należy wykonać badanie RTG okolicy operowanej kości oraz klatki piersiowej. W kolejnych latach badania

kontrolne mogą być rzadsze (co 6–12 miesięcy). Następstwem intensywnego leczenia skojarzonego chorych na mięsaki kości może być wystąpienie wtórnych nowotworów (7–10% chorych leczonych z powodu mięsaków drobnokomórkowych). Istotne są również inne późne powikłania leczenia skojarzonego (np. niewydolność sercowo-naczyniowa, niepłodność, powikłania endoprotezoplastyki), co uzasadnia konieczność wieloletniej obserwacji chorych. Ryzyko nawrotu choroby zależy od stopnia złośliwości histologicznej i wielkości pierwotnego mięsaka, radykalności leczenia skojarzonego oraz czasu od leczenia pierwotnego mięsaka. Wiadomo, że w mięsakach kości o niskim stopniu złośliwości oraz wielkości poniżej 5 cm ryzyko nawrotu choroby po radykalnym leczeniu jest bardzo małe, tak więc w ich przypadku wystarczające jest często wykonanie badania RTG co 6–12 miesięcy przez pierwsze 3 lata, a następnie kontrola co rok (V, 2B). Z kolei w mięsakach o dużym stopniu złośliwości, których ryzyko przerzutów do płuc oraz nawrotu miejscowego jest znacznie większe, konieczne jest wykonywanie cyklicznej oceny badań obrazowych klatki piersiowej oraz oprócz starannego badania przedmiotowego badania obrazowe okolicy po wyciętym guzie pierwotnym (tab. 6).

Obserwacja dzieci i młodzieży z pierwotnym i nowotworami złośliwymi kości powinna być prowadzona w 1. roku co 6 tygodni, w 2. i 3. roku co 3 miesiące, w 4. roku co 6 miesięcy, a od 5. roku po zakończeniu leczenia i w latach kolejnych co 12 miesięcy (tab. 7).

Wprowadzenie skutecznego, agresywnego leczenia skojarzonego (chemioterapia przed i pooperacyjna) u młodych, dorosłych chorych na mięsaki kości pozwoliło

Tabela 6. Rekomendowane badania kontrolne u chorych na mięsaki kości

Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań	
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniu IA–IB (o niskim stopniu złośliwości histologicznej G1/G2)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe co 6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej — co 6–12 miesięcy, TK klatki piersiowej jedynie w przypadku podejrzenia zmian w RTG Ocena miejsca po resekcji za pomocą badań obrazowych (RTG, MR lub TK) — regularne kontrole co 6 miesięcy (przez pierwsze 2–3 lata, potem raz w roku) Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	Co 6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 12 miesięcy
Po leczeniu radykalnym mięsaka w stopniu II–III (o wyższym stopniu złośliwości histologicznej G3/G4)	Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza okolicy blizny po wyciętym mięsaku i regionalnych węzłów chłonnych. RTG lub TK klatki piersiowej Ocena miejsca po resekcji za pomocą badań obrazowych (RTG, MR lub TK) regularne kontrole co 3–4 miesiące (przez pierwsze 2–3 lata, potem co 6–12 miesięcy), w przypadku chorych po leczeniu radykalnym mięsaka Ewinga można rozważyć wykonanie kontrolnej scyntygrafii kości Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli	Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od leczenia radykalnego, następnie raz w roku
Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV)	Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego

Tabela 7. Schemat obserwacji po leczeniu pierwotnych złośliwych nowotworów kości u dzieci i młodzieży

Miesiące	Badania kliniczne	Morfologia krwi Jonogram z Ca/PO4 Aminotransferazy Kreatynina Mocz — badanie ogólne Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej	EKG; ECHO; RR; HR	Spirometria (gazometria)	Hormon wzrostu Profil hormonów płciowych Badanie przesiewowe hormonów tarczycy (TSH, fT4)	Kontrola miejsca po ognisku pierwotnym		KT klatki piersiowej	Scyntygrafia kości, PET oraz badania obrazowe w przypadku wątpliwości
						RTG	USG		
						(w razie wątpliwości MR/KT)			
1. i 2. rok									
0	X	X	X	X	X	X	X	X	X
1,5	X					X			
3	X	X					X	X	
4,5	X					X			
6	X	X	X	X			X	X	X
7,5	X					X			
9	X	X					X	X	
10,5	X					X			
12	X	X	X	X	X		X	X	X
3. rok									
3	X					X		X	
6	X	X					X	X	X
9	X					X		X	
12	X	X	X	X	X		X	X	X
4. rok									
6	X	X				X	X	X	
12	X	X	X	X	X	X	X	X	X
5. i kolejne lata									
	X	X	X	X	X	X	X		

EKG — elektrokardiografia; ECHO — echokardiografia; RR — ciśnienie tętnicze; HR — czynność serca; RTG — rentgenografia; KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; USG — ultrasonografia; KLP — klatka piersiowa

znacząco zwiększyć odsetek 5-letnich wyleczeń (do około 60–70%). Zwiększył się również odsetek chorych, u których można zachować kończynę. Chorzy na mięsaki kości muszą być leczeni w wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych.

Konflikt interesów

P.R.: otrzymywał honoraria za wykłady i uczestnictwo w Advisory Boards od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, Amgen, Philogen, Astra Zeneca, Blueprint Medicines, co nie miało wpływu na treść wytycznych.

H.K.-P.: otrzymywała honoraria za wykłady od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Sanofi, co nie miało wpływu na treść wytycznych.

Pozostali autorzy deklarują brak konfliktu interesów w odniesieniu do wytycznych.

Piśmiennictwo

- Andritsch E, Beishon M, Bielack S, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 110: 94–105, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.12.002), indexed in Pubmed: [28109409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109409/).
- Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, et al. British Sarcoma Group. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res*. 2016; 6: 7, doi: [10.1186/s13569-016-0047-1](https://doi.org/10.1186/s13569-016-0047-1), indexed in Pubmed: [27148438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148438/).
- Casali PG, Bielack S, Abecassis N, et al. ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv79–iv95, doi: [10.1093/annonc/mdy310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy310), indexed in Pubmed: [30285218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285218/).
- Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (27.03.2021).
- Lin PP, Patel S. Bone sarcoma. Springer 2013.
- Świtaj T, Nowecki Z. Mięsaki kości. In: Krzakowski M, Potemski P. ed. *Onkologia kliniczna, tom 2*. Via Medica, Gdańsk 2015.
- Kowalczyk J. Epidemiologia nowotworów dziecięcych. In: Kowalczyk J. ed. *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej*. CMKP, Warszawa 2011.
- Rutkowski P, Świtaj T, Mazurkiewicz T, et al. Bone sarcomas. *Oncol Clin Pract*. 2018; 14(3): 115–128, doi: [10.5603/OCP.2018.0018](https://doi.org/10.5603/OCP.2018.0018).
- Grzesiakowska U. Radiologiczny atlas guzów kości. Medipage 2011.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 1.2022.
- Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, et al. ESMO Guidelines Committee, EURACAN, GENTURIS and ERN PaedCan. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021; 32(12): 1520–1536, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.1995](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995), indexed in Pubmed: [34500044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34500044/).
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft tissue and bone tumours*, 5th edition 2020.
- Bovee J, Baumhoer D, Bloem JL, et al. Primary Tumour in Bone Histopathology Reporting Guide Biopsy Specimens. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney 2021. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/soft-tissue-bone>.
- Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of bone. Cancer protocol templates: www.cap.org. <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-histopathology-reports-on-primary-bone-tumours.html>.
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. American Joint Committee on Cancer, New York 2017.
- Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, et al. British Sarcoma Group. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res*. 2016; 6: 7, doi: [10.1186/s13569-016-0047-1](https://doi.org/10.1186/s13569-016-0047-1), indexed in Pubmed: [27148438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148438/).
- Blay JY, Soibinet P, Penel N, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol*. 2017; 28(11): 2852–2859, doi: [10.1093/annonc/mdx484](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx484), indexed in Pubmed: [29117335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117335/).
- Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(2): 188–193, doi: [10.1200/JCO.2017.75.1743](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.1743), indexed in Pubmed: [29220289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220289/).
- Brennan B, Kirtan L, Marec-Bérard P, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022; 400(10362): 1513–1521, doi: [10.1016/s0140-6736\(22\)01790-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01790-1).
- Bacci G, Picci P, Ruggieri P. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. *Cancer*. 1990; 65: 2539–2553.
- Collins M, Wilhelm M, Conyers R, et al. Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: findings from a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013; 31(18): 2303–2312, doi: [10.1200/JCO.2012.43.8598](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.8598), indexed in Pubmed: [23669227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23669227/).
- Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer*. 2011; 47(16): 2431–2445, doi: [10.1016/j.ejca.2011.05.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.05.030), indexed in Pubmed: [21703851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21703851/).
- Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol*. 1987; 5(1): 21–26, doi: [10.1200/JCO.1987.5.1.21](https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.1.21), indexed in Pubmed: [3543236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3543236/).
- Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al. Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2005; 23(34): 8845–8852, doi: [10.1200/JCO.2004.00.5785](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.5785), indexed in Pubmed: [16246977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16246977/).
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002; 20(3): 776–790, doi: [10.1200/JCO.2002.20.3.776](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.776), indexed in Pubmed: [11821461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11821461/).
- Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20(2): 426–433, doi: [10.1200/JCO.2002.20.2.426](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.2.426), indexed in Pubmed: [11786570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786570/).
- Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer*. 2008; 113(2): 419–425, doi: [10.1002/cncr.23586](https://doi.org/10.1002/cncr.23586), indexed in Pubmed: [18484657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484657/).
- Huvos AG. Bone Tumours. Diagnosis, treatment and prognosis. 2nd edition. Bone-forming tumours: malignant 1991.
- Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet*. 1997; 350(9082): 911–917, doi: [10.1016/S0140-6736\(97\)02307-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02307-6), indexed in Pubmed: [9314869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9314869/).
- Jasnau S, Meyer U, Potratz J, et al. Cooperative Osteosarcoma Study Group COSS. Craniofacial osteosarcoma Experience of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group. *Oral Oncol*. 2008; 44(3): 286–294, doi: [10.1016/j.oraloncology.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2007.03.001), indexed in Pubmed: [17467326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467326/).
- Frezza AM, Beale T, Bomanji J, et al. Is [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography of value in the management of patients with craniofacial bone sarcomas undergoing neo-adjuvant treatment? *BMC Cancer*. 2014; 14: 23.
- Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10): 1396–1408, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30214-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30214-5), indexed in Pubmed: [27569442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569442/).
- Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(4): 633–638, doi: [10.1200/JCO.2008.14.0095](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.14.0095), indexed in Pubmed: [18235123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235123/).
- Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's Sarcoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(2): 154–164.

35. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000; 18(17): 3108–3114, doi: [10.1200/JCO.2000.18.17.3108](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3108), indexed in Pubmed: [10963639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963639/).
36. Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol*. 1990; 8(10): 1664–1674, doi: [10.1200/JCO.1990.8.10.1664](https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.10.1664), indexed in Pubmed: [2213103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2213103/).
37. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003; 348(8): 694–701, doi: [10.1056/NEJMoa020890](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020890), indexed in Pubmed: [12594313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12594313/).
38. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment–cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 2008; 26(27): 4385–4393, doi: [10.1200/JCO.2008.16.5720](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.5720), indexed in Pubmed: [18802150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18802150/).
39. Le De, Paulussen M, Lewis I, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(23): 2440–2448, doi: [10.1200/JCO.2013.54.4833](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4833), indexed in Pubmed: [24982464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982464/).
40. Brennan BKL, Marec-Berard P, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15, suppl): 11500–11500.
41. Denbo JW, Shannon Orr W, Wu Y, et al. Timing of surgery and the role of adjuvant radiotherapy in ewing sarcoma of the chest wall: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(12): 3809–3815, doi: [10.1245/s10434-012-2449-5](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2449-5), indexed in Pubmed: [22752372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752372/).
42. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(1): 168–177, doi: [10.1016/s0360-3016\(02\)03797-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)03797-5), indexed in Pubmed: [12504050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12504050/).
43. Bacci G, Palmerini E, Staals EL, et al. Ewing's sarcoma family tumors of the humerus: outcome of patients treated with radiotherapy, surgery or surgery and adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009; 93(2): 383–387, doi: [10.1016/j.radonc.2009.06.009](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.06.009), indexed in Pubmed: [19576648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19576648/).
44. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(20): 3284–3291, doi: [10.1200/JCO.2009.22.9864](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.9864), indexed in Pubmed: [20547982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20547982/).
45. Schuck A, Hofmann J, Rube C, et al. Radiotherapy in Ewing's sarcoma and PNET of the chest wall: results of the trials CESS 81, CESS 86 and EICESS 92. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42(5): 1001–1006, doi: [10.1016/s0360-3016\(98\)00294-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00294-6), indexed in Pubmed: [9869222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9869222/).
46. Drabko K, Raciborska A, Biliska K, et al. Consolidation of first-line therapy with busulphan and melphalan, and autologous stem cell rescue in children with Ewing's sarcoma. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(12): 1530–1534, doi: [10.1038/bmt.2012.78](https://doi.org/10.1038/bmt.2012.78), indexed in Pubmed: [22609883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609883/).
47. Kim S, Ott HC, Wright CD, et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92(5): 1780–6; discussion 1786, doi: [10.1016/j.athoracsur.2011.05.081](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.05.081), indexed in Pubmed: [22051274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22051274/).
48. Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. *Surg Oncol*. 2010; 19(4): 193–199, doi: [10.1016/j.suronc.2009.05.002](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2009.05.002), indexed in Pubmed: [19515554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515554/).
49. Spalek MJ, Poleszczuk J, Czarnecka AM, et al. Radiotherapy in the Management of Pediatric and Adult Osteosarcomas: A Multi-Institutional Cohort Analysis. *Cells*. 2021; 10(2), doi: [10.3390/cells10020366](https://doi.org/10.3390/cells10020366), indexed in Pubmed: [33578676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578676/).
50. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, et al. Italian Sarcoma Group. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 98–107, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71136-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71136-2), indexed in Pubmed: [25498219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25498219/).
51. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37(16): 1424–1431, doi: [10.1200/JCO.18.02374](https://doi.org/10.1200/JCO.18.02374), indexed in Pubmed: [31013172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013172/).
52. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(1): 120–133, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30742-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30742-3), indexed in Pubmed: [30477937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477937/).
53. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol*. 2003; 21(4): 710–715, doi: [10.1200/JCO.2003.03.141](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.141), indexed in Pubmed: [12586810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12586810/).
54. Palmerini E, Torricelli E, Cascinu S, et al. Is there a role for chemotherapy after local relapse in high-grade osteosarcoma? *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(8): e27792.
55. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E, et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer*. 2016; 16: 280, doi: [10.1186/s12885-016-2312-3](https://doi.org/10.1186/s12885-016-2312-3), indexed in Pubmed: [27098543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098543/).
56. Raciborska A, Biliska K, Drabko K, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(10): 1621–1625, doi: [10.1002/pbc.24621](https://doi.org/10.1002/pbc.24621), indexed in Pubmed: [23776128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23776128/).
57. Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, et al. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol*. 2002; 13(1): 23–30, doi: [10.1093/annonc/mdf047](https://doi.org/10.1093/annonc/mdf047), indexed in Pubmed: [11863105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11863105/).
58. Raciborska A, Biliska K, Rychłowska-Pruszyńska M, et al. Management and follow-up of Ewing sarcoma patients with isolated lung metastases. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(7): 1067–1071, doi: [10.1016/j.jpedsurg.2015.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.11.012), indexed in Pubmed: [26707423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707423/).
59. Dierselhuis EF, Goulding KA, Stevens M, et al. Intralesional treatment versus wide resection for central low-grade chondrosarcoma of the long bones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3: CD010778, doi: [10.1002/14651858.CD010778.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010778.pub2), indexed in Pubmed: [30845364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30845364/).
60. Weber DC, Rutz HP, Pedroni ES, et al. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: the Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63(2): 401–409, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.02.023](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.023), indexed in Pubmed: [16168833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16168833/).
61. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol*. 2014; 110(2): 115–122, doi: [10.1002/jso.23617](https://doi.org/10.1002/jso.23617), indexed in Pubmed: [24752878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752878/).
62. Igaki H, Tokuyue K, Okumura T, et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60(4): 1120–1126, doi: [10.1016/j.ijrobp.2004.05.064](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.05.064), indexed in Pubmed: [15519783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15519783/).
63. Noël G, Feuvret L, Calugaru V, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol*. 2005; 44(7): 700–708, doi: [10.1080/02841860500326257](https://doi.org/10.1080/02841860500326257), indexed in Pubmed: [16227160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16227160/).
64. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75(4): 1111–1118, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.12.055](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.055), indexed in Pubmed: [19386442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386442/).
65. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(3): 732–739, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.08.058](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.058), indexed in Pubmed: [19095372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19095372/).
66. Rutz HP, Weber DC, Sugahara S, et al. Extracranial chordoma: Outcome in patients treated with function-preserving surgery followed by spot-scanning proton beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67(2): 512–520, doi: [10.1016/j.ijrobp.2006.08.052](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.052), indexed in Pubmed: [17084540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17084540/).
67. Zabel-du Bois A, Nikoghosyan A, Schwahofer A, et al. Intensity modulated radiotherapy in the management of sacral chordoma in primary versus recurrent disease. *Radiother Oncol*. 2010; 97(3): 408–412, doi: [10.1016/j.radonc.2010.10.008](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.10.008), indexed in Pubmed: [21056488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056488/).
68. Stacchiotti S, Sommer J. Chordoma Global Consensus Group. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2): e71–e83, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71190-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71190-8), indexed in Pubmed: [25638683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638683/).
69. Demizu Y, Imai R, Kiyohara H, et al. Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group. Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma: A retrospective nationwide multicentre study in Japan. *Radiother*

- Oncol. 2021; 154: 1–5, doi: [10.1016/j.radonc.2020.09.018](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.018), indexed in Pubmed: [32941958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941958/).
70. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol.* 2014; 110(2): 115–122, doi: [10.1002/jso.23617](https://doi.org/10.1002/jso.23617), indexed in Pubmed: [24752878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752878/).
71. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 85/2015 z dnia 29 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. www.aotmit.gov.pl.
72. Frezza AM, Botta L, Trama A, et al. Chordoma: update on disease, epidemiology, biology and medical therapies. *Curr Opin Oncol.* 2019; 31(2): 114–120, doi: [10.1097/CCO.0000000000000502](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000502), indexed in Pubmed: [30585858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585858/).
73. Ruka W, Rutkowski P, Morysiński T, et al. The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(2): 494–498, doi: [10.1016/j.ijrobp.2009.07.1704](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1704), indexed in Pubmed: [20004531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004531/).
74. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14(9): 901–908, doi: [10.1016/s1470-2045\(13\)70277-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70277-8), indexed in Pubmed: [23867211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23867211/).
75. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(9): 1384–1390, doi: [10.1016/j.ejso.2018.03.020](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.03.020), indexed in Pubmed: [29650420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650420/).
76. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(9): 2860–2868, doi: [10.1245/s10434-015-4634-9](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4634-9), indexed in Pubmed: [26033180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033180/).

Katarzyna Pogoda, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Rak piersi — leczenie ukierunkowane molekularnie w praktyce klinicznej

Breast cancer: targeted therapy in clinical practice

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Pogoda
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii
Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut
Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: katarzyna.pogoda@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Od wielu lat podstawowymi receptorami określanymi w raku piersi są: receptor estrogenowy (ER), receptor progesteronowy (PgR) oraz receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*). U chorych z obecnością powyższych receptorów można stosować skuteczne leki celowane, które w istotny sposób poprawiły rokowanie chorych na wczesnego i przerzutowego raka piersi. W rakach ER-dodatnich stosuje się hormonoterapię — modulatory receptora estrogenowego (tamoksyfen), inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol, egzemetastan) lub leki antagonistyczne wobec receptora estrogenowego (fulwestrant). Wyniki badań udowodniły poprawę rokowania chorych w wyniku dołączenia do hormonoterapii inhibitorów szlaku mTOR (ewerolimus), natomiast w ostatnich latach ogromny postęp stanowi dołączanie inhibitorów CDK4/6 (abemacyklil, palbocyklil lub rybocyklil) do hormonoterapii. Lepsze wyniki przynosi również stosowanie łącznie z hormonoterapią inhibitora kinazy fosfatydyloinozytolu-3 (PI3K) (alpelisib) u chorych z mutacją *PIK3CA*. Z kolei u chorych na HER2-dodatniego raka piersi kluczowe znaczenie ma blokowanie receptora HER2. Pierwszym lekiem anti-HER2 był trastuzumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym. Kolejnym przeciwciałem anti-HER2 jest pertuzumab. Badania doprowadziły do opracowania koniugatów, które są połączeniami przeciwciała monoklonalnego z ładunkiem cytotoksycznym (emtanzyna — T-DM1, derukstekan — T-DXd). Blokowanie szlaku HER2 można uzyskać również za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej (lapatynib, neratynib lub tukatynib). U chorych na potrójnie ujemnego raka piersi przeprowadzono liczne badania z immunoterapią, które doprowadziły do rejestracji pierwszych inhibitorów punktów kontrolnych w tym wskazaniu (pembrolizumab, atezolizumab). Istotne są również wyniki badań z nowym koniugatem anti-TROP2 u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, którym jest sacytuzumab gowitekan.

W raku piersi kluczowe jest również wyodrębnienie nosicieli mutacji *BRCA*, gdyż opracowano dla chorych z wymienionej grupy skuteczne leczenie za pomocą inhibitorów PARP (olaparyb i talazoparyb).

W niniejszym artykule podsumowano wyniki najważniejszych badań z lekami celowanymi stosowanymi u chorych na raka piersi.

Słowa kluczowe: leczenie celowane, hormonoterapia, HER2, potrójnie ujemny rak piersi, koniugat, inhibitor CDK4/6, immunoterapia

ABSTRACT

For many years, the main receptors defined in breast cancer were the estrogen receptor (ER), the progesterone receptor (PgR) and the human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2). In tumors with the expression of the above receptors, effective targeted therapies can be used, which significantly improved the prognosis of patients with early and metastatic breast cancer.

In ER-positive cancers, hormone therapy is used — estrogen receptor modulators (tamoxifen), aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, exemestane) or estrogen receptor antagonists (fulvestrant). The results of previous studies showed an improvement in the prognosis of patients as a result of adding mTOR pathway inhibitors (everolimus) to hormone therapy, while in recent years adding CDK4/6 inhibitors (abemaciclib, palbociclib or ribociclib) to endocrine therapy has produced an enormous progress. The therapy with a phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) inhibitor (alpelisib) in patients with the *PIK3CA* mutation, used in combination with hormone therapy, is also encouraging. In patients with HER2-positive breast cancer, blocking this receptor is of key importance. The first anti-HER2 agent was trastuzumab, which is a monoclonal antibody. Another drug in this group is pertuzumab. Subsequent studies

have led to the development of conjugates — combinations of monoclonal antibodies with a cytotoxic payload (emtansine — T-DM1 and deruxtecan — T-DxD). Blockade of HER2-mediated pathway may be achieved by the use of tyrosine kinase inhibitors (lapatinib, neratinib or tucatinib).

In patients with triple-negative breast cancer, numerous studies with immune therapy led to the registration of the first checkpoint inhibitors in this indication (pembrolizumab, atezolizumab). The results of studies with a new anti-TROP2 conjugate in these patients — sacituzumab govitecan — are also important.

In breast cancer, it is also crucial to identify *BRCA* mutation carriers, as PARP inhibitors (olaparib and talazoparib) are effective in this group of patients.

This article summarizes the results of the most important studies with targeted therapies in patients with breast cancer.

Key words: targeted therapy, hormone therapy, HER2, triple-negative breast cancer, conjugate, CDK 4/6 inhibitor, immunotherapy

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 3: 201–208

Wprowadzenie

Wprowadzenie leków celowanych w raku piersi znacznie poprawiło rokowanie chorych. Zaobserwowano również mniejsze nasilenie działań niepożądanych, które częściej występowały w przypadku stosowania chemioterapii. Lepszy profil bezpieczeństwa leków ukierunkowanych molekularnie najczęściej przekładał się na poprawę jakości życia chorych.

Od wielu lat na podstawie stanu ekspresji trzech receptorów raka piersi wyróżniane są biologiczne podtypy, co ma istotne znaczenie w wyborze metody leczenia. Raki hormonozależne wykazują ekspresję receptorów estrogenowych (ER) i/lub progesteronowych (PgR) [1]. Podstawową metodę leczenia stanowi wówczas hormonoterapia, do której często dołącza się nowoczesne leki (np. inhibitory CDK4/6) [2]. Z kolei u chorych z obecną nadmierną ekspresją receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*) kluczowe znaczenie ma ciągła blokada tego receptora [1, 2]. Natomiast w potrójnie ujemnym raku piersi (TNBC, *triple-negative breast cancer*) brakuje swoistych klasycznych receptorów, ale wprowadzono pierwszy koniugat skierowany przeciw antygenom TROP2, które znajdują się na powierzchni komórek nowotworowych [2]. Poza tym, immunoterapia jest skuteczna u części chorych na ten agresywny podtyp raka piersi. Odrębną grupę chorych stanowią nosicielki mutacji *BRCA*, u których można stosować leki z grupy inhibitorów PARP [*poly(ADP-ribose)polymerase*] [1, 2].

W niniejszym artykule podsumowano wyniki najważniejszych badań z lekami ukierunkowanymi stosowanymi u chorych na raka piersi, które istotnie wpłynęły na poprawę wyników leczenia.

ER-dodatni rak piersi

Pierwszą metodą ukierunkowanego leczenia chorych na raka piersi była hormonoterapia. Pierwszym lekiem

hormonalnym był tamoksyfen, który jest modulatorem receptora estrogenowego. Zastosowanie uzupełniającego leczenia tamoksyfenem znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby [3]. Stosowanie inhibitora aromatazy (IA) — w porównaniu z tamoksyfenem — istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu raka piersi i zgonu (badania ATAC, BIG 1-98) [4–6]. Wyróżnia się IA steroidowe (egzemestan) i niesteroidowe (anastrozol, letrozol). U chorych przed menopauzą w ramach hormonoterapii dodatkowo często wykorzystuje się supresję jajników [1]. W leczeniu paliatywnym oprócz wymienionych powyżej leków w ramach hormonoterapii powszechnie stosuje się fulwestrant (lek antyestrogenowy), który prowadzi do degradacji receptorów estrogenowych (badanie FALCON) [2, 7].

Przełomem w leczeniu chorych na ER-dodatniego raka piersi było wprowadzenie inhibitorów CDK 4/6, które stosuje się w połączeniu z hormonoterapią (IA lub fulwestrant) [2]. Opracowano trzy inhibitory CDK 4/6, którymi są abemacyklib, palbocyklib i rybocyklib. Wyniki badań u chorych na przerzutowego raka piersi wskazują na skuteczność oraz bezpieczeństwo inhibitorów CDK4/6 oraz utrzymanie lub poprawę jakości życia chorych w porównaniu z samodzielną hormonoterapią (badania PALOMA-2 i -3, MONARCH-2 i -3 oraz MONALEESA-2, -3 i -7) [8–14]. Każdy z wymienionych inhibitorów znacznie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), a abemacyklib i rybocyklib również znacznie wydłużają czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [9, 10, 14]. Inhibitory CDK4/6 były również intensywnie badane u chorych na wczesnego raka piersi. Obecnie wiadomo, że abemacyklib stosowany przez 2 lata w połączeniu z hormonoterapią znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu raka piersi (badanie MonarchE) [15].

Kolejne prace badawcze miały na celu pokonanie mechanizmów oporności na hormonoterapię. W badaniu SOLAR-1 u chorych z progresją po leczeniu IA wykazano, że w przypadku mutacji w genie *PIK3CA* dołączenie alpelysibu do fulwestrantu istotnie poprawiło medianę PFS [16].

HER2-dodatni rak piersi

Pierwszym lekiem skierowanym przeciw HER2 był trastuzumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym. Okołooperacyjne leczenie trastuzumabem zmniejsza ryzyko nawrotu po 10 latach o 9%, a ryzyko zgonu z powodu raka piersi obniża się o 6,4% (badania HERA, NSABP) [17–19]. Dołączenie do trastuzumabu drugiego przeciwciała monoklonalnego w leczeniu przedoperacyjnym, którym jest pertuzumab, prowadzi do zwiększenia — potwierdzonych w badaniu patomorfologicznym — odpowiedzi całkowitych (badanie NEOSPHERE) [20], a u pierwotnie operowanych chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych istotnie redukuje ryzyko nawrotu (badanie APHINITY) [21]. Z kolei podwójna blokada HER2 u chorych poddanych leczeniu z powodu rozsiewu choroby istotnie wydłuża medianę PFS i OS (badanie CLEOPATRA) [22].

Kolejne badania doprowadziły do opracowania połączeń trastuzumabu z lekami cytotoksycznymi (tzw. koniugaty). Pierwszym koniugatem był trastuzumab emtanzyny (T-DM1) — skuteczność leku wykazano w badaniu EMILIA, w którym korzyść w zakresie PFS i OS odniosły chore stosujące T-DM1 [23]. Wymieniony koniugat jest również bardziej skuteczny niż trastuzumab u chorych na wczesnego raka piersi z chorobą resztkową (badanie KATHERINE) [24]. Dalsze prace nad koniugatami doprowadziły do opracowania trastuzumabu derukstekanu (T-DxD), który w badaniu DESTINY-Breast03 okazał się bardziej skuteczny niż T-DM1 [25].

W leczeniu HER2-dodatniego raka piersi stosuje się również inhibitory kinazy tyrozynowej. Pierwszym inhibitorem kinazy tyrozynowej był lapatynib [26], a nowszym jest tukatynib, którego skuteczność stwierdzono w badaniu HER2CLIMB [27]. Z kolei, leczenie neratynibem można rozważać u chorych z dużym ryzykiem nawrotu po zakończeniu rocznego leczenia trastuzumabem z powodu wczesnego raka piersi (badanie ExteNET) [28].

Potrójnie ujemny rak piersi

Przez długie lata u chorych na TNBC nie obserwowano znaczącego postępu w leczeniu. Niemniej w ostatnich latach opublikowano wyniki badań z immunoterapią, która w połączeniu z chemioterapią jest skuteczniejszym postępowaniem. Pembrolizumab lub atezolizumab u chorych z ekspresją PD-L stosowane w przerzutowym TNBC w pierwszej linii leczenia znacząco wydłużają mediany PFS i OS (badania

KEYNOTE-355 i IMpassion-130; atezolizumab tylko w połączeniu z nab-paklitakselem) [29–31]. Korzyść ze stosowania pembrolizumabu wykazano również u chorych leczonych z powodu wczesnego TNBC bez względu na ekspresję PD-L1 (badanie KEYNOTE-522) [32].

Kolejną interesującą opcją terapeutyczną u chorych na TNBC jest koniugat sacytuzumab gowitekan stosowany w co najmniej drugiej linii leczenia — w badaniu ASCENT stwierdzono znacząco lepsze wyniki w zakresie PFS i OS w porównaniu ze standardową chemioterapią [33].

Nosicielki mutacji *BRCA*

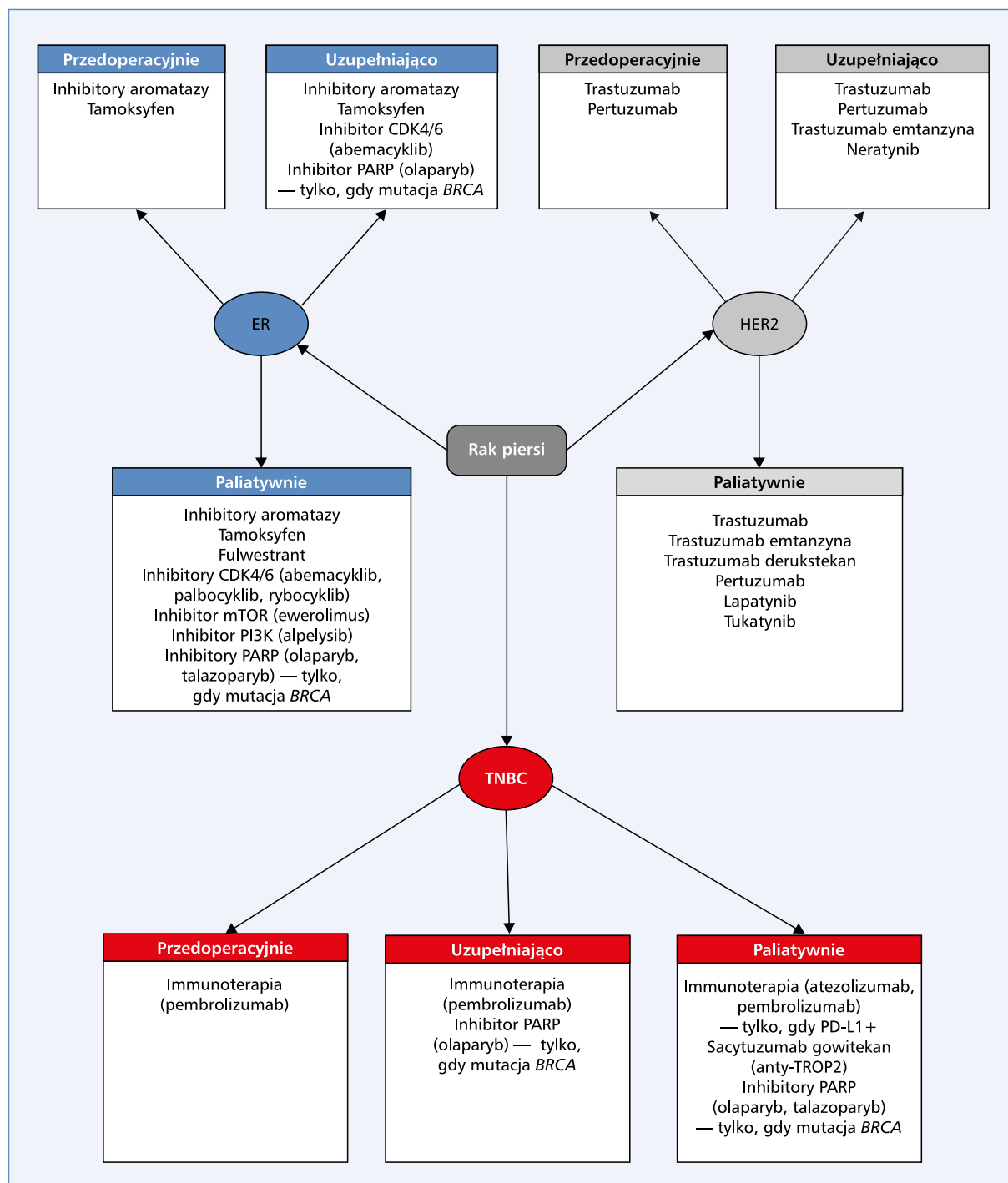
U nosicielek mutacji *BRCA* chorujących na HER2-ujemnego raka piersi wykazano korzyść ze stosowania inhibitora PARP. W badaniu OLYMPIA u chorych z dużym ryzykiem nawrotu roczna terapia olaparybem znacząco zmniejszyła ryzyko nawrotu raka piersi i wydłużyła OS [34]. Z kolei inhibitory PARP stosowane w leczeniu paliatywnym okazały się bardziej skuteczne i mniej toksyczne w porównaniu z chemioterapią (olaparyb w badaniu OLYMPIAD, talazoparyb w badaniu EMBRACA) [35, 36].

Na rycinie 1 podsumowano wskazania do stosowania poszczególnych leków celowanych u chorych na raka piersi, a w tabeli 1 przedstawiono wyniki najważniejszych badań nad lekami.

Podsumowanie

U chorych na raka piersi podstawowe znaczenie w doborze leków celowanych ma stan ekspresji receptorów ER, PgR i HER2. U chorych na ER-dodatniego raka piersi stosuje się hormonoterapię samodzielną lub w połączeniu z inhibitorami CDK4/6. U chorych z mutacją *PIK3CA* można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leku ukierunkowanego. Natomiast u chorych na HER2-dodatniego raka piersi leczenie opiera się na blokowaniu HER2 za pomocą przeciwciał monoklonalnych, koniugatów lub inhibitorów kinazy tyrozynowej. W leczeniu chorych na TNBC immunoterapia zaczyna odgrywać coraz większą rolę, zarówno we wczesnym raku piersi, jak i chorobie uogólnionej. Można również rozważać stosowanie nowego koniugatu. U nosicielek mutacji *BRCA* chorujących na HER2-ujemnego raka piersi wartościową opcję terapeutyczną stanowią inhibitory PARP.

Należy spodziewać się, że wyniki kolejnych badań klinicznych doprowadzą do zwiększenia liczby skutecznych terapii celowanych dla chorych na raka piersi.



Rycina 1. Leki celowane stosowane u chorych na raka piersi; ER (*estrogen receptor*) — receptor estrogenowy; HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) — receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2; PD-L1 (*programmed death ligand 1*) — ligand typu 1 programowanej śmierci; TNBC (*triple-negative breast cancer*) — potrójnie ujemny rak piersi

Tabela 1. Podsumowanie wyników badań nad lekami celowanymi u chorych na raka piersi

Wskazanie — rak piersi	Badanie	Schemat leczenia	Liczba chorych	Mediana DFS/PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)
Wczesny ER- dodatni HER2- ujemny	BIG 1–98 [5]	Letrozol vs. tamoksyfen	2463 vs. 2459	DFS HR = 0,82 (0,74–0,92)	HR = 0,79 (0,69–0,9)
	ATAC [6]	Anastrozol vs. tamoksyfen	2618 vs. 2598	DFS HR = 0,86 (0,78–0,95)	HR = 0,95 (0,84–1,06)
	MonarchE [15]	Hormonoterapia + abemacyklil vs. hormonoterapia	2808 vs. 2829	IDFS HR = 0,7 (0,59–0,82)	Dane niedojrzale
Przerzutowy ER-dodatni HER2-ujemny	FALCON [7]	Fulwestrant vs. anastrozol	230 vs. 232	PFS 16,6 vs. 13,8 mies., HR = 0,797 (0,637–0,999)	HR = 0,88 (0,63–1,22)
	PALOMA-2 [8]	Palbocyklil + letrozol vs. letrozol	444 vs. 222	PFS 27,6 vs. 14,5 mies., HR = 0,563 (0,461–0,687)	53,9 vs. 51,2 mies., HR = 0,956 (0,77–1,177), NS
	MONALEESA-2 [9]	Rybocyklil + letrozol vs. letrozol	334 vs. 334	PFS 25,3 vs. 16 mies., HR = 0,57 (0,46–0,7)	63,9 vs. 51,4 mies., HR = 0,76 (0,63–0,93)
	MONALEESA-7 [10]	Rybocyklil + hormonoterapia vs. hormonoterapia	335 vs. 337	PFS 23,8 vs. 13 mies., HR = 0,55 (0,44–0,69)	58,7 vs. 48 mies., HR = 0,76 (0,61–0,96)
	MONARCH-3 [11]	Abemacyklil + inhibitor Aromatazy vs. inhibitor aromatazy	328 vs. 165	PFS 28,2 vs. 14,8 mies., HR = 0,525 (0,415–0,665)	Dane niedojrzale
	PALOMA-3 [12]	Palbocyklil + fulwestrant vs. fulwestrant	347 vs. 174	PFS 11,2 vs. 4,6 mies., HR = 0,5 (0,4–0,62)	34,9 vs. 28 mies., HR = 0,81 (0,64–1,029), NS
	MONALEESA-3 [13]	Rybocyklil + fulwestrant vs. fulwestrant	484 vs. 242	PFS 20,5 vs. 12,8 mies., HR = 0,59 (0,48–0,73)	53,7 vs. 41,5 mies., HR = 0,73 (0,59–0,9)
	MONARCH-2 [14]	Abemacyklil + fulwestrant vs. fulwestrant	446 vs. 223	PFS 16,9 vs. 9,3 mies., HR = 0,553 (0,449–0,681)	46,7 vs. 37,3 mies., HR = 0,757 (0,606–945)
	SOLAR-1 [16]	Alpelisib + fulwestrant vs. fulwestrant	169 vs. 172	PFS 11 vs. 5,7 mies., HR = 0,65 (0,5–0,85)	39,3 vs. 31,4 mies., HR = 0,86 (0,64–1,15), NS
	HERA [18]	Chemioteropia + trastuzumab vs. chemioteropia	1702 vs. 1692	DFS HR = 0,76 (0,68–0,86)	HR = 0,74 (0,64–0,86)
Wczesny HER2–dodatni	NSABP B-31 i N-9831 [19]	Chemioteropia + trastuzumab vs. chemioteropia	2028 vs. 2018	DFS HR = 0,6 (0,53–0,68)	HR = 0,63 (0,54–0,73)
	NEOSPHERE [20]	Chemioteropia + pertuzumab + trastu- zumab vs. chemioteropia + trastuzumab	107 vs. 107	DFS HR = 0,6 (0,28–1,27)	Brak danych
	APHINITY [21]	Chemioteropia + pertuzumab+ trastu- zumab vs. chemioteropia + trastuzumab	2400 vs. 2404	IDFS HR = 0,76 (0,64–0,91)	HR = 0,85 (0,67–1,07), NS
	KATHERINE [24]	Trastuzumab emtanzyny vs. trastuzumab w chorobie resztkowej	743 vs. 743	IDFS HR = 0,5 (0,39–0,64)	Dane niedojrzale
	ExteNET [28]	Niraparyb vs. placebo	670 vs. 664	IDFS HR = 0,58 (0,41–0,82)	HR = 0,79 (0,55–1,13), NS



Tabela 1 cd. Podsumowanie wyników badań nad lekami celowanymi u chorych na raka piersi

Wskaźanie — rak piersi	Badanie	Schemat leczenia	Liczba chorych	Mediana DFS/PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)
Przerzutowy HER2-dodatni	CLEOPATRA [22]	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel vs. trastuzumab + docetaksel	402 vs. 406	PFS 18,5 vs. 12,4 mies., HR = 0,62 (0,51–0,75)	57,1 vs. 40,8 mies., HR = 0,69 (0,58–0,82)
	EMILIA [23]	Trastuzumab emtanzyny vs. lapatynib + kapecytabina	495 vs. 496	PFS 9,6 vs. 6,4 mies., HR = 0,65 (0,55–0,77)	29,9 vs. 25,9 mies., HR = 0,75 (0,64–0,88)
	DESTINY- Breast03 [25] Lapa [26]	Trastuzumab derukstekan vs. trastuzumab emtanzyny Lapatynib + kapecytabina vs. kapecytabina	261 vs. 263 207 vs. 201	PFS HR = 0,28 (0,22–0,37) TTP HR = 0,57 (0,43–0,77)	Dane niedojrzale HR = 0,87 (0,71–1,08), NS
Wczesny TNBC	HER2CLIMB [27]	Trastuzumab + kapecytabina + tukatynib vs. trastuzumab + kapecytabina	410 vs. 202	PFS 7,6 vs. 4,9 mies., HR = 0,57 90,47–0,7)	24,7 vs. 19,2 mies., HR = 0,73 (0,59–0,9)
	KEYNOTE-522 [32]	Chemioterapia + pembrolizumab vs. chemioterapia	784 vs. 390	3-letni EFS: 84,5% vs. 76,8%, HR = 0,63 (0,48–0,82)	Dane niedojrzale
	KEYNOTE-355 [29]	Chemioterapia + pembrolizumab vs. chemioterapia	566 vs. 281	*PD-L1 CPS ≥10: PFS 9,7 vs. 5,6 mies., HR = 0,66 (0,5–0,88)	*PD-L1 CPS ≥10: 23 vs. 16,1 mies., HR = 0,73 (0,55–0,95)
Przerzutowy TNBC	IMpassion-130 [30]	Nab-paklitaksel + atezolizumab vs. nab-paklitaksel	451 vs. 451	**PD-L1 + PFS: 7,5 vs. 5,0 mies., HR = 0,62 (0,49–0,78)	**PD-L1 + : 25,4 vs. 17,9 mies., HR = 0,67 (0,53–0,86)
	IMpassion-131 [31]	Paklitaksel + atezolizumab vs. paklitaksel	431 vs. 220	**PD-L1 + PFS: 6 vs. 5,7 mies., HR = 0,82 (0,6–1,12)	**PD-L1 + : 22,1 vs. 28,3 mies., HR = 1,11 (0,76–1,64), NS
	ASCENT [33]	Sacytuzumab gowitekan vs. chemioterapia	235 vs. 233	PFS 5,6 vs. 1,7 mies.; HR = 0,41 (0,32–0,52)	12,1 vs. 6,7; HR = 0,48 (0,38–0,59)
BRCA wczesny HER2-ujemny	OLYMPIA [34]	Olaparyb vs. placebo	921 vs. 915	IDFS HR = 0,63 (0,5–0,78)	HR = 0,68 (0,47–0,97)
	OLYMPIAD [35]	Olaparyb vs. chemioterapia	205 vs. 97	PFS 7 vs. 4,2 mies., HR = 0,58 (0,43–0,8)	19,3 vs. 17,1 mies., HR = 0,9 (0,66–1,23), NS
	EMBRACA [36]	Talazoparyb vs. chemioterapia		PFS 8,6 vs. 5,6 mies., HR = 0,54 (0,41–0,7)	22,3 vs. 19,5 mies., HR = 0,76 (0,55–1,06), NS

DFS (disease-free survival) — czas przeżycia wolnego od choroby; CPS — combined positive score; IDFS (invasive disease-free survival) — czas przeżycia przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej; ER — receptor estrogenowy; HR (hazard ratio) — ryzyko względne; NS — nieistotne statystycznie; OS (overall survival) — czas przeżycia całkowitego; PD-L1 (programmed death ligand 1) — ligand typu 1 programowanej śmierci; PFS (progression-free survival) — czas przeżycia wolnego od progresji; TNBC (triple-negative breast cancer) — potrójnie ujemny rak piersi; *grupa PD-L1 + w badaniu z pembrolizumabem (test DAKO 22C3); **grupa PD-L1 + w badaniu z atezolizumabem (test VENTANA SP142)

Konflikt interesów

K.P.: honorarium za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne oraz opłaty za fee kongresów naukowych: Roche, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, MSD, AstraZeneca, Gilead, Teva, Egis, Vipha.

A.J.-G.: honorarium za konsultacje/wykłady/szkolenia/badania kliniczne: AstraZeneca, Novartis, Roche, Gilead, Eli Lilly, Amgen, Pfizer, MSD.

Piśmiennictwo

- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021; 32(10): 1216–1235, doi: [10.1016/j.annonc.2021.06.023](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023), indexed in Pubmed: [34242744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242744/).
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(12): 1475–1495, doi: [10.1016/j.annonc.2021.09.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019), indexed in Pubmed: [34678411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678411/).
- Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* 2011; 378(9793): 771–784, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8).
- Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet.* 2015; 386(10001): 1341–1352, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1).
- Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. BIG 1-98 Collaborative Group, International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011; 12(12): 1101–1108, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70270-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70270-4), indexed in Pubmed: [22018631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018631/).
- Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(12): 1135–1141, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70257-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70257-6), indexed in Pubmed: [21087898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21087898/).
- Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10063): 2997–3005, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3), indexed in Pubmed: [27908454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908454/).
- Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 174(3): 719–729, doi: [10.1007/s10549-018-05125-4](https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4), indexed in Pubmed: [30632023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632023/).
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Annals of Oncology.* 2021; 32: S1290–S1291, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.2090](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2090).
- Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(5): 851–859, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-21-3032](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032), indexed in Pubmed: [34965945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34965945/).
- Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPJ Breast Cancer.* 2021; 7(1): 80, doi: [10.1038/s41523-021-00289-7](https://doi.org/10.1038/s41523-021-00289-7), indexed in Pubmed: [34158513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34158513/).
- Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al. Overall Survival With Palbociclib And Fulvestrant in Women With HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-Blind, Phase 3 Randomized Study. *Clin Cancer Res.* 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1158/1078-0432.CCR-22-0305](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0305), indexed in Pubmed: [35552673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35552673/).
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021; 32(8): 1015–1024, doi: [10.1016/j.annonc.2021.05.353](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353), indexed in Pubmed: [34102253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102253/).
- Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(1): 116–124, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.4782](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782), indexed in Pubmed: [31563959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563959/).
- Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. monarchE Committee Members. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol.* 2021; 32(12): 1571–1581, doi: [10.1016/j.annonc.2021.09.015](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015), indexed in Pubmed: [34656740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656740/).
- André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK-3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021; 32(2): 208–217, doi: [10.1016/j.annonc.2020.11.011](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011), indexed in Pubmed: [33246021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246021/).
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8): 1139–1150, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6), indexed in Pubmed: [34339645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34339645/).
- Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017; 389(10075): 1195–1205, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2), indexed in Pubmed: [28215665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28215665/).
- Gallagher CM, More K, Masaque A, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014; 32(33): 3744–3752, doi: [10.1200/JCO.2014.55.5730](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.5730), indexed in Pubmed: [25332249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25332249/).
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 791–800, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).
- Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2021; 39(13): 1448–1457, doi: [10.1200/JCO.20.01204](https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204), indexed in Pubmed: [33539215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539215/).
- Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4): 519–530, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0), indexed in Pubmed: [32171426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171426/).
- Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 732–742, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1), indexed in Pubmed: [28526536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526536/).
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(7): 617–628, doi: [10.1056/NEJMoa1814017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017), indexed in Pubmed: [30516102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516102/).
- Cortés J, Kim SB, Chung WR, et al. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(12): 1143–1154, doi: [10.1056/NEJMoa2115022](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022), indexed in Pubmed: [35320644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320644/).
- Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist.* 2010; 15(9): 924–934, doi: [10.1634/theoncologist.2009-0181](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0181), indexed in Pubmed: [20736298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20736298/).
- Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER-2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2022; 33(3): 321–329, doi: [10.1016/j.annonc.2021.12.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.005), indexed in Pubmed: [34954044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34954044/).

28. Chan A, Moy B, Mansi J, et al. ExteNET Study Group. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer*. 2021; 21(1): 80–91.e7, doi: [10.1016/j.clbc.2020.09.014](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.09.014), indexed in Pubmed: [33183970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33183970/).
29. Cortes J, Cescon D, Rugo H, et al. Abstract GS1-02: Final results of KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Research*. 2022; 82(4_Supplement): GS1-02-GS1-02, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs21-gs1-02](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs21-gs1-02).
30. Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021; 32(8): 983–993, doi: [10.1016/j.annonc.2021.05.355](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.355), indexed in Pubmed: [34272041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272041/).
31. Miles D, Gligorov J, André F, et al. IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021; 32(8): 994–1004, doi: [10.1016/j.annonc.2021.05.801](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801), indexed in Pubmed: [34219000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34219000/).
32. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386(6): 556–567, doi: [10.1056/NEJMoa2112651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651), indexed in Pubmed: [35139274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35139274/).
33. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384(16): 1529–1541, doi: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485), indexed in Pubmed: [33882206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882206/).
34. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with - or -Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384(25): 2394–2405, doi: [10.1056/NEJMoa2105215](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215), indexed in Pubmed: [34081848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34081848/).
35. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(4): 558–566, doi: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012), indexed in Pubmed: [30689707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689707/).
36. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020; 31(11): 1526–1535, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.2098](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098), indexed in Pubmed: [32828825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828825/).

Izabela Kłorek, Paweł Różanowski

Oddział Onkologii Klinicznej i Immunoonkologii z Pododdziałem Dziennym i Izbą Przyjęć, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu

Nadciśnienie tętnicze w onkologii klinicznej

Hypertension in clinical oncology

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Izabela Kłorek
Oddział Onkologii Klinicznej
i Immunoonkologii z Pododdziałem
Dziennym i Izbą Przyjęć,
Wielkopolskie Centrum Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
e-mail: izabelaklorek@gmail.com

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze (HT, *hypertension*) stanowi poważny problem w populacji chorych dorosłych. Dotyczy około 1/3 osób powyżej 18. roku życia. Częstość występowania HT, podobnie jak nowotworów złośliwych rośnie z wiekiem, dlatego w momencie stawiania diagnozy onkologicznej chorzy często leczą się z powodu HT. Ponadto sam nowotwór i leczenie onkologiczne (wraz ze wspomagającym) często przyczyniają się do rozwoju HT *de novo*, lub nasilenia już istniejącego. Dotyczy to kolejnej 1/3 pacjentów. Jest to problem, z którym onkolog kliniczny spotyka się w swojej praktyce każdego dnia, a który w sposób bezpośredni, lub pośredni (poprzez wynikające z HT powikłania narządowe), bywa przyczyną niewłączenia, lub przedwczesnego zakończenia terapii przeciwnowotworowej.

W odniesieniu do leków blokujących neoangiogenezę HT jest jednocześnie czynnikiem predykcyjnym lepszej odpowiedzi, co przekłada się nawet na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Diagnozę HT u pacjentów onkologicznych należy stawiać wcześnie, w sposób prawidłowy, a skuteczną terapię hipotensyjną stosować w sposób zindywidualizowany. Może się to przyczynić do zmniejszenia liczby i nasilenia powikłań sercowo-naczyniowych oraz poprawy rokowania i przeżycia, także z powodu choroby nowotworowej.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, chemioterapia, leki antyangiogenne, inhibitory kinaz tyrozynowych, radioterapia

ABSTRACT

Hypertension is a serious problem in adult patient population. It concerns about of 1/3 people over 18 years of age. The prevalence of hypertension, just like cancers increases with age therefore oncological patients are often treated for hypertension at the time of cancer diagnosis. Furthermore the cancer and oncological treatment (incl. supportive) often are the reason of development of hypertension *de novo* or increased of the already existing. This situation concerns further 1/3 of patients. This is a problem which oncologists meet in their everyday practice. It is also the reason why oncological patients are not being included to anticancer therapy or anticancer treatment is premature terminated. With regard to drugs that block neoangiogenesis, hypertension is also the predictive factor of better response for the treatment, which also results in longer overall survival. The diagnosis of hypertension must be made early, appropriately, while effective antihypertensive therapy should be used in an individualized approach. This may contribute to reducing the number and severity of cardiovascular complications and improving prognosis and survival also due to cancer.

Key words: hypertension, chemotherapy, antiangiogenic drugs, tyrosine kinase inhibitors, radiotherapy

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 3: 209-221

Podstawy epidemiologii, diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze (HT, *hypertension*) to choroba charakteryzująca się patologicznym wzrostem ciśnienia

tętniczego krwi (BP, *blood pressure*). Stanowi jedną z najczęstszych chorób pacjentów dorosłych. Rozpoznaje się je, gdy wartości BP (wg polskich wytycznych rozumianych jako średnia z co najmniej dwóch pomiarów dokonanych podczas dwóch różnych wizyt)

wynoszą: skurczowe ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowe ≥ 90 mm Hg (tab. 1), a ich przekroczenie upoważnia do rozpoczęcia interwencji farmakologicznej, najlepiej nie później, niż w ciągu 4 tyg. [1–3]. W wybranych przypadkach leczenie hipotensyjne należy rozważyć już przy niższych wartościach BP (np. u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, lub wysokim ryzykiem ich wystąpienia, z cukrzycą, czy przewlekłą chorobą nerek próg dla skurczowego BP obniża się do 130 mm Hg), lub rozpocząć je bez zbędnej zwłoki (np. gdy wartości BP wynoszą: skurczowe ≥ 160 i/lub rozkurczowe ≥ 100 mm Hg) [3].

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), mimo prostej diagnostyki i powszechnie dostępnego leczenia, HT nadal stanowi pierwszą przyczynę przedwczesnych zgonów na świecie.

Tabela 1. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego krwi (BP) oraz nadciśnienia tętniczego (HT) [1, 2]

Kategoria*	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
Optymalne BP	< 120	i < 80
Prawidłowe BP	120–129	i/lub 80–84
Wysokie prawidłowe BP	130–139	i/lub 85–89
Nadciśnienie 1. stopnia	140–159	i/lub 90–99
Nadciśnienie 2. stopnia	160–179	i/lub 100–109
Nadciśnienie 3. stopnia	≥ 180	i/lub ≥ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥ 140	i < 90

*zgodnie z wytycznymi PTNT stopniowanie HT jest właściwe jedynie dla pomiarów wykonanych w gabinecie lekarskim; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że mniej niż połowa populacji z HT (w skali świata — 42%) leczy się z tego powodu, ale tylko co piąty mieszkaniec globu jest kontrolowany i leczony w sposób optymalny. Mimo że trwa kolejna dekada XXI wieku, obserwujemy niezwykle dynamiczny rozwój technologii i medycyny, w tym leki ukierunkowane molekularnie, terapie genowe, immunoterapie, WHO uznało temat tej pozornie banalnej choroby za wciąż tak aktualny i istotny, że w 2021 roku, po ponad 20 latach od ostatniej wersji, opublikowało kolejne wytyczne dedykowane wyłącznie HT [3]. Niestety, w przeciwieństwie do rekomendacji Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [1] oraz *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension* (ESC/ESH) [2], wytyczne WHO praktycznie nie podejmują zagadnienia HT w populacji pacjentów w trakcie terapii onkologicznych.

Problem ten został szerzej poruszony w konsensusie *International Cardio-Oncology Society*, wydanym pod auspicjami ESC, poświęconym pięciu najważniejszym grupom działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego w onkologii: dysfunkcji i uszkodzeniu mięśnia sercowego, zapaleniu mięśnia sercowego, arytmii i wydłużeniu odstępu QT, toksyczności naczyniowej i właśnie HT. Zwrócono uwagę na rozbieżności między towarzystwami naukowymi co do progów diagnostycznych i terapeutycznych HT, jednocześnie zaproponowano ujednolicone kryteria dla pacjentów onkologicznych. Proóg rozpoznania HT u chorego z nowotworem złośliwym ustalono na poziomie > 130 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i/lub > 80 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego, jednocześnie jest to wartość, przy której należy rozpocząć leczenie u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka — chorobą układu sercowo-naczyniowego, białkomoczem lub cukrzycą. U pozostałych pacjentów

Tabela 2. Kryteria stopniowania poziomu toksyczności dla nadciśnienia tętniczego według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v. 5.0)* [7]

Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
SBP: 120–139 mm Hg, lub DBP: 80–89 mm Hg ¹	SBP: 140–159 mm Hg, lub DBP: 90–99 mm Hg ¹ ; wskazana zmiana początkowej/wyjściowej interwencji medycznej; nawrotowe lub przetrwałe HT (≥ 24 godz.); objawowy wzrost SBP > 20 mm Hg lub do wartości $> 140/90$ mm Hg; wskazane leczenie hipotensyjne (monoterapia)	SBP ≥ 160 mm Hg, lub DBP ≥ 100 mm Hg ¹ ; wskazana interwencja medyczna; wskazana terapia więcej niż jednym lekiem hipotensyjnym lub bardziej intensywna terapia hipotensyjna niż stosowana dotychczas	Stan zagrażający życiu (np. HT złośliwe, przejściowe lub stałe deficyty neurologiczne, przełom nadciśnieniowy); wskazana natychmiastowa interwencja

*skala 5-stopniowa, stopień 5 — „śmierć pacjenta”; przedstawiono stopniowanie toksyczności wyłącznie dla pacjentów dorosłych, w oryginale CTCAE v. 5.0 podano stopniowanie także dla młodocianych/dorastających (*adolescent*) i dzieci (*pediatric*); DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; ¹jeśli poprzednio wartości BP w normie; HT (*hypertension*) — nadciśnienie tętnicze

onkologicznych (bez czynników ryzyka) włączenie terapii hipotensyjnej zaleca się powyżej wartości 140/90 mm Hg. Co ważne, eksperci zalecają, aby rozważyć przerwanie leczenia onkologicznego, jeśli wartości BP przekraczają: skurczowe — 180 mm Hg i/lub rozkurczowe — 110 mm Hg. Terapia onkologiczna, w zależności od indywidualnej analizy przypadku oraz oceny korzyści i ryzyka, może być przerywana na stałe lub czasowo do momentu obniżenia wartości BP do poziomu nieprzekraczającego odpowiednio 160/100 mm Hg. Ten sam próg dotyczy pacjentów, u których stwierdzono powikłanie HT (zawał serca, udar, encefalopatia) [4].

Dane z ostatnich dwóch dekad wskazują na ciągły wzrost częstości występowania HT także w Polsce. Wyniki badania NATPOL 2011 pokazały, że problem ten dotyczy łącznie 32% Polek i Polaków w wieku 18–79 lat, co wskazuje na 2-procentowy wzrost w ciągu ostatnich 10 lat [5]. Do tej liczby należy dodać ponad milion osób z HT po 80. roku życia (jak wynika z badania POLSENIOR) [6]. Z kolei badanie WOBASZ II z 2014 roku, które obejmowało chorych w wieku 19–99 lat, wykazało, iż podwyższone BP dotyczy nawet 42,7% populacji [7]. Na podstawie badań NATPOL i WOBASZ liczbę chorych na HT w Polsce można oszacować na około 11 milionów [1]. Zatem praktykujący onkolog każdego dnia musi spotkać przynajmniej kilkoro pacjentów, u których jedną z chorób współistniejących jest HT. Ponadto HT może być zdarzeniem niepożądanym wynikającym z leczenia onkologicznego, wówczas dodatkowo klasyfikujemy je zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 5.0*. (CTCAE v.5.0) według 5-stopniowej skali (tab. 2), której najnowsza wersja 6.0 — zgodnie z zapowiedziami *National Cancer Institute* — ma zostać opublikowana w 2022 roku [8].

Wyróżnia się HT pierwotne oraz wtórne. W przypadku HT pierwotnego przyczyna jest nieznana i z taką sytuacją w codziennej praktyce mamy do czynienia najczęściej. Dotyczy ono 92–93% chorujących. Choć nieznany jest mechanizm prowadzący do rozwoju HT, dzięki licznym badaniom, którym początek dało *Framingham Heart Study* przeprowadzone w latach czterdziestych XX wieku zdefiniowano wiele czynników, które znamienne zwiększają ryzyko jego wystąpienia. Do modyfikowalnych czynników ryzyka należą: palenie tytoniu, hipercholesterolemia, hiperurykemia, nadwaga/otyłość, siedzący tryb życia, spoczynkowa czynność serca powyżej 80 skurczów/min oraz wybrane negatywne czynniki psychospołeczne i socjoekonomiczne. Do grupy czynników niemodyfikowalnych zaliczają się: płeć męska, wiek (≥ 55 lat u mężczyzn, ≥ 65 lat u kobiet), obciążony wywiad rodzinny w kierunku chorób układu krążenia (u kobiet zachorowanie przed 65, u mężczyzn przed 55. r.ż.), HT rozpoznane w młodym wieku u rodziców, lub w wywiadzie rodzinnym oraz przedwczesna menopauza u kobiet [1–3, 9, 10].

Tabela 3. Główne przyczyny wtórnego nadciśnienia [1–3, 9]

Choroby nerek
Miażdżowe: ostre i przewlekłe zapalenie kłębuszków nerkowych, torbielowatość nerek, wodonercze, nefropatia cukrzycowa
Nadciśnienie naczyniowonerkowe: zwężenie tętnicy nerkowej, zapalenie naczyń wewnątrznerkowych
Guzy wydzielające się z aparatu przykłębuszkowego nerek wydzielające w nadmiarze reninę
Zespoły pierwotnej retencji sodu (zespół Liddle’a, zespół Gordona)
Choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego
Hiperaldosteronizm pierwotny
Zespół Cushinga
Guzy wydzielające katecholaminy — guz chromochłonny i przyzwojaki
Nadczynność lub niedoczynność tarczycy
Nadczynność przytarczyc
Zespół rakowiaka
Akromegalia
Hipoglikemia
Ostry stres
Oparzenia
Odstawienie alkoholu u osób uzależnionych
Stan po dużych zabiegach operacyjnych
Tło psychogenne
Hiperwentylacja
Choroby układu nerwowego
Zespół Guillaina-Barrego
Porażenie czterokończynowe
Dysautonomia rodzinna
Leki
Sympatykomimetyki, glikokortykosteroidy, erytropoetyna, cyklosporyna, takrolimus, inhibitory monoaminooksydazy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, preparaty lukrecji, karbenoksolon, doustne środki antykoncepcyjne, leki onkologiczne (m.in.: inhibitory wielokinasowe, leki antyangiogenne, hormonoterapia)
Substancje toksyczne, używki
Narkotyki, zatrucie metalami ciężkimi, nadużywanie alkoholu, nikotyna
Koarktaacja aorty
Stan przedrzucawkowy lub rzucawka
Zespół obturacyjnego bezdechu sennego
Zwiększona objętość płynu wewnątrznaczyniowego

Wtórne HT to choroba, w której znany jest czynnik będący bezpośrednią przyczyną podwyższonego BP i na ogół jest ono objawowe. Dotyczy zdecydowanie mniejszej liczby chorych (7–8%). Główne przyczyny wtórnego HT przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 4. Kryteria rozpoczęcia terapii hipotensyjnej, docelowe i niezalecane wartości ciśnienia tętniczego w zależności od wieku pacjenta i typu nadciśnienia tętniczego [1, 2]

	Nadciśnienie tętnicze skurczowo-rozkurczowe			Izolowane nadciśnienie skurczowe
	< 65 lat	65–80 lat	> 80 lat	
Kryterium BP dla rozpoczęcia terapii	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 160/90	≥ 140
I (pośredni) cel terapeutyczny SBP*	< 140	–	–	< 140*
II (ostateczny) cel terapeutyczny SBP*	< 130	< 140	< 150	< 130*
SBP niezalecane	< 120	< 130	< 130	< 120*
Cel terapeutyczny DBP	< 80	< 80	< 80	–
DBP niezalecane	< 70	< 70	< 70	< 65

*W przypadku izolowanego HT w wieku podeszłym i bardzo podeszłym obowiązują kryteria rozpoczęcia terapii i docelowe oraz niezalecane wartości SBP odpowiednie do wieku; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

Nieleczone lub niewłaściwie leczone HT może doprowadzić do rozwoju poważnych powikłań, takich jak: przerost lewej komory serca, niewydolność serca, przyspieszony rozwój miażdżycy, zwiększenie sztywności tętnic, zawał serca, udar mózgu, niewydolność nerek, rozwarstwienie aorty, zmiany w naczyniach siatkówki, a w konsekwencji wymienionych — przedwczesny zgon [1–3, 10].

Pomiar BP powinien odbywać się w sposób wystandaryzowany. Jest to niezwykle istotne na każdym etapie od rutynowej kontroli BP, przez rozpoznanie HT, po cały okres leczenia i ew. jego modyfikacji. Standaryzacja pomiaru (niezależnie czy odnosi się do warunków domowych czy gabinetu lekarskiego) dotyczy trzech aspektów:

- wymagań co do sprzętu (np. sprawny aparat, z aktualnym certyfikatem, odpowiednia szerokość mankietu);
- przygotowania pacjenta (np. pomiar po co najmniej 5 min. odpoczynku i co najmniej 30 min. od użytki (kawa, herbata, papierosy), w pozycji siedzącej, w spokojnym, odpowiednio ciepłym pomieszczeniu);
- techniki (np. wymagany pomiar na obu kończynach górnych, w przypadku różnic należy wybrać wartość wyższą, a u chorych z arytmia (np. migotaniem przedsionków) badanie powinno być wykonane metodą osłuchową, w warunkach domowych zaleca się dwa pomiary w kilkuminutowych odstępach rano i dwa wieczorem o stałych godzinach, np. o 7.00 i 19.00).

Zaleca się także wykonanie różnych badań w procesie stawiania diagnozy HT. Podzielono je na trzy grupy:

- podstawowe (wykonywane u każdego pacjenta): morfologia krwi, glukoza na czczo, lipidogram, elektrolity (sód, potas), kwas moczowy, kreatynina i eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), ALT (*alanine aminotransferase*), TSH (*thyroid stimulating hormone*), badanie ogólne moczu oraz 12-odprowadzeniowe EKG;

- dodatkowe (zalecane u wszystkich chorych, ale wykonywane w miarę dostępności), np.: ECHO, USG nerek, badanie dna oka;
- rozszerzone (wykonywane w zależności od wskazań w ośrodkach referencyjnych), np.: USG tętnic szyjnych, 24-godzinne badanie EKG (Holter), dobowe wydalanie sodu i potasu z moczem [1, 2].

Leczenie HT obejmuje postępowanie nefarmakologiczne oraz farmakologiczne. Podstawowym celem terapii hipotensyjnej jest zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności. Istotą leczenia jest doprowadzenie wartości BP do uznanych za docelowe, lub — jeśli to niemożliwe — do wartości najbardziej do nich zbliżonych (tab. 4). Postępowanie nefarmakologiczne ma na celu modyfikację stylu życia: zachowanie odpowiedniej diety (m.in. zmniejszenie spożycia tłuszczów, zwłaszcza zwierzęcych, ograniczenie spożycia soli i alkoholu, a zwiększenie warzyw i owoców), zaprzestanie palenia tytoniu, a także systematyczna aktywność fizyczna [1–3, 10].

W terapii farmakologicznej HT zgodnie z aktualnymi rekomendacjami PTNT [1] oraz ESC/ESH [2], wyróżnia się 5 podstawowych grup leków stosowanych w terapii I i II rzutu; są to: diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne (preferowane tiazydopodobne), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (preferowane wazodylatacyjne i wybitnie kardioselektywne), antagoniści wapnia (preferowane pochodne dihydropirydynowe, zwłaszcza długodziałające), oraz dwie grupy leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA): inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) i leki blokujące receptor angiotensyny AT1 (ARB, *angiotensin receptor blockers*); W odniesieniu do każdej z wymienionych grup leków w dużych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność w zakresie redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności. Ponadto są dostępne w preparatach

Tabela 5. Preferowane grupy leków I i II wyboru w terapii nadciśnienia tętniczego w zależności od stanów i/lub chorób towarzyszących [1, 2]

Stan kliniczny	DT	BB	dhp CA	ndhp CA	ACE-I	ARB	AA	DP	MD
Przerost lewej komory serca					I	I			
Choroba niedokrwienna serca		I	II ^A	II ^B	I ¹	II ^{C2}	II ^D		
Niewydolność serca	II	I ³			I	II ^{C4}	II	II	
Migotanie przedsionków		I		I					
Tachyarytmie		I							
Tętniak aorty		I							
Miażdżycę tętnic kończyn dolnych			I		I				
Przebyty udar	I ⁵				II	I			
Zespół metaboliczny			II	II	I	I			
Cukrzyca	II ⁵		II		I ⁶	I			
Pacjent z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi					I ⁶	II ^{C7}			
Hiperurykemia lub dna moczanowa					I	I			
Nadciśnienie u osób w podeszłym wieku	I		I		II	II			
Nadciśnienie u osób po 80. r.ż.	I ⁸				II				
Izolowane nadciśnienie skurczowe	I		I		II	II			
Albuminuria/białkomocz			II ⁹	II	I	I			
Przewlekła choroba nerek					I	I			
Niewydolność nerek					I	I		II	
Ciąża		II ¹⁰	II ¹¹	II ¹²					I
Zaburzenia potencji		II ¹³	II		I	I			
Astma oskrzelowa/POCHP			I			I			
Jaskra		I							

I — lek pierwszego wyboru; II — lek drugiego wyboru; DT — diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne; BB — beta-adrenolityk; dhp CA — dihidropirydynowi antagoniści wapnia; ndhp CA — niedihidropirydynowi antagoniści wapnia; ACE-I — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB — leki blokujące receptor angiotensyny AT1; AA — antagoniści aldosteronu; DP — diuretyki pętlowe; MD — metyldopa; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc

^Aprzy objawach dławicowych; ^Bprzy nietolerancji BB; ^Cprzy nietolerancji ACE-I; ^Dpo zawale serca; ¹preferowany perindopril, ramipril, zofenopril; ²preferowany telmisartan i walsartan; ³tylko karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwołol; ⁴preferowany kandesartan i walsartan; ⁵preferowany indapamid; ⁶preferowany perindopril, ramipril; ⁷telmisartan ma status I; ⁸tylko indapamid; ⁹preferowana lerkanidypina; ¹⁰preferowany labetalol (trudno dostępny w Polsce), z innych BB tylko metoprolol; ¹¹tylko nifedypina; ¹²tylko werapamil; ¹³tylko nebiwołol

złożonych (np. 2 w 1), co jest niezwykle istotne u chorych z licznymi chorobami współistniejącymi i/lub stosujących polipragmazję. Wytyczne WHO nie zaliczają beta-adrenolityków do grupy leków „pierwszego wyboru” w terapii HT, ponieważ „stosunek korzyści do ryzyka nie został jednoznacznie wykazany”, z jednoczesnym wskazaniem jako przydatnych w grupie chorych z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca [3].

W przypadku indywidualnych wskazań oraz w HT opornym, w ramach terapii skojarzonej jako leki III i IV rzutu stosowane są także: alfa-adrenolityki, antagoniści aldosteronu, diuretyki pętlowe, agoniści receptorów imidazolowych, leki sympatykolityczne o działaniu obwodowym lub ośrodkowym.

Zasadniczym celem terapii hipotensyjnej jest normalizacja BP, jednak wobec dodatkowych korzyści

zaobserwowanych w dużych badaniach z zastosowania wybranych grup leków w ściśle określonych sytuacjach klinicznych wskazana jest indywidualizacja terapii (tab. 5). Pozwala ona także na uniknięcie niektórych działań niepożądanych w przypadku wybranych chorób współistniejących, co wynika z różnych właściwości farmakologicznych leków hipotensyjnych (tab. 6) [1, 2, 10].

Nadciśnienie tętnicze w onkologii

To, że tradycyjne cytostatyki mogą powodować lub nasilać istniejące HT, jest oczywiste dla każdego onkologa. Istnieją trzy podstawowe mechanizmy w jakich mogą prowadzić do rozwoju tego powikłania: 1) wazotoksyczność (dotyczy przede wszystkim cytostatyków

Tabela 6. Bezwzględne i względne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych [1, 2]

Grupa leków	Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
Diuretyki tiazydowe	Dna moczanowa	Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Hiponatremia < 130 mM/l Cięża
Beta-adrenolityki	Astma oskrzelowa Blok A-V II lub III stopnia	POChP Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Sportowcy i chorzy aktywni fizycznie
Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny)		Tachyarytmie Niewydolność serca
Antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)	Blok A-V II lub III stopnia Niewydolność serca Bradykardia < 50/min	Uporczywe zaparcia (werapamil)
ACE-I	Cięża Hiperkaliemia > 5mM/l Obustronne zwężenie tętnic nerkowych Zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki Zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej Obrzęk naczynioruchowy w wywiadach	
ARB	Cięża Hiperkaliemia > 5 mM/l Obustronne zwężenie tętnic nerkowych Zwężenie tętnicy jedynej czynnej nerki Przewlekła choroba nerek (eGFR < 30 ml/min)	
Antagoniści aldosteronu	Cięża Hiperkaliemia > 5 mM/l Przewlekła choroba nerek (eGFR < 30 ml/min)	

ACE-I — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB — leki blokujące receptor angiotensyny AT1; eGFR — estymowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc

drażniących i uszkodzających śródbłonek naczyń krwionośnych, co prowadzi do wzrostu sztywności ściany naczyń i/lub zaburzenia ich reaktywności), 2) kardiotoxyczność oraz 3) nefrotoxyczność. Do cytostatyków obarczonych ryzykiem rozwoju HT w trakcie lub po zakończeniu terapii należą między innymi: cisplatyna, cyklofosfamid, ifosfamid, alkaloidy vinca, gemcytabina, doksorubicyna [11–14]. Warto dodać, że istniejące HT może zwiększać ryzyko rozwoju niewydolności serca w efekcie stosowania określonych cytostatyków (np. doksorubicyny) [15] czy radioterapii na obszar śródpiersia [16]. Ocenę wpływu cytostatyków na ryzyko wystąpienia HT utrudnia fakt, że często stosowane są w schematach wielolekowych [12].

Postęp, jaki w ostatnich latach obserwuje się w leczeniu nowotworów złośliwych, to przede wszystkim nowe terapie systemowe — leki działające bardziej wybiórczo w stosunku do tradycyjnych cytostatyków. To także nowe czynniki/markery prognostyczne i predykcyjne, które umożliwiają stosowanie terapii onkologicznej w sposób bardziej zindywidualizowany. Wreszcie, systemowe leczenie onkologiczne to nie

tylko leki o bezpośrednim lub pośrednim działaniu przeciwnowotworowym, ale to także szeroko rozumiana terapia wspomagająca obejmująca: premedykację (np. glikokortykosteroidy, inhibitory 5-HT₃), zapobieganie powikłaniom oraz ich leczenie [np. G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factors*), erytropetyny, antybiotyki, leki anty-TNF (*tumor necrosis factor alpha*) i inne]. Co więcej, większość pacjentów w chwili postawienia diagnozy onkologicznej leczy się z powodu różnych chorób współistniejących, w tym schorzeń przewlekłych, a to jest związane z przyjmowaniem kilku, nierzadko kilkunastu dodatkowych leków. Wszystkie te leki mogą wchodzić we wzajemne interakcje i/lub wywoływać działania niepożądane, z którymi każdego dnia onkolog musi mierzyć się w praktyce klinicznej. Wśród obserwowanych są także te związane z BP, w tym: indukcja HT, nasilenie już istniejącego, słabsza skuteczność leków hipotensyjnych, a czasem naprzemienne wzrosty i spadki BP z powodu przyjmowania w ciągu doby różnych leków o przeciwstawnym działaniu [17].

Podstawową grupą leków stosowanych w onkologii związanej z indukcją HT są leki o działaniu antyangiogenym, w tym skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego (anty-VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz antagoniści receptora/ów dla VEGF (anty-VEGFR). Nie dziwi więc, że kolejną grupą leków generujących to powikłanie są inhibitory kinaz tyrozynowych (TKIs, *tyrosine kinase inhibitors*). Wynika to oczywiście z faktu, iż prawie każdy TKIs hamuje aktywność kinazy związanej z receptorem dla VEGF. Mechanizm powstawania lub nasilenia HT dla wymienionych grup leków wiąże się z naruszeniem „homeostazy naczyniowej” wynikającym z zaburzenia funkcjonowania VEGF, hamowaniem produkcji tlenu azotu w ścianie naczyń tętniczych, blokowaniem angiogenezy i wynikającym z tych działań — wzrostem oporu naczyniowego. Ponadto leki te wykazują tendencję do retencji płynów, co wynika między innymi z nieprawidłowej natriurezy, wazokonstrykcji zależnej od endoteliny-1 oraz mikroangiopatii zakrzepowej [16, 17]. Na podstawie dwóch metaanaliz, z których każda obejmowała ponad 70 badań klinicznych oszacowano, że względne ryzyko wystąpienia HT podczas terapii TKIs wynosi 3,78 [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 3,15–4,54] [18], a inhibitorami angiogenezy — 5,28 (95% CI 4,53–6,15) [19], przy czym w drugiej metaanalizie nie wykazano różnic między lekami o wyłącznym działaniu anty-VEGF(R), a TKIs.

Bewacyzumab (przeciwciało monoklonalne anty-VEGF) jest stosowany głównie w leczeniu chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, ale także piersi, nerki, jajnika, szyjki macicy, płuca (o etiologii innej niż płaskonabłonkowa) oraz glejaka wielopostaciowego. W badaniach klinicznych, wśród chorych otrzymujących bewacyzumab, obserwowano zwiększoną częstość występowania HT (wszystkich stopni wg CTCAE) do 42,1%, zaś w stopniu 3. i 4. od 0,4% do 17,9%. Przełom nadciśnieniowy (stopień 4. wg CTCAE) dotyczył ≤ 1,0% pacjentów. W ogromnej większości przypadków HT poddawało się skutecznej terapii doustnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak ACE-I, leki moczopędne, antagoniści wapnia. Opisano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii nadciśnieniowej, które u pojedynczych chorych prowadziły do zgonu [11, 20]. Kolejnym przedstawicielem leków o działaniu antyangiogenym, stosowanym w zaawansowanym raku jelita grubego jest aflibercept (białko fuzyjne anty-VEGF). W badaniu rejestracyjnym obserwowano występowanie HT wszystkich stopni według CTCAE u 41,2% leczonych, a HT w stopniu 3. dotyczyło 19,1%. Ponad połowa chorych z nieprawidłowymi wartościami BP manifestowała je w trakcie pierwszych dwóch cykli terapii [11, 21]. Sunitynib to inhibitor wielu kinaz związanych m.in. z receptorami dla czynników wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGFR α i β , *platelet-derived growth factor receptor*), dla śródbłonka naczyniowego (VEGFR1-3), czy komórek pnia

(KIT), stosowany na przykład w terapii guzów podściełki przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*), dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki (PNET, *pancreatic neuroendocrine tumor*) czy raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell carcinoma*). Nadciśnienie tętnicze podczas stosowania tego leku występuje u około 30% pacjentów. Zazwyczaj rozwija się ono w ciągu pierwszych 3–4 tygodni terapii. Przypadki ciężkiego HT dotyczyły 4,7% pacjentów [11, 22]. Sorafenib, kolejny inhibitor wielokinazowy, w tym kinaz wewnątrzkomórkowych (Raf) oraz związanych bezpośrednio z receptorami (VEGFR1-3, PDGFR β), jest stosowany przede wszystkim w leczeniu zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy, RCC oraz raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*). Wśród pacjentów przyjmujących ten lek problem HT dotyczy co najmniej 10% osób. Zazwyczaj pojawia się w ciągu pierwszych 6 tygodni terapii. Rzadko obserwuje się ciężkie HT; w stopniu 3. według CTCAE u mniej niż 1% chorych, w stopniu 4. nie obserwowano [11, 23, 24]. Pazopanib (inhibitor VEGFR1-3, PDGFR α i β), zarejestrowany w terapii zaawansowanego RCC oraz mięsaków tkanek miękkich, wywołuje HT u blisko 50% chorych. Objawy choroby zazwyczaj występują w trakcie pierwszych 18 tygodni terapii [25, 26]. Kolejnym TKI, który może powodować HT, jest stosowany w zaawansowanym RCC — aksytynib. Wśród pacjentów przyjmujących ten lek podwyższone wartości BP obserwuje się zazwyczaj w pierwszych 4 tygodniach leczenia, choć wpływ leku na obecność HT był odnotowany już w czwartym dniu jego stosowania. Nadciśnienie tętnicze występuje u prawie 40% leczonych, co ważne, w stopniu 3. według CTCAE dotyczy nawet co 5 pacjenta. To działanie niepożądane, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), jest zresztą jednym z najważniejszych czynników wpływających na ewentualną zmianę dawkowania leku [11, 27]. Podczas terapii regorafenibem (TKI stosowanym w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, HCC oraz GIST) występowanie podwyższonych wartości BP obserwowano w badaniach klinicznych u blisko 30% chorych. Zdecydowana większość z nich rozwija HT w pierwszych 4 tygodniach leczenia. Warto zwrócić uwagę, że odsetek chorych z HT był różny w zależności od rozpoznania klinicznego w jakim lek był stosowany. Najczęściej obserwowano to powikłanie u chorych z GIST, aż u 60,6% chorych, a najrzadziej wśród pacjentów z HCC — 31% [28]. Ramucyrumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne, inhibitor angiogenezy, którego działanie polega na blokowaniu receptora VEGFR2, zapobiegając jego aktywacji wynikającej z wiązania się z odpowiednimi ligandami (VEGF-A, C i D). Lek jest zarejestrowany w terapii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, jelita grubego, żołądka i HCC (w Polsce dotychczas nierefundowany). Podczas jego stosowania HT obserwowano u 20–30%

pacjentów; 3. stopień toksyczności dotyczył 8–15% badanych [11, 29]. Lekiem, który bardzo często powoduje HT (nawet u 2/3 chorych) jest dostępny w Polsce w terapii zaawansowanego RCC, a od niedawna także HCC, inhibitor kinaz RET, MET, VEGFR1-3 — kabozantynib. Warto dodać, że HT obserwowano częściej w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (67%), w porównaniu z pacjentami, u których uprzednio zastosowano terapię ukierunkowaną na VEGF (37%) [30]. Także lenwatynib, inhibitor kinaz związanych między innymi z receptorami VEGFR1-3, PDGFR α , KIT, RET, czy dla czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR1–4, *fibroblast growth factor receptor*), stosowany u chorych z zaawansowanym HCC, RCC i dobrze zróżnicowanym rakiem tarczycy, bardzo często wywołuje HT, zwłaszcza u chorych na raka tarczycy (68,6%). Wśród pacjentów z HCC odsetek ten wyniósł 44% [31].

Inhibitory kinazy tyrozynowej ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) również mogą wywoływać lub nasilać istniejące HT. Na przykład wśród pacjentów leczonych brygatynibem — inhibitorem ALK, rearanzacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) oraz receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R, *insulin-like growth factor 1 receptor*) — stosowanym w leczeniu chorych na zaawansowanego/przerzutowego niedrobnokomórkowego ALK dodatniego raka płuc, HT obserwowano u 30% chorych, u 11% osiągnęło 3. stopień według CTCAE v. 5.0. Co więcej, średnie skurczowe i rozkurczowe BP wzrastało u wszystkich pacjentów z upływem czasu [32].

Kolejną grupą leków, podczas stosowania których możemy zaobserwować nasilenie już istniejącego lub wygenerowanie HT są inhibitory kinaz BRAF (wemurafenib, dabrafenib, encorafenib) i MEK (kobimetynib, trametynib, binimetynib), dostępne w Polsce wyłącznie w terapii czerniaka, na świecie także innych nowotworów z mutacjami BRAF (rak płuca, jelita grubego). Na przykład terapia dabrafenibem i trametynibem generuje lub nasila istniejące wcześniej HT u nawet 20% chorych [33].

Hormonoterapia to jedna z najważniejszych metod leczenia systemowego w takich nowotworach jak rak prostaty u mężczyzn, czy rak piersi — głównie, choć nie tylko — u kobiet. Do szeroko rozumianej hormonoterapii w raku prostaty, oprócz tradycyjnych, dobrze znanych leków [agoniści/antagoniści LHRH (*luteinizing hormone release hormone*), antyandrogeny] wkraczają nowe, coraz szerzej stosowane terapie systemowe, tak zwane ARTA (*androgen pathway targeting agents*), które również mogą indukować, lub nasilać istniejące HT. Octan abirateronu może powodować wzrost BP, hipokaliemię i retencję płynów jako następstwo zwiększenia stężenia mineralokortykosteroidów wynikające z hamowania cytochromu CYP17. Jednoczesne podawanie kortykosteroidu (prednizon/prednizolon) w niskich dawkach (5–10 mg na dobę) hamuje wydzielanie hormonu

adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. W badaniu rejestracyjnym częstość występowania HT w grupie chorych z opornym na kastrację rakiem prostaty zaobserwowano u 14,5% pacjentów [11, 34]. Innym ATRA, coraz szerzej stosowanym z uwagi na nową rejestrację w tak zwanej chorobie M0 „high-risk” jest enzalutamid, antagonist receptoru androgenowego, który także dość często generuje wzrosty BP. Na przykład w badaniu PROSPER HT stwierdzono u 12% badanych, u 5% co najmniej w stopniu 3. według CTCAE [35].

Jak wspomniano wyżej, hormonoterapia to także bardzo istotna metoda leczenia radykalnego i paliatywnego najczęstszego nowotworu w populacji kobiet — raka piersi (wykazującego ekspresję receptora estrogenowego i/lub progesteronowego). Lekami powszechnie stosowanymi w hormonoterapii raka piersi są inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol, eksemetan). One także powodują działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym HT (u ok. 7% chorych; u ok. 1% w stopniu ≥ 3 . wg CTCAE) [36]. Problem jest o tyle istotny, że inhibitory aromatazy są zalecane coraz powszechniej (z uwagi na większą skuteczność w porównaniu do tamoksyfenu), przez coraz dłuższy czas (wg aktualnych wytycznych przez 5–10 lat) i stosowane są głównie (choć nie tylko) w grupie pacjentek pomenopauzalnych, u których z uwagi na wiek, zaburzenia metaboliczne oraz fizjologiczny spadek poziomu estrogenów, ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest dodatkowo większe, niż w populacji ogólnej [37].

Żyjemy w dobie dynamicznego rozwoju immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych (ICPi, *immune checkpoint inhibitors*), tj. lekami anty-CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab), anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab), anty-PD-L1 (atezolizumab, durwalumab, awelumab, enwafolimab), anty-TIGIT (tiragolumab), anty-LAG3 itp. To ogromny przełom w onkologii. Możliwość stosowania ICPi w ramach badań klinicznych oraz sukcesywne wprowadzanie kolejnych do codziennej praktyki, z uwagi na specyficzne, związane z nadmierną aktywacją układu immunologicznego działania niepożądane, to także spore wyzwanie. W przypadku tych terapii umiejętne prowadzenie pacjenta z HT jest również bardzo istotne. Co prawda HT rzadko jest powikłaniem ICPi, bo nawet podczas terapii łączącej lek anty-CTLA-4 z anty-PD1 (która uchodzi aktualnie za najbardziej toksyczną), jego częstotliwość nie przekracza 1–2% [38], jednak coraz częściej ICPi są łączone w toczących się badaniach i praktyce klinicznej (np. w zaawansowanym RCC) z lekami o działaniu antyangiogennym, które — jak przedstawiono wyżej — wywołują to powikłanie bardzo często. Ponadto uważa się, że HT (podobnie jak cukrzyca) stwierdzone w wywiadzie na etapie stawiania

diagnozy onkologicznej może stanowić czynnik ryzyka rozwoju powikłań/chorób sercowo-naczyniowych w trakcie immunoterapii, szczególnie łączonej z inhibitorami neoangiogenezy [39].

Jak wspomniano, w przypadku HT wtórnego, które generowane jest u chorych onkologicznych w następstwie stosowania spersonalizowanych terapii onkologicznych, prym wiodą leki blokujące neoangiogenezę, w tym TKIs. W takim przypadku, w aktualnej wersji wytycznych PTNT [1] oraz ESC/ESH [2] dotyczących terapii hipotensyjnej, rekomendowane jest zastosowanie leków hamujących układ RAA (ACE-I i sartany) oraz antagonistów wapnia. Z kolei w odniesieniu do antagonistów wapnia zaleca się korzystanie z ich postaci dihydropirydynowych, ponieważ diltiazem oraz werapamil blokując izoenzym CYP3A4 zaangażowany w metabolizm, na przykład sorafenibu, mogą zwiększać jego stężenie we krwi i prowadzić do nasilonej toksyczności.

W dużym skrócie wytyczne WHO: 1) za najbezpieczniejsze uważają długodziałające pochodne dihydropirydynowe antagonistów wapnia i zachęcają, aby włączać je pacjentom, u których wymagane jest szybkie rozpoczęcie terapii, bez oczekiwania na wyniki badań rutynowo zlecanych w procesie diagnostyki HT (patrz wyżej: Podstawy epidemiologii, diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego), 2) wskazują diuretyki i antagonistów wapnia jako najwłaściwsze dla populacji powyżej 65. r.ż., beta-adrenolityki u chorych z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, a leki działające na układ RAA (ACE-I i antagonistów receptora AT1) u pacjentów ze znacznym białkomoczem, cukrzycą, uszkodzeniem serca i/lub chorobami nerek [3].

Według niektórych autorów, rozpoczęcie leczenia HT powinna poprzedzać odpowiedź na pytanie — czy u chorego występuje białkomocz, rozumiany jako uACR (*urine albumine-to-creatinine ratio*), czyli stosunek stężenia albuminy do kreatyniny w moczu ≥ 300 mg/g, lub uPCR (*urine protein-to-creatinine ratio*), stosunek stężenia białka w moczu do kreatyniny ≥ 500 mg/g. Wynika to z faktu, że HT na tle uszkodzenia funkcji nerek przez nowotwór i/lub jego leczenie należy do najczęstszych przyczyn HT wtórnego w onkologii. Obecność białkomoczu sprawia, że rozsądnym wydaje się rozpoczęcie terapii od leków działających na układ RAA. W przypadku braku białkomoczu proponuje się albo leki działające na układ RAA, albo pochodne dihydropirydynowe antagonistów wapnia (zwłaszcza amlodypinę). Należy również pamiętać o ryzyku hipotonii (a w jej konsekwencji — zaburzeń elektrolitowych i uszkodzeniu nerek) na tle utraty objętości płynów wskutek na przykład intensywnych wymionów czy biegunk. W dniach największego nasilenia wymienionych objawów można odstawić terapię hipotensyjną, zwłaszcza opartą na diuretykach, antagonistach aldosteronu oraz lekach działających na układ RAA (szczególnie u chorych z białkomoczem). W przypadku

pierwszych dwóch grup leków, z uwagi na ryzyko tych powikłań, zaleca się je przede wszystkim dla pacjentów po zakończonym leczeniu onkologicznym i/lub w trakcie *follow-up*, zaś terapię antagonistami aldosteronu zaleca się szczególnie w opornym HT (pamiętając o monitorowaniu pod kątem ew. hiperkalemii) [17].

Leki hamujące układ RAA są istotnym elementem terapii HT według wszystkich wymienionych wytycznych, dlatego warto nadmienić, że dowody z badań przedklinicznych i pojedynczych klinicznych (szczególnie w odniesieniu do kaptoprilu, perindoprilu, zofenilu i perindoprilu), oceniających oprócz aktywności hipotensyjnej, także dodatkowe działanie przeciwnowotworowe (teoretyczny mechanizm: hamowanie wpływu angiotensyny II na proliferację i migrację komórek oraz ograniczenie jej działania proangiogenne wynikające z modulowania ilości i aktywności receptora dla VEGF), wskazują nie tylko na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo tej grupy leków, ale także potencjalne dodatkowe korzyści z ich stosowania w terapii HT u pacjentów onkologicznych, zwłaszcza tych leczonych z wykorzystaniem tradycyjnych cytostatyków, choć też innymi terapiami systemowymi [40].

Polscy badacze wykazali na przykład znamienne wydłużenie czasu do niepowodzenia leczenia (TTF, *time to failure*) u pacjentów z opornym na kastrację przerzutowym rakiem prostaty, leczonych octanem abirateronu. Wśród pacjentów, którzy z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego jednocześnie otrzymywali ACE-I TTF osiągnął 12,2 miesiąca, w porównaniu z grupą chorych bez ACE-I, gdzie wyniósł 5,8 miesiąca [41]. Z kolei badacze z USA wykazali, że stosowanie ACE-I u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym RCC leczonych z wykorzystaniem tak zwanej „terapii celowanej” poprawia nawet przeżycia całkowite (OS, *overall survival*). W przypadku chorych z HT leczonych ACE-I osiągnięto OS na poziomie 26,7 miesiąca, wśród leczonych innym lekiem hipotensyjnym — 18,1 miesiąca, a w grupie osób, które nie otrzymały żadnego leczenia hipotensyjnego — 16,7 miesiąca. Największy zysk z terapii ACE-I w zakresie OS wykazano wśród pacjentów, którzy otrzymywali ACE-I łącznie z terapią anty-VEGF(R) (31,1 mies.) [42]. Należy zaznaczyć, że efektu przeciwnowotworowego leków działających na układ RAA nie udowodniono jednoznacznie w dużych badaniach klinicznych [43]. Niektórzy autorzy wysuwali jednak podejrzenie, że terapia hipotensyjna, zwłaszcza ACE-I, może znosić przeciwnowotworowe działanie leków anty-VEGF(R), w których HT jest pozytywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie (patrz rozdział „Nadciśnienie tętnicze jako czynnik predykcyjny w onkologii”). Także tych obaw nie potwierdzono w badaniach ani praktyce klinicznej i leczenie HT (także oparte na ACE-I) jest dziś rekomendowane w onkologii, nawet podczas terapii antyangiogennej [17].

U prawie 70% pacjentów onkologicznych na różnym etapie choroby, w związku z jej naturalnym przebiegiem lub leczeniem, występuje niedokrwistość. Istnieją doniesienia o niekorzystnym wpływie anemii na tolerancję leczenia onkologicznego, a nawet OS, dlatego w wybranej populacji chorych paliatywnych stosuje się rekombinowaną erytropoetynę (*rhuEPO, recombinant human erythropoietin*). Wzrost liczby erytrocytów, zmieniona reaktywność naczyń na endogenne czynniki wazokonstrykcyjne i wazodilatacyjne, a u co trzeciego pacjenta — zwiększony obwodowy opór naczyniowy i łagodne zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca — zwiększają BP. Nadciśnienie tętnicze występuje najczęściej między 2. a 16. tygodniem terapii [44–46].

Z powodu chorób współistniejących oraz wywołany przez sam nowotwór lub jego leczenie ból (który także może sprzyjać wzrostom BP) wielu pacjentów przyjmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Dwie duże metaanalizy, obejmujące ponad 90 badań klinicznych wykazały, że NLPZ mogą zwiększać BP [47, 48]. Według dominujących teorii u podstawy tego zjawiska leży hamowanie produkcji prostaglandyn (PG) i zmniejszenie ilości reniny (brak działania natriuretycznego PG i wynikające z tego zatrzymywanie sodu może wyjaśniać efekt sprężenia) i/lub zahamowanie bezpośredniego działania rozszerzającego naczynia krwionośne PG na naczynia nerkowe i pozanerkowe [49, 50]. Z licznych przeprowadzonych badań wynika, iż HT częściej i bardziej nasilone obserwuje się w populacji chorych starszych (> 65.–70. r.ż.), ponadto, że siła jego indukcji w odniesieniu do poszczególnych NSPLZ jest różna. Zbadano, iż średni wzrost BP spowodowany NLPZ wynosi około 5 mm Hg. Indometacyna i naproksen powodują wzrost BP średnio o około 4 mm Hg, zaś piroksykam o 6,2 mm Hg, natomiast kwas acetylosalicylowy, sulindak oraz flurbiprofen wykazują wzrosty o około 5 mm Hg, a ibuprofen wywołuje efekt pośredni [49]. Warto pamiętać, że stosowanie NSPLZ jednocześnie z beta-adrenolitykami może powodować zmniejszenie ich skuteczności hipotensyjnej, choć badania dotyczyły głównie indometacyny. Interakcja ta prawdopodobnie nie dotyczy sulindaku. Z kolei w badaniach dotyczących jednoczesnego podawania diklofenaku i metoprololu nie zaobserwowano występowania tego rodzaju interakcji [51].

Innym często stosowanym lekiem u pacjentów starszych, w tym onkologicznych, są diuretyki pętlowe (*furosemid*), które nasilają działanie leków przeciwnadciśnieniowych. Indometacyna oraz inne NSPLZ mogą zmniejszyć wydalanie sodu z moczem i osłabić działanie moczopędne oraz hipotensyjne *furosemidu* poprzez hamowanie syntezy PG, a równoczesne stosowanie NSPLZ i *furosemidu* zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Ponadto *furosemid* nasila działanie salicylanów, co może prowadzić do objawów zatrucia [52].

Podczas jednoczesnego stosowania ACE-I i leków z grupy NLPZ [np. kwasu acetylosalicylowego stosowanego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów cyklo-oksigenazy-2 (COX-2) i nieselektywnych leków z grupy NLPZ], może wystąpić zmniejszenie hipotensyjnego działania ACE-I. Należy także pamiętać, że u pacjentów leczonych ACE-I obserwowano neutropenię/agranulocytozę, małopłytkowość oraz niedokrwistość, choć neutropenia występowała zdecydowanie rzadziej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka [53].

Nie tylko leczenie systemowe może generować lub nasilać istniejące wcześniej HT; radioterapia — niezwykle ważna metoda leczenia nowotworów — także. Podobnie jak w terapii systemowej potencjalnych mechanizmów prowadzących do tego powikłania jest wiele. Do najważniejszych należą: uwalnianie cytokin prozapalnych i innych czynników wazoaktywnych/wazotoksycznych przez uszkodzane tkanki (zdrowe i nowotworowe), bezpośredni efekt promieniowania uszkadzający komórki śródbłonna powodujący ich niszczenie i zaburzony proces odradzania zdrowych, w konsekwencji powyższych — włóknienie, twardnienie, zwężenie, zmiana reaktywności naczyń krwionośnych. Elementy dodatkowe to, jak w przypadku każdej dziedziny medycyny, efekt białego fartucha i, szczególnie w przypadku onkologii, silny stres spowodowany diagnozą nowotworu. Ponadto w przypadku określonych lokalizacji wymienia się inne czynniki, na przykład w radioterapii raka prostaty — *prostatitis* ze „wstecznym” uszkodzeniem nerek spowodowanym zaburzonym odpływem lub zastojem moczu, a nowotworów głowy i szyi — zaburzenie funkcji baroreceptorów tętniczych (*baroreflex failure*). Uważa się, że radioterapia na obszar jamy brzusznej z powodu późnego jej powikłania — zwężenia tętnic nerkowych, wiąże się z największym ryzykiem rozwoju HT [17]. Wskazuje się także na możliwość przeciwnego wpływu radioterapii na BP. Doniesienia o możliwym obniżeniu BP pojawiają u chorych napromienianych na obszar głowy i szyi, czy górnej części przełyku. Autorzy tłumaczą to tym, iż w polu napromieniania znajduje się tarczyca, co wprost prowadzi do jej niewydolności. Efektu tego nie zaobserwowano u chorych napromienianych na obszar środkowego lub dolnego przełyku [54]. Wydaje się, że w początkowej fazie i/lub w trakcie radioterapii dochodzi do zwiększenia przepuszczalności błon tyreocytów, w konsekwencji wyrzutu wolnej frakcji trijodotyroniny (fT3) i tetrajodotyroniny (fT4) do krwi (możliwe wzrosty BP), a poprzez sprzężenie zwrotne do obniżenia stężenia TSH. Pod koniec radioterapii lub po zakończeniu leczenia (w zależności od czasu jej trwania, dawki frakcyjnej i sumarycznej) dochodzi do uszkodzenia komórek pęcherzykowych oraz włóknienia narządu. To powoduje spadek produkcji fT3 i fT4, w konsekwencji wzrost stężenia TSH, ale narząd pozostaje niewydolny.

Wymienione czynniki prowadzą do obniżania BP [55, 56]. Nie wszyscy autorzy potwierdzają jednak powyższe obserwacje. Uważają, że bezpośrednie przełożenie stężeń fT3/fT4 i/lub TSH na BP jest zbyt dużym uproszczeniem. Ich zdaniem nadczynność tarczycy i stany nadczynności adrenergicznej mają wiele wspólnych cech klinicznych, a niektóre elementy układu beta-adrenergicznego kardiomiocytów są regulowane przez TSH (receptor beta-1-adrenergiczny, białka regulatorowe nukleotydów guaninowych, cyklaza adenylanowa) [57]. Ponadto, to układ adrenergiczny jest głównym regulatorem funkcji serca i naczyń, co odbywa się także poprzez aktywację receptorów dla VEGF zlokalizowanych na powierzchni śródbłonna poprzez miejscowe i ogólnoustrojowe uwalnianie katecholamin (np. w na skutek stresu, leczenia onkologicznego itp.) [58].

Sama choroba nowotworowa, niezależnie od metod i leków stosowanych do jej leczenia, również może powodować HT. Powikłanie to może występować jako element zespołu paraneoplastycznego w przebiegu HCC, RCC czy carcinoidu. W pierwszym z wymienionych może wynikać ze zwiększonej produkcji reniny, angiotensyny czy angiotensynogenu. W drugim — utraty masy czynnych nefronów (u pacjentów po nefrektomii) czy sekrecji erytropoetyny i/lub peptydów wazoaktywnych (głównie endoteliny-1). Nadmierna produkcja katecholamin leży u podłoża zespołu paraneoplastycznego w przedbiegu ostatniego z wyżej wymienionych guzów. Także pacjenci z guzami chromochłonnymi (*pheochromocytoma*), przywójakami (*paraganglioma*) czy rakiem kory nadnerczy mają większe ryzyko wystąpienia HT. W pierwszych dwóch guzach, podobnie jak w carcinoidzie, ryzyko wzrostu BP wynika z nadprodukcji katecholamin, w raku nadnerczy — glikokortykosteroidów i/lub androgenów [17].

Nadciśnienie tętnicze jako czynnik prognostyczny w onkologii

Nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza w stopniu 2 i 3 (tab. 1), samo w sobie stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny. Nielezione lub nieprawidłowo leczone prowadzi do wielu powikłań zarówno ostrych, jak i przewlekłych. Wśród pacjentów onkologicznych HT (szczególnie niekontrolowane) i/lub wynikające z niego powikłania mogą ograniczyć lub wręcz uniemożliwić wdrożenie optymalnej (często wydłużającej OS) terapii przeciwnowotworowej. Wiele leków stosowanych w onkologii, zgodnie z ChPL i/lub zapisami obowiązujących w Polsce programów lekowych [59], nie można wdrożyć u chorych, którzy mają źle kontrolowane HT (np. aflibercept, bewacyzumab, octan abirateronu, aksytynib). Ponadto, w przypadku rozwinięcia mikroangiopatii nerkowej (np. jako powikłania HT) z towarzyszącą proteinurią, nie można skorzystać z terapii antyangiogennej (m.in. bewacyzumab, aflibercept), która ma ugruntowaną

pozycję w leczeniu wielu nowotworów. Niewydolność nerek uniemożliwia podanie jeszcze większej ilości leków przeciwnowotworowych, zarówno klasycznych cytostatyków (np. cisplatyna), jak i nowych terapii ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii. Niewydolność serca/krażenia, kolejne powikłanie między innymi HT, również stanowi przeciwwskazanie do licznych leków onkologicznych (antracykliny, leki anty-VEGF(R), octan abirateronu, trastuzumab) [60, 61]. Ponadto obecność powikłań HT (zwłaszcza mnogich i przetrwałych), pogarsza stan ogólny pacjentów, co także często stanowi kryterium dyskwalifikujące od wdrożenia większości dostępnych leków przeciwnowotworowych. Wreszcie wszystkie wymienione powyżej stany i choroby mogą być kryterium wykluczającym pacjenta z udziału w badaniu klinicznym nad nowymi terapiami w onkologii. Zatem, w konsekwencji HT (zwłaszcza niekontrolowanego) i/lub jego powikłań, niektórzy pacjenci już w momencie diagnozy nowotworu i planowania terapii, niezależnie od zaawansowania choroby, mają gorsze rokowanie z uwagi na obecność HT i/lub jego powikłań oraz ograniczone armamentarium możliwych do zastosowania leków onkologicznych.

Nadciśnienie tętnicze jako czynnik predykcyjny w onkologii

Jak przedstawiono powyżej, terapie celowane na czynnik VEGF i/lub jego receptory, związane są z rozwojem lub nasileniem istniejącego HT. Jednak wiele doniesień wskazuje, że wzrost BP to nie tylko niepożądany efekt uboczny leczenia antyangiogennego, ale także pozytywny czynnik predykcyjny dla tej grupy leków. Powszechnie znanym przykładem jest bewacyzumab [62, 63]. W grupie chorych na przerzutowego raka jelita grubego leczonych tym lekiem, u których w trakcie terapii obserwowano skoki BP i/lub rozwój HT uzyskano wydłużenie mediany najważniejszego punktu końcowego w onkologii — czasu OS do 42,6 miesiąca, w porównaniu z tymi, u których przez cały okres leczenia notowano normotensję (20,6 mies.). Również wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca indukcja HT związana była z wydłużeniem mediany OS (z 26,3 do 43,0 mies.) [64].

Pacjenci z zaawansowanym RCC otrzymujący sunitynib, u których stwierdzono HT także uzyskali większą korzyść z leczenia. Przełożyło się to na znamienne statystycznie wydłużenie zarówno czasu do progresji (PFS, *progression free survival*), jak i OS. W grupie chorych leczonych sunitynibem, którzy rozwinęli HT, w porównaniu z tymi, u których nie odnotowano tego powikłania mediana PFS wyniosła 15,5 *versus* 2,5 miesiąca, zaś mediana OS odpowiednio 30,9 *versus* 7,2 miesiąca [65]. Podobne obserwacje poczynili również polscy badacze [66]. Korzyść w zakresie OS wykazano także wśród pacjentów

z HT wyindukowanym podczas leczenia sunitynibem zaawansowanego/przerzutowego GIST [67].

W grupie pacjentów z rakiem tarczycy leczonych jednym z najnowszych TKIs — lenwatinibem, którzy rozwinęli HT, w porównaniu z tymi, u których nie odnotowano tego powikłania, mediana PFS wyniosła 18,8 *versus* 12,9 miesiąca, zaś mediana OS odpowiednio w pierwszej grupie nie została osiągnięta, w drugiej wyniosła 21,7 miesiąca [68].

Problem HT w onkologii klinicznej jest zagadnieniem niezwykle istotnym. Dodatnia korelacja z wiekiem, zarówno zapadalności na HT, jak i na nowotwory oraz fakt, że może być ono wyindukowane lub — jeśli istniało wcześniej — nasilone wskutek leczenia choroby nowotworowej sprawia, że problem właściwego rozpoznania i leczenia HT jest codziennością każdego praktykującego onkologa. Co najmniej 1/3 pacjentów onkologicznych w chwili rozpoczynania terapii przeciwnowotworowej choruje na rozpoznane wcześniej lub ukryte HT. Kolejna 1/3 pacjentów będzie miała wyindukowane HT w wyniku zastosowanej terapii. W przypadku HT wtórnego, które jest generowane w jej następstwie, niewątpliwie prym wiodą leki blokujące neoangiogenezę, ale — jak wspomniano wyżej — niemal każdy lek przeciwnowotworowy, od tradycyjnych cytostatyków, po najnowocześniejsze leki ukierunkowane molekularnie czy immunoterapie, może przyczynić się do rozwoju lub nasilenia HT i/lub jego powikłań. Swoją rolę w generowaniu HT ma także leczenie wspomagające.

Onkolog dysponuje obecnie podstawowymi pięcioma grupami skutecznych leków hipotensyjnych. Obowiązujące wytyczne PTNT [1] oraz ESC/ESH [2] przedstawiają szczegółowe algorytmy prowadzenia pacjenta w sposób zindywidualizowany, uwzględniający dodatkowe stany i choroby współistniejące oraz przeciwwskazania do stosowania poszczególnych farmaceutyków w określonych sytuacjach klinicznych. Onkolog musi dysponować wiedzą i narzędziami pozwalającymi właściwie rozpoznawać i leczyć HT. Nawet fakt, że HT jest pozytywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leki blokujące neoangiogenezę, nie zwalnia z tej konieczności, gdyż może doprowadzić do rozwoju powikłań, które wymuszają przerwanie leczenia onkologicznego.

Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Tykarski A, Filipiak K, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1–86.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: 30165516.
3. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGP. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
4. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43(4): 280–299, doi: [10.1093/eurheartj/ehab674](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674), indexed in Pubmed: 34904661.
5. Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Pol.* 2013; 71(4): 381–392, doi: [10.5603/KP.2013.0066](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0066), indexed in Pubmed: 23788344.
6. Zdrojewski T, Więcek A, Grodzicki T. Rozpowszechnienie, świadomość i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 65. roku życia w Polsce. In: Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P. ed. *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce*. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2012.
7. Drygas W, Bielecki W, Kozakiewicz K. Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności – WOBASZ. In: Kopeć G, Jankowski P, Pająk A. ed. *Epidemiologia i prewencja chorób krążenia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
8. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0. 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
9. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014; 383(9921): 999–1008, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3), indexed in Pubmed: 24084292.
10. Januszewicz A, Prejbisz A, Dobrowolski P. Nadciśnienie tętnicze (Klasyfikacja i Nadciśnienie tętnicze pierwotne). In: Szczeklika A, Gajewski P. ed. *Interna Szczeklika 2021*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021: 449–464.
11. Chu E, DeVita Jr VT. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2022 (ed. 22nd). Jones & Bartlett Publishers 2021.
12. Yahalom J, Lunning MA. Cardiac Toxicity. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. ed. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (11th ed.). Wolters Kluwer, Philadelphia 2019.
13. Madeddu C, Deidda M, Piras A, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016; 17 Suppl 1: S12–S18, doi: [10.2459/JCM.0000000000000376](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000376), indexed in Pubmed: 27183520.
14. Zito C, Manganaro R, Carerj S, et al. Peripheral Artery Disease and Stroke. *Cardiovasc Echogr*. 2020; 30(Suppl 1): S17–S25.
15. Songbo M, Lang H, Xinyong C, et al. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Lett*. 2019; 307: 41–48, doi: [10.1016/j.toxlet.2019.02.013](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.02.013), indexed in Pubmed: 30817977.
16. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29): 3673–3680, doi: [10.1200/JCO.2013.49.3205](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3205), indexed in Pubmed: 24002505.
17. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, et al. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncol*. 2019; 1(2): 238–251, doi: [10.1016/j.jaccao.2019.11.009](https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.11.009), indexed in Pubmed: 32206762.
18. Totzek M, Mincu RI, Mroczek S, et al. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: A meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(5): 482–494, doi: [10.1177/2047487318755193](https://doi.org/10.1177/2047487318755193), indexed in Pubmed: 29376753.
19. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017; 53: 120–127, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.002), indexed in Pubmed: 28104567.
20. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.
21. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_pl.
22. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006071911567/anx_11567_pl.
23. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexavar-epar-product-information_pl.
24. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006071911537/anx_11537_pl.

25. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information>.
26. https://www.novartis.pl/system/files/product-info/votrient_chpl_2021-10.
27. https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/chpl_inlyta_annexes-approved-11.11.2019.
28. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information>.
29. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information>.
30. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information>.
31. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information>.
32. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_pl.
33. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information>.
34. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_pl.
35. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Non-metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(26): 2465–2474, doi: [10.1056/NEJMoa1800536](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536), indexed in Pubmed: [29949494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/).
36. Smith I, Yardley D, Burris H, et al. Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(10): 1041–1048, doi: [10.1200/JCO.2016.69.2871](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2871), indexed in Pubmed: [28113032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28113032/).
37. Blaes A, Beckwith H, Florea N, et al. Vascular function in breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 166(2): 541–547, doi: [10.1007/s10549-017-4447-6](https://doi.org/10.1007/s10549-017-4447-6), indexed in Pubmed: [28801846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28801846/).
38. Zhou YW, Zhu YJ, Wang MN, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Cardiotoxicity: Current Understanding on Its Mechanism, Diagnosis and Management. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 1350, doi: [10.3389/fphar.2019.01350](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01350), indexed in Pubmed: [31849640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849640/).
39. Waheed N, Fradley MG, DeRemer DL, et al. Newly diagnosed cardiovascular disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective analysis of patients at an academic tertiary care center. *Cardiooncology*. 2021; 7(1): 10, doi: [10.1186/s40959-021-00097-9](https://doi.org/10.1186/s40959-021-00097-9), indexed in Pubmed: [33736707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33736707/).
40. Li XY, Sun JF, Hu SQ. The renin-angiotensin system blockers as adjunctive therapy for cancer: a meta-analysis of survival outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(6): 1375–1383, indexed in Pubmed: [28387887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387887/).
41. Wilk M, Waśko-Grabowska A, Skoneczna I, et al. Angiotensin System Inhibitors May Improve Outcomes of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer During Abiraterone Acetate Treatment-A Cardio-Oncology Study. *Front Oncol*. 2021; 11: 664741, doi: [10.3389/fonc.2021.664741](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.664741), indexed in Pubmed: [33869068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33869068/).
42. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(11): 2471–2479, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2332](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2332), indexed in Pubmed: [25724518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724518/).
43. Rosenthal T, Gavras I. Renin-Angiotensin Inhibition in Combating Malignancy: A Review. *Anticancer Res*. 2019; 39(9): 4597–4602, doi: [10.21873/anticancer.13639](https://doi.org/10.21873/anticancer.13639), indexed in Pubmed: [31519556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519556/).
44. Bernardi D, Agati L. Cardiovascular adverse reactions after the administration of recombinant human erythropoietin: light ad shade. *Minerva Cardioangiol*. 2012; 60(2): 227–236.
45. Ioka T, Kusano E. [Erythropoietin-induced hypertension]. *Nihon Rinsho*. 2006; Suppl 3: 513–516, indexed in Pubmed: [17022600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17022600/).
46. Vaziri N. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999; 33(5): 821–828, doi: [10.1016/s0272-6386\(99\)70413-0](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(99)70413-0).
47. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993; 153(4): 477–484, indexed in Pubmed: [8435027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8435027/).
48. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994; 121(4): 289–300, doi: [10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011](https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011), indexed in Pubmed: [8037411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8037411/).
49. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010; 94(4): 556–563, doi: [10.1590/s0066-782x2010000400019](https://doi.org/10.1590/s0066-782x2010000400019).
50. Fortes ZB, Nigro D. Aspectos farmacológicos da interação anti-hipertensivos e antiinflamatórios não-esteróides. *Rev Bras Hipertens*. 2005; 12(2): 108–111.
51. http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-14_SPC_BetalocZOK_2012-09-24%28clean%29.pdf (05.02.2022).
52. http://chpl.com.pl/data_files/2013-04-16_SmPC_Furosemid_inj_2013_03.pdf (05.02.2022).
53. https://leki.urpl.gov.pl/files/30_Perindanor.pdf (05.02.2022).
54. Zeng ZC, Sun Tw, He HJ, et al. Influence of radiotherapy on blood pressure in patients with cervical and upper thoracic esophageal cancer. *Research Square*. 2020, doi: [10.21203/rs.3.rs-22116/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-22116/v1).
55. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Computed Tomography Density Change in the Thyroid Gland Before and After Radiation Therapy. *Anticancer Res*. 2018; 38(1): 417–421, doi: [10.21873/anticancer.12238](https://doi.org/10.21873/anticancer.12238), indexed in Pubmed: [29277803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277803/).
56. Nishiyama K, Kozuka T, Higashihara T, et al. Acute radiation thyroiditis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 36(5): 1221–1224, doi: [10.1016/s0360-3016\(96\)00480-4](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00480-4), indexed in Pubmed: [8985047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8985047/).
57. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 344(7): 501–509, doi: [10.1056/NEJM200102153440707](https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440707), indexed in Pubmed: [11172193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11172193/).
58. Izzo R, Cipolletta E, Ciccarelli M, et al. Enhanced GRK2 expression and desensitization of betaAR vasodilatation in hypertensive patients. *Clin Transl Sci*. 2008; 1(3): 215–220, doi: [10.1111/j.1752-8062.2008.00050.x](https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2008.00050.x), indexed in Pubmed: [20443852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20443852/).
59. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>.
60. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(36): 2768–2801, doi: [10.1093/eurheartj/ehw211](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211), indexed in Pubmed: [27567406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567406/).
61. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020; 22(12): 2272–2289, doi: [10.1002/ehfj.2029](https://doi.org/10.1002/ehfj.2029), indexed in Pubmed: [33094495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33094495/).
62. Syrigos K, Karapanagiotou E, Boura P, et al. Bevacizumab-Induced Hypertension. *BioDrugs*. 2011; 25(3): 159–169, doi: [10.2165/11590180-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11590180-000000000-00000).
63. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010; 23(5): 460–468, doi: [10.1038/ajh.2010.25](https://doi.org/10.1038/ajh.2010.25), indexed in Pubmed: [20186127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20186127/).
64. Nakaya A, Kurata T, Yokoi T, et al. Retrospective analysis of bevacizumab-induced hypertension and clinical outcome in patients with colorectal cancer and lung cancer. *Cancer Med*. 2016; 5(7): 1381–1387, doi: [10.1002/cam4.701](https://doi.org/10.1002/cam4.701), indexed in Pubmed: [27109438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27109438/).
65. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(9): 763–773, doi: [10.1093/jnci/djr128](https://doi.org/10.1093/jnci/djr128), indexed in Pubmed: [21527770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527770/).
66. Szmít S, Langiewicz P, Złnierek J, et al. Hypertension as a predictive factor for survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib after progression on cytokines. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35(1): 18–25, doi: [10.1159/000329933](https://doi.org/10.1159/000329933), indexed in Pubmed: [21849795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849795/).
67. George S, Reichardt P, Lechner T, et al. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol*. 2012; 23(12): 3180–3187, doi: [10.1093/annonc/mds179](https://doi.org/10.1093/annonc/mds179), indexed in Pubmed: [22858558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22858558/).
68. Wirth LJ, Tahara M, Robinson B, et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Cancer*. 2018; 124(11): 2365–2372, doi: [10.1002/cncr.31344](https://doi.org/10.1002/cncr.31344), indexed in Pubmed: [29656442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656442/).

Maciej Bryl¹, Piotr Milecki^{2, 3}, Mirosława Matecka-Nowak², Jolanta Lubin¹, Anna Rucińska², Cezary Piwowski^{1, 4}

¹Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. Eugenii i Janusza Zeylandów w Poznaniu

²Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

³Katedra Elektrowizji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Klinika Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Optimalizacja postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III stadium zaawansowania — doświadczenia ośrodków w Poznaniu

Optimization of diagnostic and therapeutic management in patients with stage III non-small cell lung cancer — experience of the centers in Poznań

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Bryl M, Milecki P, Matecka-Nowak M et al. Optimization of diagnostic and therapeutic management in patients with stage III non-small cell lung cancer — experience of the centers in Poznań. *Oncol Clin Pract.* 2023; 19. DOI: 10.5603/OCP.2022.0026.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Maciej Bryl
Wielkopolskie Centrum
Pulmonologii i Torakochirurgii
im. Eugenii i Janusza Zeylandów
ul. Szamarzewskiego 62, 60-569 Poznań
e-mail: mbryl@wcpit.org

STRESZCZENIE

Rak płuca to jeden z najczęściej diagnozowanych i najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Dominujący (85% chorych) jest histologiczny typ niedrobnokomórkowy. W Polsce u ponad jednej trzeciej chorych z wymienionym nowotworem w momencie rozpoznania stwierdza się III stopień zaawansowania. Wówczas jedną z najskuteczniejszych metod leczenia radykalnego jest jednoczesna radiochemioterapia. W Polsce odsetek chorych poddawanych jednoczesnej radiochemioterapii wynosi jednak zaledwie kilkanaście procent. Wśród przyczyn wspomnianej sytuacji znajdują się opóźnienia diagnostyki, brak ośrodków referencyjnych, długi proces kwalifikowania chorych do leczenia oraz niewłaściwy sposób organizacji leczenia. W niniejszym artykule omówiono działania optymalizujące postępowanie terapeutyczne u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III stadium na podstawie doświadczeń ośrodków poznańskich (Wielkopolskie Centrum Onkologii oraz Wielkopolskie Centrum Pneumonologii i Torakochirurgii). Wprowadzono kartę kwalifikacji do zabiegu operacyjnego, pilną wczesną ocenę z wykorzystaniem badania pozytonowej emisyjnej tomografii w fuzji w komputerową tomografię i inwazyjną ocenę śródpiersia, wstępną kwalifikację chorych do radiochemioterapii (ustalenie terminów) już w toku diagnostyki. Działania te doprowadziły do wielokrotnienia liczby chorych zakwalifikowanych do jednoczesnej radiochemioterapii.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, radiochemioterapia, jednoczesna radiochemioterapia, sekwencyjna chemioradioterapia, zespół multidyscyplinarny, durwolumab

ABSTRACT

Lung cancer is one of the most frequently diagnosed malignancy, with one of the worst prognosis. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the dominant histological type, accounting for 85% of cases. In Poland, in more than one third of patients NSCLC is diagnosed at stage III. One of the most effective methods of radical treatment in such cases is concurrent radiochemotherapy. However, in Poland the percentage of patients eligible for this type of therapy is quite low, due to delayed diagnosis, lack of reference centers, long qualification process to treatment, and ineffective treatment organization. This article discusses the optimization of therapeutic management in patients with stage III NSCLC based on the experience of centers in Poznań (Greater Poland Cancer Center and Greater Poland Center for Pulmonology and Thoracic Surgery). Some modifications include introduction of

surgery qualification card, urgent early evaluation with the use of combined positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) and invasive mediastinum evaluation, and initial qualification for radiochemotherapy (with the setting of dates) already during diagnostics. These activities led to the multiplication of the number of patients qualified for concurrent radiochemotherapy.

Key words: non-small cell lung cancer, radiochemotherapy, concurrent radiochemotherapy, sequential radiochemotherapy, multidisciplinary team, durvalumab

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 3: 222–228

Wprowadzenie

Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Polsce i stanowi wiodącą przyczynę zgonów nowotworowych kobiet i mężczyzn [1]. Rocznie diagnozuje się ponad 20 tysięcy przypadków raka płuca, a najczęściej występuje (około 85% chorych) niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) [2, 3].

W Polsce w momencie rozpoznania NDRP około 35% chorych jest w III stadium choroby (w większości przypadków w stadium nieoperacyjnym), a odsetek ten jest większy niż w niektórych krajach [4, 5]. Według danych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego z 2016 roku wskaźnik 5-letnich przeżyć chorych na NDRP w stadium IIIA i IIIB wynosił, odpowiednio, 14% i 5% [6].

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczące leczenia chorych na nowotwory klatki piersiowej wskazują, że u chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego, należy zastosować radiochemioterapię jednoczasową (cCRT, *concurrent chemoradiotherapy*) lub sekwencyjną (sCRT, *sequential chemoradiotherapy*), chemioterapię lub radioterapię. W przypadku cCRT wytyczne polskie zalecają stosowanie konsolidującego leczenia durwalumabem przez 12 miesięcy [4]. Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zalecają, aby u chorych z nieoperacyjnym nowotworem w III stadium zaawansowania zastosować cCRT z leczeniem konsolidującym durwalumabem [7]. Chociaż jest to jedna z najskuteczniejszych metod leczenia radykalnego, odsetek chorych poddawanych mu w Polsce wynosi zaledwie kilkanaście procent [8]. Dla porównania, w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii około 50% chorych z NDRP III stopnia otrzymuje cCRT [9, 10].

Istnieje możliwość zwiększenia częstości stosowania cCRT w polskich ośrodkach, czego dowodzą dane z ośrodków poznańskich — Wielkopolskiego Centrum Onkologii (WCO) oraz Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu (WCPiT). Rozwiązania wdrożone WCO i WCPiT przyczyniły się do znacznego wzrostu liczby chorych kwalifikowanych do cCRT (z 12 w latach 2018–2019 i 2 w I półroczu 2020 roku do 30 w 2021 roku) oraz do terapii konsolidującej (z 1 w 2020 roku do 12 w 2021 roku). Niniejszy artykuł

ma na celu omówienie sposobów optymalizacji postępowania u chorych z NDRP w III stadium zaawansowania na podstawie doświadczeń WCO i WCPiT.

Leczenie NDRP stopnia III

Kwalifikacja do leczenia operacyjnego NDRP stopnia III

Najważniejszymi elementami podczas kwalifikowania chorych do leczenia chirurgicznego są stopień zaawansowania choroby, typ histologiczny, ogólny stan sprawności i obecność poważnych chorób współistniejących [11]. Radykalne leczenie chirurgiczne można rozważyć w przypadku nowotworów o cechach T3/T4 i N0/N1. Chorzy z cechą N2 stanowią różnorodną grupę i leczenie wymaga indywidualnego podejścia — ważna jest rola multidyscyplinarnego zespołu (torakochirurg, pneumonolog, onkolog kliniczny, radioterapeuta i radiolog), który klasyfikują nowotwór do grupy potencjalnie operacyjnych, potencjalnie operacyjnych z możliwą niepełną resekcją lub nieoperacyjnych [12]. Leczenie chirurgiczne można rozważyć u chorych z pojedynczymi przerzutami w węzłach chłonnych śródpiersia i potwierdzonej patomorfologicznie całkowitą odpowiedzi w węzłach śródpiersia po leczeniu indukcyjnym, które zwykle obejmuje chemioterapię lub radiochemioterapię [4, 13]. Zastosowanie leczenia indukcyjnego ułatwia lub umożliwia wykonanie doszczętnej resekcji. Metaanaliza przeprowadzona przez Guo i wsp. [14] wykazała, że zastosowanie u chorych na NDRP w III stadium zaawansowania przedoperacyjnej radiochemioterapii — w porównaniu z chemioterapią — wiąże się z lepszą miejscową kontrolą choroby oraz zmniejszeniem masy guza i osiągnięciem całkowitej patomorfologicznej odpowiedzi, ale nie wydłuża czasu wolnego od progresji i 5-letniego przeżycia. Z kolei zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii (z lub bez radioterapii) istotnie wydłuża czas przeżycia chorych — chemioterapię zaleca się u osób w dobrym stanie ogólnym, bez poważnych chorób współistniejących i z całkowitą rekonwalescencją po resekcji miąższu płucnego [4].

W procesie planowania resekcji u chorych na NDRP z ograniczoną cechą N2 kluczowa jest ocena stopnia

zaawansowania choroby z zastosowaniem metod o małej inwazyjności. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Torakochirurgów (ESTS, *European Society of Thoracic Surgeons*) dotyczące przedoperacyjnej oceny stanu węzłów chłonnych śródpiersia zalecają, aby w pierwszej kolejności wykonać komputerową tomografię komputerową (TK), pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*) lub połączenie PET-KT. W przypadku nieobecności przerzutów w odległych narządach (cecha M0) i węzłach chłonnych (cecha N0), chorzy są kwalifikowani do resekcji. U chorych z cechą N1, guzem położonym centralnie lub guzem o średnicy większej niż 3 centymetry, ze względu na istotnie większe ryzyko potwierdzenia niemej radiologicznie cechy N2, należy przeprowadzić inwazyjne badania (ocena i biopsja węzłów chłonnych śródpiersia podczas ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasound*) lub wewnątrzprzełykowej (EUS, *endoscopic ultrasonography*) lub wideomediastinoskopii (VAM, *videoassisted mediastinoscopy*). Jeżeli w badaniach radiologicznych istnieje podejrzenie cechy N2, to standardem jest analogiczna diagnostyka inwazyjna. W obu przypadkach, gdy wykluczono cechę N2, wdraża się leczenie chirurgiczne [4, 12].

W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez NCCN na temat postępowania u chorych z cechą N2 około 90% respondentów zadeklarowało rozważenie radykalnego leczenia chirurgicznego w przypadku cechy N2 dotyczącej jednego węzła chłonnego o średnicy mniejszej niż 3 centymetry, natomiast niemal 48% lekarzy zadeklarowało rozważenie radykalnego leczenia chirurgicznego w sytuacji z cechą N2 dotyczącą więcej niż jednego węzła chłonnego, jeśli rozmiar żadnego z nich nie przekroczyłby 3 centymetrów. Ponadto 80% lekarzy dokonało wstępnej oceny zajęcia węzłów chłonnych w śródpiersiu na podstawie wyników badań EBUS/EUS [7].

Dane uzyskane w WCPiT w latach 2016–2019 dotyczące liczby chorych, u których wykonano resekcję płuc z powodu NDRP, wskazują, że każdego roku około 20% chorych poddanych resekcji miało nowotwór w stopniu zaawansowania IIIA, natomiast u połowy z nich pooperacyjnie stwierdzono nowotwór IIIA z cechą N2 (10%). Dla porównania, według ogólnopolskich danych z Krajowej Bazy Raka Płuca, nowotwory stopnia IIIA stanowiły około 14% operowanych nowotworów [15].

Radiochemioterapia

Skojarzenie radioterapii z chemioterapią jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłącznym napromienianiem, a cCRT wiąże się z lepszymi wynikami leczenia niż sekwencyjne stosowanie obu metod [4, 16]. U chorych z nieoperacyjnym NDRP III stopnia w dobrym stanie ogólnym, z niewielkim spadkiem masy ciała i odpowiednią wydolnością układu oddechowego oraz ograniczoną

masą guza zaleca się zastosowanie cCRT. W przypadku przeciwwskazań do cCRT należy rozważyć stosowanie sCRT [12].

Wyłączna radioterapia u chorych w stadium miejscowego zaawansowania wiąże się ze złymi wynikami ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia odległych przerzutów. Chemioterapia poprawia miejscową skuteczność radioterapii przez działanie promienioczułające (dotyczy przede wszystkim pochodnych platyny) oraz zmniejsza ryzyko rozsiewu krwiopochodnego [16]. Metaanaliza badań III fazy wykazała, że skojarzenie radioterapii z chemioterapią zmniejsza ryzyko zgonu o 13% i zwiększa odsetek 2-letniego przeżycia o 4% w porównaniu do wyłącznego napromieniania [17]. Skojarzenie sekwencyjne chemioterapii z radioterapią doprowadziło ponadto do zwiększenia odsetka 5-letniego przeżycia całkowitego z około 5% do 10% w porównaniu z wyłączną radioterapią, a jednoczesowe zastosowanie obu metod pozwala na zwiększenie odsetka do około 15% [16, 18]. W porównaniu z sCRT, cCRT obniża ryzyko zgonu o 14% po dwóch latach i znacznie zmniejsza ryzyko miejscowej progresji [19, 20].

W porównaniu z sCRT, cCRT wiąże się z kilkukrotnie wyższym ryzykiem ostrego (≥ 3 . stopnia) zapalenia przełyku oraz z nieznacznie większą pneumo- i mielotoksycznością. Jednocześnie radiochemioterapię powinno się więc stosować wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach mających możliwość leczenia ewentualnych powikłań [21].

Do radiochemioterapii (cCRT i sCRT) kwalifikują się chorzy w dobrym stanie sprawności [*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG 0–1)], bez znacznego ubytku masy ciała (do 10% należnej masy ciała w ciągu trzech miesięcy poprzedzających leczenie), z ograniczoną masą guza, odpowiednią wydolnością oddechową oraz bez istotnych chorób współistniejących. Chorych powyżej 70. roku życia w bardzo dobrym stanie sprawności kwalifikuje się do sCRT [4, 16, 22]. Istnieją doniesienia wskazujące na korzyści stosowania leczenia równoczesnego u chorych starszych, jednak dowody naukowe są nadal ograniczone [23]. Uważa się, że wiek nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do cCRT, ale konieczne jest przeprowadzenie całościowej oceny geriatrycznej obejmującej ryzyko obciążeń internistycznych oraz ogólny stan funkcjonowania pacjenta.

W ramach cCRT stosuje się chemioterapię według schematów, które obejmują:

- cisplatynę w dawce 75–100 mg/m² (dzień 1.) z winorelbiną w dawce 25–30 mg/m² (dzień 1. i 8.) co 21 dni;
- cisplatynę w dawce 75–100 mg/m² (dzień 1.) z etopozydem w dawce 100–120 mg/m² (dzień 1., 2. i 3.) co 21 dni.

W przypadku sCRT można zastosować jeden z powyższych schematów lub cisplatynę w połączeniu z docetakselem (75 mg/m² — dzień 1.), paklitakselem

(200 mg/m² — dzień 1.) lub gemcytabiną (1000–1250 mg/m² — dzień 1. i 8.). Jeśli występują przeciwwskazania do stosowania cisplatyny, można podać karboplatinę [area under curve (AUC 6 — dzień 1.)]. Kolejne cykle chemioterapii powtarza się co 21 dni [4].

W przypadku rozpoznania NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa istnieje możliwość zastosowania chemioterapii opartej na pemetreksedzie (500 mg/m²) zarówno z cisplatyną (75 mg/m²), jak i karboplatiną (AUC 5) [24–26].

W radykalnej radioterapii podawanej jednocześnie lub sekwencyjnie z chemioterapią stosuje się dawkę całkowitą 60–66 Gy z konwencjonalnym frakcjonowaniem (dawka 1,8–2 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem [4, 12]. Obszar radioterapii powinien objąć guz pierwotny i zajęte węzły chłonne wnęki i śródpiersia. Rozwój w dziedzinie radioterapii i możliwość stosowania nowoczesnych technik pozwala na bardziej precyzyjne wyznaczenie obszaru do napromieniowania, zmniejszenie toksyczności leczenia oraz optymalną eskalację dawki promieniowania [27, 28]. Przerwy w radioterapii obniżają skuteczność leczenia i całkowity czas przeżycia chorych otrzymujących cCRT [29]. Jeżeli w ocenie radioterapeuty ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań radioterapii określa się jako wysokie, korzystniejsze jest kwalifikowanie chorych do leczenia sekwencyjnego w celu zmniejszenia objętości guza podczas chemioterapii i przeprowadzenia radioterapii w sposób bezpieczny.

Wszyscy chorzy kwalifikowani do leczenia radykalnego powinni mieć ocenioną wydolność oddechową (spirometria, gazometria), wykonany PET-TK i ocenione w EBUS podejrzone węzły chłonne. Każdy chory na NDRP powinien przed leczeniem radykalnym mieć wykonane obrazowanie mózgu. Badanie PET-TK ma kluczowe znaczenie w planowaniu radioterapii — wyniki metaanalizy potwierdziły, że po wykonaniu badania PET-TK u około 40% chorych na NDRP znacznie zmieniono miejsce docelowe radioterapii [30]. W innym badaniu stwierdzono, że wprowadzenie badania PET do planowania napromieniania może poprawić kontrolę miejscową i zmniejszyć toksyczność radioterapii. Badanie PET-TK w procesie planowania radioterapii powinno zatem stać się standardem [31].

Leczenie konsolidujące

Leczenie konsolidujące durwalumabem [przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed-cell death ligand 1*)] znacznie poprawiło wyniki leczenia chorych z nieoperacyjnym NDRP w III stadium po skutecznej cCRT. Wyniki badań III fazy PACIFIC wykazały, że odsetek chorych, którzy przeżyli 12 miesięcy od randomizacji w grupie otrzymującej durwalumab jako

leczenie konsolidujące, był równy 83,1% vs. 74,6% w grupie przyjmującej placebo, po 24 miesiącach — 66,3% vs. 55,3%, po 36 miesiącach — 56,7% vs. 43,6%, po 48 miesiącach — 49,6% vs. 36,3% i po 60 miesiącach — 42,9% vs. 33,4%. Natomiast odsetek chorych uzyskujących 12-miesięczne przeżycie wolne od progresji wynosił 55,3% w grupie otrzymującej durwalumab jako leczenie konsolidujące vs. 34,4% w grupie przyjmującej placebo, 24-miesięczne — 44,8% vs. 24,8%, 36-miesięczne — 39,8% vs. 20,5%, 48-miesięczne — 35,3% vs. 19,5%, a 60-miesięczne — 33,1% vs. 19,0%. Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach [32–35].

Od stycznia 2021 roku immunoterapia konsolidująca durwalumabem po cCRT w miejscowo zaawansowanym NDRP jest refundowana w ramach programu lekowego B6 [36]. Do programu można kwalifikować chorych bez konieczności oceny ekspresji PD-L1.

Optymalizacja leczenia chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania

Dane szacunkowe Konsultanta Krajowego wskazują, że w Polsce cCRT jest wykorzystywana u około 300 chorych rocznie, co wynosi przynajmniej 3-krotnie mniej wobec rzeczywistej liczby [37]. Wśród przyczyn niedostatecznego wykorzystywania cCRT można wymienić opóźnioną diagnostykę raka płuca, brak ośrodków referencyjnych, długi proces kwalifikowania chorych do leczenia oraz wadliwy sposób organizacji leczenia wraz z wyceną świadczeń.

W czerwcu 2020 roku zorganizowano spotkanie specjalistów z WCO i WCPiT, którego celem było ustalenie działań poprawiających postępowanie u chorych na NDRP w III stadium zaawansowania. Poniżej omówiono poszczególne aspekty wpływające na efektywność leczenia w Polsce oraz przedstawiono rozwiązania wdrożone w WCO i WCPiT, które przyczyniły się do poprawy leczenia NDRP III stopnia (w tym — zwiększenie liczby chorych otrzymujących cCRT).

Późne rozpoznanie raka płuca

Rak płuca rozwija się dynamicznie i sprawna diagnostyka pozwala wykryć chorobę na możliwie wczesnym etapie. W Polsce chorzy trafiają na oddziały pulmonologiczne z nowotworem w stadium zaawansowanym i często w złym stanie ogólnym, co uniemożliwia kwalifikację do cCRT. Duża w tym rola lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, których działania mogą skrócić drogę chorych od wystąpienia objawów do wizyty u pulmonologa. Działania powinny więc obejmować skrócenie czasu oczekiwania na wizytę u specjalisty, prowadzenie badań przesiewowych i zwiększanie świadomości społeczeństwa na temat raka płuca. Szczególną uwagę należy zwrócić

na osoby z grup ryzyka (wiek powyżej 55 lat, obecni lub byli palacze tytoniu). Obecnie w Polsce — między innymi w Poznaniu — jest realizowany „Ogólnopolski Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca (WWRP) za pomocą Niskodawkowej Tomografii Komputerowej (NDTK)”, który początkowo obejmował 6 makroregionów, a w ostatnim czasie został rozszerzony na cały kraj [38]. Program ma potrwać do 2023 roku, a liczba placówek realizujących go stale się powiększa.

Wydłużony proces kwalifikacji do leczenia

Wydłużony proces kwalifikowania do zabiegu operacyjnego, leczenia indukcyjnego lub radiochemioterapii sprawia, że chorzy znajdują się w bardziej zaawansowanym stadium choroby i gorszym stanie ogólnym. Wielu chorych może wymagać także przeprowadzenia dodatkowych badań obrazowych, co zwykle wiąże się w polskich ośrodkach z długim czasem oczekiwania na wyniki, wydłużeniem procesu diagnostycznego i dalszym opóźnieniem rozpoczynania leczenia. W WCO i WCPiT wprowadzono kartę kwalifikacyjną do zabiegu operacyjnego, aby podczas konsylium ocenić ewentualne przeciwwskazania do jego wykonania i uzyskać szybszą decyzję torakochirurga. Ponadto zalecono wczesną, równoczasową kwalifikację chorych do PET-KT i ewentualnie EBUS/EUS na podstawie wyników KT, co o połowę skróciło czas oczekiwania na badania i rozpoczynanie leczenia (z dwóch miesięcy do miesiąca). Na etapie kwalifikacji do badań konsylium ustala możliwie najszybszy termin leczenia (dostosowany do terminów badań diagnostycznych i spodziewanych wyników). Dodatkowo podczas spotkania interdyscyplinarnego analizuje się stan ogólny chorego i choroby towarzyszące, aby ocenić ewentualne przeciwwskazania do radioterapii i chemioterapii.

Należy podkreślić, że badanie PET-TK u pacjentów z NDRP III stopnia powinno być wykonywane rutynowo, szczególnie w przypadku wątpliwości dotyczących kwalifikacji pacjenta do cCRT lub sCRT. Konieczne jest jednak skrócenie czasu diagnostyki obrazowej. Według danych Fundacji Alivia, średni czas oczekiwania na TK wynosi w Polsce 28 dni, na badanie rezonansu magnetycznego — 52 dni, a na PET-TK — 21 dni [39]. Czas oczekiwania różni się w zależności od województwa ze względu na nierównomierną dystrybucję sprzętu i personelu medycznego. Co istotne, kompletne badania diagnostyczne, wraz z poprawną oceną stopnia zaawansowania nowotworu, pozwalają na podjęcie podczas konsylium szybkich i trafnych decyzji dotyczących leczenia. W ośrodkach w Poznaniu każdego chorego wstępnie kwalifikowanego do cCRT pilnie kieruje się na badanie PET-TK. Dodatkowo podanie terminu planowanego leczenia ustalonego podczas konsylium wpływa na czas wykonania tego badania.

Brak ośrodków referencyjnych z zespołami multidyscyplinarnymi

Brak ośrodków referencyjnych z multidyscyplinarnymi zespołami składającymi się między innymi z pulmonologów, onkologów, torakochirurgów, radioterapeutów, radiologów, czy patomorfologów to kolejny istotny czynnik wpływający na efekty leczenia pacjentów z NDRP. Wyniki badań wykazały, że współpraca między specjalistami różnych dziedzin umożliwia skrócenie czasu od diagnozy do wdrożenia leczenia i skutkuje zwiększeniem wskaźnika przeżycia całkowitego i wydłużeniem czasu wolnego od progresji [40]. W przypadku nowotworów płuc NCCN zaleca, aby konsylium omówiło zarówno proces diagnostyczny, jak i leczenie [7]. Jeśli w ośrodku nie ma możliwości stosowania obu metod (chemioterapia i radioterapia), kluczowe jest pogłębienie współpracy między zespołami różnych ośrodków. W WCO już wcześniej stworzono zespół radioterapeutów delegowanych do leczenia chorych na raka płuca, który to zespół obecnie uczestniczy w konsyliach, a następnie prowadzi leczenie napromienianiem.

W ośrodkach poznańskich chorzy na NDRP kwalifikujący się do cCRT stali się grupą priorytetową (podobnie do chorych potencjalnie operacyjnych) zarówno dla lekarzy specjalistów, jak i koordynatorek nadzorujących ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną. Pneumonolog kieruje chorych na konsylium, które odbywa się 2 razy w tygodniu — w skład konsylium wchodzi onkolog kliniczny, radiolog, radioterapeuta oraz torakochirurg. Podczas posiedzenia konsylium rozpatrywane są zarówno przypadki kwalifikujące się do terapii, jak i udzielane są wskazówki w przypadku trudności diagnostycznych wskazujące na optymalną drogę uzyskania rozpoznania i dalszego postępowania z chorym.

Toksyczność leczenia

Jak już wspomniano, cCRT wiąże się z większą toksycznością leczenia w porównaniu z sCRT lub wyłącznej radioterapii, co stwarza obawy u lekarzy i chorych [41]. Wykazano jednak, że liczba działań niepożądanych i stopień ich toksyczności zależą od rodzaju stosowanej radioterapii oraz schematu chemioterapii [42, 43]. W ramach optymalizacji cCRT w WCO i WCPiT podaje się 2 cykle chemioterapii złożone z cisplatyny (75 mg/m² — dzień 1.) i etopozyny (100 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.) stosowane w rytmie 21-dniowym, ponieważ zauważono, że schemat z winorelbina skutkuje znacznymi powikłaniami hematologicznymi po 8. dniu cyklu. Ponadto wykorzystuje się nowoczesną technikę radioterapii konformalnej 3D–4D, która pozwala na ograniczenie napromieniania zdrowych tkanek dzięki precyzyjnej ocenie położenia zmiany [44]. Chorzy otrzymują całkowitą dawkę promieniowania wynoszącą 60 Gy (dawka frakcyjna 2 Gy, 30 frakcji) zgodnie z wytycznymi. Profilaktycznie stosuje się czynniki wzrostu granulocytów.

Organizacja leczenia

Wyzwanie stanowi także organizacja leczenia chorych z NDRP w Polsce. Liczba ośrodków z dostępną zarówno radio-, jak i chemioterapią jest ograniczona i w związku z tym do czasu utworzenia ośrodków kompleksowej opieki nad chorymi na raka płuca (*Lung Cancer Units*) warto nawiązywać współpracę między oddziałami pneumonologicznymi i onkologicznymi. Należy zauważyć, że procedura cCRT obejmuje również leczenie ewentualnych powikłań, co jest praktycznie niemożliwe do wykonania w warunkach ambulatoryjnych.

Chociaż leczenie chorych odbywające się w kilku ośrodkach wiąże się z pewnymi trudnościami (np. konieczność organizowania transportu chorych), ośrodki w Poznaniu udowodniły, że chęć współpracy umożliwia dobrą organizację leczenia, nawet w dobie pandemii COVID-19. Przykładowo, mając na uwadze, że transport grupowy często stanowi znaczne obciążenie dla chorych na nowotwory osłabionych chorobą i leczeniem oraz zwiększa ryzyko infekcji (szczególnie w okresie pandemii COVID-19), zdecydowano się na stworzenie specjalnych zespołów do przewozu chorych. Dodatkowo leczeni cCRT są umieszczani na tej samej sali w celu ograniczenia ich kontaktu z innymi chorymi. Personel i chorzy są odpowiednio wyposażeni w środki ochrony osobistej. W trosce o bezpieczeństwo chorych wprowadzono obowiązkowe testy na obecność SARS-CoV-2 (wykonywane co 7 dni).

Wstępne wyniki optymalizacji

W czerwcu 2020 roku odbyło się spotkanie zespołu specjalistów z Poznania, którego celem było omówienie sposobów diagnostyki i wyników leczenia chorych na NDRP w III stadium zaawansowania. Dokonano oceny możliwości poprawy w ramach dostępnych metod. Zidentyfikowanie przyczyn i ustalenie działań korygujących i optymalizujących, przedstawionych w niniejszym artykule, doprowadziło do znacznego zwiększenia liczby chorych kwalifikowanych do cCRT z 12 chorych w latach 2018–2019 i 2 chorych w I półroczu 2020 roku do 30 chorych w 2021 roku. Dodatkowo w ubiegłym roku 12 chorych zostało zakwalifikowanych do konsolidującego leczenia durwałumabem. Dane te potwierdzają skuteczność podjętych działań oraz możliwość znacznej poprawy wyników leczenia chorych na NDRP w III stadium zaawansowania.

Podsumowanie

Istnieje w Polsce ogromna potrzeba poprawy w zakresie diagnostyki i leczenia chorych na NDRP w III

stadium zaawansowania, aby zapewnić dostęp do cCRT z ewentualnym leczeniem konsolidującym. W tym celu niezbędne jest prowadzenie działań edukacyjnych oraz optymalizujących postępowanie terapeutyczne, które obejmują edukację w zakresie możliwości leczenia chorych w III stadium zaawansowania, stworzenie zespołów terapeutycznych (konsyliów) zobligowanych do konsultacji i leczenia chorych we wczesnym i miejscowo zaawansowanym NDRP, skrócenie czasu diagnostyki poprzez wczesną konsultację i kwalifikację do badania PET-TK i równocześnie do diagnostyki inwazyjnej śródpiersia oraz priorytetyzację postępowania radykalnego poprzez ustalanie terminów leczenia jeszcze na etapie diagnostyki.

Konflikt interesów

Honoraria za wykłady oraz uczestnictwo w grupach doradczych firmy AstraZeneca.

Finansowanie

Praca powstała dzięki wsparciu firmy AstraZeneca Pharma Poland w zakresie „*medical writing*” przy udziale firmy Proper Medical Writing oraz organizacji spotkania autorów opracowania.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować firmie Proper Medical Writing za pomoc w edycji niniejszego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Warszawa 2020. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf (10.01.2022).
2. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014–2016. Wersja 2, aktualizacja 14.04.2020. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf (10.01.2022).
3. What is non-small cell lung cancer? American Cancer Society website. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html> (10.01.2022).
4. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Thoracic neoplasms. *Oncology in Clinical Practice*. 2022; 18(1): 1–39. doi: 10.5603/ocp.2021.0022.
5. Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res*. 2021; 10(1): 506–518. doi: 10.21037/tlcr.2020.03.40, indexed in Pubmed: 33569332.
6. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html> (10.01.2022).
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2020 — February 11, 2020.
8. Świat Lekarzy. <https://swiatlekarza.pl/rownoczesna-radiochemioterapia-szansa-dla-30-proc-chorych-na-niedrobnokomorkowego-raka-pluca/> (10.01.2022).
9. Royal College of Physicians. NLCA annual report 2018. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nlca-annual-report-2018> (10.01.2022).

10. Hung A, Lee KM, Lynch JA, et al. Chemoradiation treatment patterns among United States Veteran Health Administration patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 824, doi: [10.1186/s12885-021-08577-y](https://doi.org/10.1186/s12885-021-08577-y), indexed in Pubmed: [34271861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271861/).
11. Franczuk M, Wesolowski S. Ocena czynności układu oddechowego w kwalifikacji do leczenia operacyjnego raka płuca. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015; 83(1): 74–82, doi: [10.5603/piap.2015.0011](https://doi.org/10.5603/piap.2015.0011).
12. Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, et al. Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015; 26(8): 1573–1588, doi: [10.1093/annonc/mdv187](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv187), indexed in Pubmed: [25897013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/).
13. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45(5): 787–798, doi: [10.1093/ejcts/ezu028](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028), indexed in Pubmed: [24578407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578407/).
14. Guo SX, Jian Y, Chen YL, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy versus Chemotherapy alone Followed by Surgery for Resectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 34388, doi: [10.1038/srep34388](https://doi.org/10.1038/srep34388), indexed in Pubmed: [27677242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677242/).
15. Instytut Chorób Płuc i Gruźlicy w Warszawie. <https://www.igichp.edu.pl> (10.01.2022).
16. Jassem J, Krzakowski M. Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2009.
17. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995; 311(7010): 899–909, indexed in Pubmed: [7580546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7580546/).
18. Glatzer M, Elicin O, Ramella S, et al. Radio(chemo)therapy in locally advanced nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2016; 25(139): 65–70, doi: [10.1183/16000617.0053-2015](https://doi.org/10.1183/16000617.0053-2015), indexed in Pubmed: [26929423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26929423/).
19. Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4): CD002140, doi: [10.1002/14651858.CD002140.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub2), indexed in Pubmed: [15495029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15495029/).
20. Aupérin A, Le Pécoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2181–2190, doi: [10.1200/JCO.2009.26.2543](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543), indexed in Pubmed: [20351327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351327/).
21. Auperin A, Rolland E, Curran W, et al. A1-05: Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *Journal of Thoracic Oncology*. 2007; 2(8): S310, doi: [10.1097/01.jto.0000283094.86594.8f](https://doi.org/10.1097/01.jto.0000283094.86594.8f).
22. Miller ED, Fisher JL, Haglund KE, et al. The Addition of Chemotherapy to Radiation Therapy Improves Survival in Elderly Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(3): 426–435, doi: [10.1016/j.jtho.2017.11.135](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.11.135), indexed in Pubmed: [29326090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326090/).
23. Casas F, Kepka L, Agarwal JP, et al. Radiochemotherapy in the elderly with lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9(10): 1405–1411, doi: [10.1586/era.09.110](https://doi.org/10.1586/era.09.110), indexed in Pubmed: [19827999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19827999/).
24. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol*. 2011; 29(23): 3120–3125, doi: [10.1200/JCO.2010.33.4979](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4979), indexed in Pubmed: [21747084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21747084/).
25. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer*. 2015; 87(3): 232–240, doi: [10.1016/j.lungcan.2014.12.003](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.12.003), indexed in Pubmed: [25650301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25650301/).
26. Vokes EE, Senan S, Treat JA, et al. PROCLAIM: A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology. *Clin Lung Cancer*. 2009; 10(3): 193–198, doi: [10.3816/CLC.2009.n.027](https://doi.org/10.3816/CLC.2009.n.027), indexed in Pubmed: [19443340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19443340/).
27. Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology*. 2020; 25 Suppl 2: 61–71, doi: [10.1111/resp.13870](https://doi.org/10.1111/resp.13870), indexed in Pubmed: [32516852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32516852/).
28. Najszeńska E. Nowotwór płuca i oskrzela — innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze. Polska Grupa Raka Płuca; Innowo Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju 2019.
29. McMillan MT, Ojerholm E, Verma V, et al. Radiation Treatment Time and Overall Survival in Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 98(5): 1142–1152, doi: [10.1016/j.ijrobp.2017.04.004](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.004), indexed in Pubmed: [28721898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721898/).
30. Hallqvist A, Alverbratt C, Strandell A, et al. Positron emission tomography and computed tomographic imaging (PET/CT) for dose planning purposes of thoracic radiation with curative intent in lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2017; 123(1): 71–77, doi: [10.1016/j.radonc.2017.02.011](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.02.011), indexed in Pubmed: [28284494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284494/).
31. Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, et al. PET-Plan study group. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4): 581–592, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30013-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30013-9), indexed in Pubmed: [32171429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171429/).
32. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2342–2350, doi: [10.1056/NEJMoa1809697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697), indexed in Pubmed: [30280658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280658/).
33. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(2): 288–293, doi: [10.1016/j.jtho.2019.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002), indexed in Pubmed: [31622733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622733/).
34. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. LBA49 Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase III PACIFIC trial. *Ann Oncol*. 2020; 31(suppl 4): S1178–S1179, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.2281](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2281).
35. Spigel D, Faivre-Finn C, Gray J, et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 8511–8511, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.8511](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.8511).
36. Ministerstwo Zdrowia. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> (10.01.2022).
37. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku IMFINZI (durvalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10: C34)”. Analiza weryfikacyjna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/182/AWA/182_AWA_OT_4331.46.2019_Imfinzi_BIP.pdf (10.01.2022).
38. Program profilaktyki raka płuca. <https://pacjent.gov.pl/programy-profilaktyczne/profilaktyka-raka-pluca> (10.01.2022).
39. Projekt Kolejoskop. <https://kolejoskop.pl/> (10.01.2022).
40. Kowalczyk A, Jassem J. Multidisciplinary team care in advanced lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2020; 9(4): 1690–1698, doi: [10.21037/tlcr.2019.11.33](https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.33), indexed in Pubmed: [32953542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32953542/).
41. Or M, Liu B, Lam J, et al. A systematic review and meta-analysis of treatment-related toxicities of curative and palliative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 5939, doi: [10.1038/s41598-021-85131-7](https://doi.org/10.1038/s41598-021-85131-7), indexed in Pubmed: [33723301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723301/).
42. Liew MS, Sia J, Starmans MHW, et al. Comparison of toxicity and outcomes of concurrent radiotherapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/etoposide in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2013; 2(6): 916–924, doi: [10.1002/cam4.142](https://doi.org/10.1002/cam4.142), indexed in Pubmed: [24403265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24403265/).
43. Mason H, DeRubeis MB, Burke N, et al. Symptom management during and after treatment with concurrent chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer: A review of the literature and areas for future research. *World J Clin Oncol*. 2016; 7(2): 220–226, doi: [10.5306/wjco.v7.i2.220](https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i2.220), indexed in Pubmed: [27081644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27081644/).
44. Shirato H, Onimaru R, Ishikawa M, et al. Real-time 4-D radiotherapy for lung cancer. *Cancer Sci*. 2012; 103(1): 1–6, doi: [10.1111/j.1349-7006.2011.02114.x](https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.02114.x), indexed in Pubmed: [21954991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21954991/).

Roman Dubiański

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

San Antonio Breast Cancer Symposium 2022 — najważniejsze doniesienia

San Antonio Breast Cancer Symposium 2022 — highlights

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Roman Dubiański
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii
Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut
Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa
ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: r.dubianski@hotmail.com

STRESZCZENIE

W dniach 6–10.12.2022 r. odbyła się w Teksasie w Stanach Zjednoczonych Ameryki 45. konferencja *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS), która zgromadziła w tym roku prawie 10 tysięcy uczestników z całego świata. W trakcie jej trwania przedstawiono wiele nowych doniesień dotyczących leczenia systemowego różnych podtypów raka piersi. Zaprezentowano wyniki zupełnie nowych badań nad nowymi terapiami (np. SERENA-2, CAPItello-291). Pokazano także wiele doniesień będących uaktualnieniami lub uzupełnieniami badań prezentowanych wcześniej (np. DESTINY-Breast03, MonarchE). Wyniki wielu z nich mogą mieć wpływ na leczenie raka piersi w codziennej praktyce już w niedalekiej przyszłości.

Słowa kluczowe: rak piersi, San Antonio Breast Cancer Symposium 2022, SABCS 2022

ABSTRACT

On 6–10th December 2022 45th San Antonio Breast Cancer Symposium took place in Texas, USA. The conference gathered almost 10 thousand participants from all over the world. During SABCS 2022 many results of the trials on the treatment of different subtypes of breast cancer were presented- both new therapies (for example SERENA-2 or CAPItello-291) and updates of previously presented trials (for example DESTINY-Breast03, monarchE). Surely many of them will have an impact on our clinical practice in the nearest future.

Key words: breast cancer, San Antonio Breast Cancer Symposium 2022, SABCS 2022

Copyright © 2023 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2023; 9, 3: 229–234

W dniach 6–10 grudnia 2022 roku odbyła się czterdziesta piąta konferencja *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS). Konferencja, gromadząca tradycyjnie najwybitniejszych ekspertów i osoby zainteresowane tematyką biologii, diagnostyki oraz leczenia chorych na raka piersi, również w tym roku cieszyła się bardzo dużym zainteresowaniem — w spotkaniu uczestniczyło prawie 10 tysięcy osób z całego świata. Ciekawy i bogaty program obejmował liczne sesje edukacyjne i 5 sesji, które poświęcono prezentacji wyników najnowszych badań. Na konferencji SABCS co do zasady przedstawia się kompleksowo zagadnienia związane z rakiem piersi — uwzględniane są tematy z zakresu biologii molekularnej, diagnostyki, leczenia w poszczególnych typach i podtypach raka piersi oraz zagadnienia ekonomiczne i społeczne związane z rakiem piersi. Nie bez znaczenia w ostatniej kwestii jest to, że konferencja odbywa się w USA — w 2022 roku sporo mówiono między innymi

o nierównościach rasowych w dostępie do leczenia, co jest w Stanach dużym problemem. Podczas sesji doniesień ustnych pokazane zostały niezwykle ciekawe badania, których wyniki mogą przełożyć się niebawem na praktykę kliniczną. Poniżej omówiono najważniejsze doniesienia z zakresu leczenia systemowego, któremu poświęcono w San Antonio zdecydowanie najwięcej czasu. W ciągu ostatnich kilku lat dokonał się największy postęp w zakresie leczenia systemowego (obserwowany również w praktyce w Polsce) w postaci coraz większej liczby leków, które zmieniły zasadniczo leczenie chorych z rozpoznaniem poszczególnych podtypów raka piersi.

Podczas tegorocznego spotkania SABCS zaprezentowano po raz pierwszy wyniki badań nad nowymi metodami leczenia (np. SERENA-2, CAPItello-291). Pokazano także wiele doniesień będących uaktualnieniami lub uzupełnieniami badań prezentowanych wcześniej (np. DESTINY-Breast03, MonarchE).

Wymienione wyniki mogą mieć wpływ na leczenie chorych na raka piersi w praktyce.

Z praktycznego punktu widzenia zdecydowanie istotniejsze wydają się doniesienia dotyczące zaawansowanego raka piersi. Przedstawiono wyniki kilku badań dotyczących leczenia chorych na hormonozależnego HER2-ujemnego raka piersi. Po negatywnych wynikach badań dotyczących stosowania doustnych selektywnych degradatorów receptora estrogenowego (SERD, *selective estrogen receptor down-regulator*) zaprezentowanych podczas ostatniego Kongresu *European Society of Medical Oncology* (ESMO) w Paryżu ogłoszone w San Antonio wyniki badań SERENA-2 i EMERALD dostarczają innych informacji na temat leków wymienionej grupy. Badanie SERENA-2 było doświadczeniem II fazy z randomizacją i zastosowaniem kamizestrantu (doustny SERD nowej generacji i czysty antagonist receptoru estrogenowego) w leczeniu chorych na zaawansowanego hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi [1]. W ostatecznej analizie badania porównano 2 ramiona z zastosowaniem różnych dawek kamizestrantu (75 mg oraz 150 mg; po poprawce protokołu zatrzymano na wczesnym etapie rekrutację w ramieniu z dawką 300 mg) z fulwestrantem. Do badania kwalifikowano chorych z nawrotem lub progresją w trakcie hormonoterapii, przy czym nie było możliwe stosowanie więcej niż jednej linii hormonoterapii oraz więcej niż jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi. Należy podkreślić, biorąc pod uwagę obecne standardy postępowania, że tylko około połowa chorych we wszystkich ramionach badania otrzymywała wcześniej inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 (iCDK4/6). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*). Wykazano prawie dwukrotne wydłużenie mediany PFS przy zastosowaniu obu dawek kamizestrantu [7,2 miesiąca dla dawki 75 mg i 7,7 miesiąca dla dawki 150 mg kamizestrantu wobec 3,7 miesiąca dla fulwestrantu; odpowiednio iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,58; 90-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,41–0,81; $p = 0,012$ oraz HR = 0,67; 90% CI 0,48–0,92; $p = 0,016$]. W dodatkowej analizie wykazano, że kamizestrant jest skuteczniejszy w podgrupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali iCDK4/6. Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi kamizestrantu były: fotspsja, bradykardia, zmęczenie i niedokrwistość.

Ciekawe są wyniki aktualizacji badania III fazy EMERALD z zastosowaniem elacestrantu (inny SERD), u chorych w kolejnej linii zaawansowanego raka piersi po wcześniejszym leczeniu iCDK4/6 [2]. W badaniu brało udział prawie 500 chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jedną linię hormonoterapii (jedną obowiązkowo z iCDK4/6). Można było wcześniej otrzymywać jedną linię chemioterapii. Chorzy w badaniu otrzymywali elacestrant doustnie w dawce 400 mg dziennie lub hormonoterapię z wyboru badacza (fulwestrant,

letrozol, anastrozol lub eksemetan). W trakcie SABCS przedstawiono aktualizację badania w zakresie wyników w zależności od długości czasu przyjmowania iCDK4/6 i stwierdzono, że dłuższe — wcześniejsze — leczenie iCDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią było związane z dłuższym PFS po stosowaniu elacestrantu. W przypadku stosowania iCDK4/6 przynajmniej przez 6 miesięcy mediana PFS dla elacestrantu wyniosła 2,79 miesiąca wobec 1,91 miesiąca dla ramienia kontrolnego (HR = 0,69), a przy stosowaniu iCDK4/6 przez przynajmniej 12 miesięcy mediana PFS osiągnęła odpowiednio 3,78 wobec 1,91 (HR = 0,61), natomiast przy wcześniejszej terapii iCDK4/6 trwającej minimum 18 miesięcy — odpowiednio — 5,45 miesiąca wobec 3,29 miesiąca (HR = 0,70).

Kolejnym zasługującym na uwagę doświadczeniem klinicznym było badanie III fazy CAPItello-291 [3]. W badaniu wykazano skuteczność stosowania kapiwasertybu, selektywnego inhibitora kinazy AKT, w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu zaawansowanego chorych na hormonozależnego i HER2-ujemnego raka piersi opornego na inhibitory aromatazy (IA). W badaniu wzięło udział ponad 700 chorych, u których nastąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu uzupełniającego leczenia IA lub progresja w trakcie leczenia IA z powodu zaawansowanego raka piersi. Chorzy nie mogli otrzymać więcej niż dwóch linii hormonoterapii oraz jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi; założono, że przynajmniej ponad połowa chorych będzie po wcześniejszym leczeniu iCDK4/6 (ostatecznie okazało się, że otrzymało je około 70% chorych). Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS w populacji ogólnej i w grupie chorych z obecną mutacją szlaku AKT (PI3K-AKT-mTOR): pod uwagę brano mutacje w genach *PIK3CA*, *AKT1* lub *PTEN*. Kapiwasertyb stosowano w dawce 400 mg przez 4 dni (następnie 3 dni przerwy) w skojarzeniu z fulwestrantem w dawkach standardowych lub sam fulwestrant. W populacji ogólnej chorych wykazano dwukrotne wydłużenie mediany PFS w ramieniu eksperymentalnym, która wyniosła 7,2 miesiąca wobec 3,6 miesiąca w ramieniu kontrolnym (HR = 0,60; 95% CI 0,51–0,71; $p < 0,001$). Jeszcze lepszy wynik osiągnięto w podgrupie chorych z mutacją szlaku AKT (odpowiednio — 7,3 miesiąca wobec 3,1 miesiąca; HR = 0,50; 95% CI 0,38–0,65; $p < 0,001$). Nie wykazano, aby dołączenie kapiwasertybu do fulwestrantu nie było skuteczne w jakiegokolwiek z analizowanych podgrup, podkreślono wyraźny zysk z zastosowania leku również u chorych z obecnością przerzutów w narządach miękkich i u wcześniej poddawanych leczeniu iCDK4/6. Niestety stosowanie kapiwasertybu wiązało się z częściej występującymi działaniami niepożądanymi (przede wszystkim — biegunka, która w jakimkolwiek stopniu toksyczności wystąpiła u ponad 70% chorych w ramieniu eksperymentalnym).

Innymi działaniami niepożądanymi kapiwasertybu były: nudności, wymioty, wysypka oraz zmęczenie.

Przedstawione powyżej 3 badania, które mogą wpłynąć w przyszłości na praktykę kliniczną w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi z dodatnim stanem receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*) i chema HER2-/– w kolejnych liniach leczenia. W pierwszej linii standardem pozostaje stosowanie iCDK4/6.

Należy wymienić 2 doniesienia na temat iCDK4/6. Pierwszym, niezwykle istotnym, było badanie II fazy Right Choice [4], w którym uczestniczyły premenopauzalne kobiety z agresywnym zaawansowanym ER-dodatnim i HER2-ujemnym rakiem piersi. Określenie „agresywny” oznaczało raka piersi z objawowymi przerzutami do narządów miękkich, gwałtowną progresją z zagrożeniem niewydolnością narządową lub znacząco objawową chorobą z przerzutami do narządów inne niż miękkie. Innymi słowy, w badaniu uczestniczyły chore, u których bardzo często, mimo ekspresji ER, stosuje się chemioterapię. W badaniu wzięły udział 222 chore, które nie były leczone wcześniej z powodu choroby uogólnionej. Chore otrzymywały rybocyklib w skojarzeniu z gosereliną i IA (letrozol lub anastrozol) lub (randomizacja 1:1) chemioterapię z wyboru badacza (dopuszczalne było leczenie skojarzone z wykorzystaniem schematów dwulekowych — docetaksel + kapecytabina, paklitaksel + gemcytabina lub kapecytabina + winorelbina). Najwięcej chorych (ponad 2/3 w obu ramionach) miało objawowe przerzuty w narządach miękkich, z czego u 54,5% w ramieniu z rybocyklibem oraz u 50% z chemioterapią rozpoznano tak zwany „kryzys trzewny” (*visceral crisis*). Pierwszorzędnym celem badania był PFS. Zaobserwowano redukcję ryzyka progresji choroby o prawie 50% w ramieniu eksperymentalnym — mediana PFS w ramieniu z rybocyklibem wyniosła 24 miesiące wobec 12,3 miesiąca w ramieniu z chemioterapią (HR = 0,54; 95% CI 0,36–0,79; p = 0,0007). U chorych leczonych rybocyklibem zdecydowanie rzadziej obserwowano redukcję dawek oraz istotne i wpływające negatywnie na jakość życia działania niepożądane. Badanie Right Choice jest więc pierwszym prospektywnym doświadczeniem klinicznym, w którym wykazano przewagę stosowania inhibitora CDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią u chorych z agresywnie przebiegającym uogólnionym rakiem piersi. Można przypuszczać, że wyniki badania wpłyną na praktykę kliniczną i ograniczą stosowanie chemioterapii w pierwszej linii leczenia ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi, co nadal jest zbyt częstym postępowaniem w Polsce.

Drugim badaniem z zastosowaniem iCDK4/6 — zaprezentowanym w postaci doniesienia ustnego — było badanie II fazy PACE, w którym stosowano palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub sam fulwestrant u chorych po progresji na iCDK4/6 [5]. Do badania kwalifikowały się chore z ER-dodatnim i HER2-ujemnym

uogólnionym rakiem piersi, u których doszło do progresji choroby w trakcie stosowania iCDK4/6 w skojarzeniu z hormonoterapią (warunkiem kwalifikowania była stabilizacja choroby trwająca przynajmniej 6 miesięcy). Chore nie mogły otrzymywać wcześniej więcej niż dwóch linii hormonoterapii i jednej linii chemioterapii z powodu choroby uogólnionej. Chore (220) zostały przydzielone do leczenia (randomizacja 1:2:1) fulwestrantem, palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem lub palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem oraz awelumabem. Wśród chorych biorących udział w badaniu PACE zdecydowana większość (w zależności od ramienia od 85,2% do 94,5%) przed progresją otrzymywała palbocyklib, ponad 3/4 chorych otrzymywała iCDK4/6 przez ponad 12 miesięcy. Pierwszorzędnym celem było porównanie PFS chorych leczonych palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem lub samym fulwestrantem. Nie uzyskano pozytywnego wyniku badania w wymienionym zakresie — mediana PFS w ramieniu eksperymentalnym osiągnęła 4,6 miesiąca, co było wartością mniejszą niż w ramieniu kontrolnym z samym fulwestrantem (4,8 miesiąca — HR = 1,11; 95% CI 0,74–1,66; p = 0,62). Zaobserwowano wydłużenie PFS w przypadku dodania awelumabu do palbocyklibu i fulwestrantu wobec samego fulwestrantu, choć wyniki nie osiągnęły w tym zakresie znamienności statystycznej (8,1 miesiąca wobec 4,8 — HR = 0,75; 95% CI 0,47–1,20; p = 0,23). Wyniki badania PACE stoją więc w kontraście do wyników badania II fazy MAINTAIN zaprezentowanego na tegorocznej konferencji *American Society of Clinical Oncology* [6], w którym wykazano znamienne wydłużenie PFS w przypadku zastosowania rybocyklibu w skojarzeniu ze zmienioną hormonoterapią u chorych otrzymujących wcześniej iCDK4/6 z powodu zaawansowanego ER-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi. W badaniu MAINTAIN zdecydowana większość (86–87%) również otrzymywała wcześniej palbocyklib. Wydaje się więc, że w przypadku progresji podczas leczenia iCDK4/6 nie jest zasadne kontynuowanie tego samego iCDK4/6, co z pewnością dotyczy palbocyklibu.

W przypadku HER2-dodatniego raka piersi na uwagę zasługują 2 doniesienia ustne dotyczące badań z zastosowaniem koniugatu przeciwciała z lekiem cytotoksycznym, jakim jest trastuzumab derukstekan (T-DXd). Badanie III fazy DESTINY-Breast02 porównało T-DXd z leczeniem z wyboru badacza (trastuzumab + kapecytabina lub lapatinib + kapecytabina) u chorych z zaawansowanym rakiem piersi, u których wcześniej stosowano leczenie trastuzumabem emtanzyną (T-DM1) [7]. W badaniu DESTINY-Breast02 wzięło udział ponad 600 chorych (406 w ramieniu z T-DXd oraz 202 w ramieniu kontrolnym przy randomizacji w stosunku 2:1). Prawie połowa chorych otrzymywała przynajmniej 2 linie leczenia z powodu choroby

zaawansowanej, a prawie wszystkie (99,5–100%) trastuzumab i T-DM1 i ponad 3/4 chorych — pertuzumab. Badanie osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy, którym było PFS — mediana PFS w ramieniu z T-DXd wyniosła 17,8 miesiąca wobec 6,9 miesiąca w ramieniu kontrolnym (HR = 0,36; 95% CI 0,28–0,45; $p < 0,000001$). Również w przypadku drugorzędowego celu, jakim był czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) badanie okazało się pozytywne — uzyskano obniżenie ryzyka zgonu o ponad 40%, a mediana OS wyniosła w badaniu eksperymentalnym 39,2 miesiąca wobec 26,5 miesiąca w ramieniu z leczeniem z wyboru badacza (HR = 0,66; 95% CI 0,50–0,86; $p = 0,0021$). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi T-DXd były nudności, wymioty, łysienie, zmęczenie oraz zaparcia (toksyczności znane już z wcześniejszych badań z zastosowaniem T-DXd). Przedstawione wyniki badania DESTINY-Breast02 mogą się wydawać nieaktualne w kontekście znanych już wcześniej wyników badania DESTINY-Breast03, w którym porównywano skuteczność T-DXd wobec T-DM1. Trzeba jednak przyznać, że wyniki badania DESTINY-Breast02 są wartościowe, ponieważ dowodzą skuteczności leku również u tych chorych, które wcześniej otrzymywały T-DM1 (populacja chorych jest i jeszcze zapewne przez dość długi czas będzie liczna).

W San Antonio przedstawiono również aktualizację badania DESTINY-Breast03 porównującego T-DXd z T-DM1 u chorych z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi, u których stosowano wcześniej trastuzumab w skojarzeniu z taksoidem z powodu zaawansowanego lub wczesnego raka piersi z nawrotem choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego. Pierwotnie opublikowane wyniki pokazały wyraźną przewagę w stosowaniu T-DXd w porównaniu do T-DM1 — uzyskano zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 72% (HR = 0,28; 95% CI 0,22–0,37; $p < 0,001$), mediana PFS dla T-DXd nie została osiągnięta w pierwotnej analizie, a dla T-DM1 wyniosła 6,8 miesiąca [8]. Tym bardziej oczekiwana była więc aktualizacja badania DESTINY-Breast03 przedstawiona w San Antonio [9]. Po dodatkowym czasie obserwacji (punkt odcięcia — lipiec 2022 roku) uzyskano medianę PFS dla T-DXd, która okazała się ponad czterokrotnie większa niż dla T-DM1 i wyniosła aż 28,8 miesiąca (HR = 0,33; 95% CI 0,26–0,43; $p < 0,000001$). Przedstawiono także w trakcie SABCS wyniki w zakresie OS — stosowanie T-DXd wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 36% (HR = 0,64; 95% CI 0,47–0,87; $p = 0,0037$), przy czym osiągnięto jeszcze median OS w ramionach eksperymentalnym i kontrolnym. Wyniki badania ugruntowują pozycję T-DXd w leczeniu zaawansowanego raka piersi HER2-dodatniego i sprawiają, że z jeszcze większym zainteresowaniem będziemy oczekiwać na wyniki badania

DESTINY-Breast09, w którym T-DXd stosowany jest sam lub w skojarzeniu z pertuzumabem w porównaniu do obecnego standardu leczenia pierwszej linii HER2-dodatniego raka piersi w stadium zaawansowanym (pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i taksoidem).

W zakresie leczenia chorych na wczesnego raka piersi nie przedstawiono istotnych doniesień na temat nowych leków w monoterapii lub skojarzeniu, ale w kilku interesujących badaniach potwierdzono dotychczasową wiedzę. Najciekawsze były prezentacje ustne dotyczące badań MonarchE oraz indyjskie badanie TMC z zastosowaniem pochodnych platyny w leczeniu neoadiuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi.

Aktualizacja badania MonarchE z zastosowaniem abemacyklibu w skojarzeniu ze standardową hormonoterapią u chorych z luminalnym HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu była oparta na obserwacji wynoszącej około 4 lata (mediana — 42 miesiące) [10]. Wysokie ryzyko nawrotu w badaniu oznaczało zajęcie przynajmniej 4 węzłów chłonnych pachy lub zajęcie 1–3 węzłów chłonnych i dodatkowo stopień złośliwości G3, średnicę guza przynajmniej 5 cm lub wskaźnik Ki67 przynajmniej 20% (ostatni czynnik tylko w kohorcie 2. badania). Zaprezentowane wyniki potwierdziły skuteczność dodania abemacyklibu do rutynowo stosowanej hormonoterapii w grupie chorych, u których ryzyko nawrotu jest wysokie. Po dodatkowym czasie obserwacji uwidoczniła się dalsza separacja krzywych przeżycia, co oznacza lepsze wyniki w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS, *invasive-disease-free survival*) i czasu przeżycia wolnego od nawrotu odległego (DRFS, *distant recurrence-free survival*) — różnice wyniosły 6,4% w zakresie IDFS po 4 latach (w porównaniu z 2,8% po 2 latach i 4,8% po 3 latach; HR = 0,66; 95% CI 0,58–0,76; $p < 0,0001$), w zakresie DRFS różnica po 4 latach 5,9% (w porównaniu z 2,5% po 2 latach i 4,1% po 3 latach; HR = 0,66 95% CI 0,57–0,77; $p < 0,0001$). Dane dotyczące OS mimo dodatkowej obserwacji są wciąż niedojrzałe. Nie zaobserwowano żadnych nowych ani istotnych działań niepożądanych.

W przeprowadzonym w Indiach badaniu III fazy badano skuteczność dodania pochodnych platyny do standardowej chemioterapii w leczeniu neoadiuwantowym chorych na potrójnie ujemnego raka piersi [11], co było przez lata przedmiotem dyskusji i kontrowersji (zwłaszcza w trakcie ustalania konsensusu podczas konferencji Sankt Gallen). W badaniu wzięło udział 720 chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi w klinicznym stopniu zaawansowania T1–T4, N0–N3, przy czym prawie 90% chorych miało wyjściowo zajęte węzły chłonne oraz aż u 60% chorych w obu ramionach badania rozpoznano raka w klinicznym stopniu miejscowego zaawansowania (T4/N2–N3). Chore otrzymywały 8 cyklotygodniowych cykli paklitakselu z karboplatiną (ramię eksperymentalne)

lub samego paklitakselu (ramię kontrolne) i następnie — w obu ramionach badania — 4 cykle chemioterapii na bazie antracyklin (doksorubicyna lub epirubicyna w skojarzeniu z cyklofosfamidem co 2 lub 3 tygodnie). Całkowitą odpowiedź potwierdzoną patomorfologicznie (pCR, *pathologic complete response*) uzyskano u 54,5% chorych otrzymujących karboplatinę i u 40,3% chorych z ramienia kontrolnego ($p < 0,001$). Korzyść z dodania pochodnej platyny była szczególnie widoczna u chorych poniżej 50. roku życia — 61% dla ramienia eksperymentalnego wobec 41,5% ($p < 0,001$), natomiast nie obserwowano różnic u kobiet starszych niż 50 lat (odpowiednio — 38,1% wobec 37,5%). Podobną zależność zaobserwowano w przypadku pierwszorzędnego celu, jakim był czas przeżycia wolny od zdarzeń (EFS, *event-free survival*), gdzie zdarzeniami były progresja lub nawrót choroby, wystąpienie innego raka lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. U chorych po 50. roku życia zysk z dodania karboplatyny w zakresie EFS był wyraźny — redukcja ryzyka wyniosła 36% (HR = 0,64; 95% CI 0,47–0,87; $p = 0,004$), natomiast nie obserwowano korzyści u starszych chorych (HR = 1,30; 95% CI 0,82–2,07; $p = 0,25$). Prawie identyczne wyniki uzyskano w zakresie drugorzędowego celu, jakim był OS — u młodszych chorych zmniejszenie ryzyka zgonu wyniosło 39% (HR = 0,61; 95% CI 0,44–0,85; $p = 0,003$), ale zupełny brak efektu stwierdzono u chorych po 50. roku życia (HR = 1,13; 95% CI 0,70–1,83; $p = 0,62$). Mimo że badanie dla całej populacji jest pozytywne, to jednak znaczące są wyniki dotyczące korzyści z dodania pochodnych platyny w zależności od wieku chorych. Zastanawia oczywiście prawidłowość wyznaczenia granicy wieku (50. rok życia) oraz możliwość uzyskania korzyści w zakresie EFS i OS również u chorych do 60. roku życia. Ogólne wnioski z badania wskazują jednak, że dodanie karboplatyny u chorych potrójnie ujemnym rakiem piersi w zaawansowaniu wczesnym jest zasadne.

Na uwagę zasługują wyniki badania POSITIVE, w którym badano częstość zachodzenia w ciążę po zakończeniu leczenia raka piersi oraz wpływ przerwania hormonoterapii w celu zajścia w ciążę [12]. Obie kwestie są bez wątpienia bardzo istotne, ponieważ zgłasza się coraz więcej młodych kobiet z rakiem piersi oraz wzrasta wiek zajścia w pierwszą ciążę i kobiety po 40. roku życia wciąż mogą potencjalnie chcieć zajść w ciążę w trakcie lub po przeciwnowotworowym leczeniu. Badanie POSITIVE było jednoramiennym, prospektywnym badaniem dla kobiet z ER-dodatnim rakiem piersi w stopniach I–III i do 42. roku życia, które chciały zajść w ciążę. Chore musiały otrzymywać hormonoterapię przez przynajmniej 18 miesięcy i nie dłużej niż 30 miesięcy. Dozwolone było wcześniejsze stosowanie chemioterapii oraz ochrona płodności, a w momencie wejścia do badania chore nie mogły mieć stwierdzonego nawrotu choroby. Po przerwaniu hormonoterapii chore miały do

2 lat na zajście w ciążę, poród oraz karmienie piersią. Następnie rekomendowany był powrót do hormonoterapii, aby dokończyć jej stosowanie przez łącznie 5–10 lat. Pierwszorzędnym celem była ocena okresu przeżycia wolnego od raka piersi (BCFI, *breast cancer-free interval*), który oznaczał czas od włączenia do badania do nawrotu (wznowa lub przerzuty) lub rozpoznania drugiej piersi. W badaniu wzięło udział 516 kobiet z 20 krajów (w tym — 66% miało 35 lat lub więcej, a 75% nie rodziło wcześniej dzieci). Wskaźnik BCFI po 3 latach wyniósł 8,9%, co jest wynikiem zbliżonym do wartości uzyskanej w łączonej analizie badań SOFT i TEXT (9,2% nawrotów miejscowych lub systemowych). Drugorzędowym celem była liczba ciąż — 74% kobiet zaszło w ciążę (w tym — 70% w ciągu 2 lat). Zdecydowana większość kobiet urodziła zdrowe dzieci (92% z prawidłową masą ciała, 96% bez wad wrodzonych), 62% karmiło dzieci piersią. Wykazano, że 76% chorych powróciło do stosowania hormonoterapii. Badanie POSITIVE jest pierwszym dotyczącym zagadnienia ciąży w trakcie hormonoterapii chorych na raka piersi, co jest opcją bezpieczną pod względem ryzyka nawrotu choroby, a możliwość zajścia w ciążę pozostaje bardzo wysoka.

Kolejna — bardzo udana pod względem naukowym — konferencja SABCS przyniosła wiele ciekawych doniesień, ale także bardzo dużo niezwykle wartościowych sesji edukacyjnych z zakresu biologii raka piersi i leczenia w poszczególnych podtypach oraz różnych populacjach. Wartościowe doniesienia dotyczyły przede wszystkim leczenia systemowego, gdzie jest największy postęp, ale przedstawiono również wiele interesujących i ważnych dla praktyki wyników badań z zakresu leczenia chirurgicznego i radioterapii. Konferencja SABCS była ważna także dlatego, że umożliwiła ponownie spotkanie najwybitniejszych ekspertów i naukowców zajmujących się oraz zainteresowanych rakiem piersi. Spotkanie było niezmiernie istotne szczególnie po okresie ograniczeń związanych z pandemią.

Konflikt interesów

Grupy doradcze, wykłady, konferencje dla firm: Novartis, Accord, Eli Lilly, Pfizer, Roche, Amgen, Eisai, Pierre Fabre.

Piśmiennictwo

1. Oliveira M, Pominchuk D, Nowecki Z, et al. GS3-02: Camizestrant, a next generation oral SERD vs fulvestrant in post-menopausal women with advanced ER-positive HER2-negative breast cancer: results of the randomized, multi-dose phase 2 SERENA-2 trial. SABCS 2022.
2. Bardia A, Neven P, Streich G, et al. Abstract GS2-02: Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. Cancer Research.

- 2022; 82(4_Supplement): GS2-02-GS2-02, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs21-gs2-02](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs21-gs2-02).
3. Turner NC, Oliveira M, Howell S, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the phase III CAPItello-291 trial. SABCS 2022.
 4. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, et al. GS1-10 Primary results from the randomized phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy. SABCS 2022.
 5. Mayer EL, Ren Y, Wagle N, et al. GS3-06 PACE: Palbociclib after CDK and endocrine therapy. a randomized phase ii study of fulvestrant +/- palbociclib after progression on CDK4/6 inhibitor for HR+/HER2-metastatic breast cancer. SABCS 2022.
 6. Kalinsky K, Accordino M, Chiuzan C, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. J Clin Oncol. 2022; 40(17_suppl): LBA1004-LBA1004, doi: [10.1200/jco.2022.40.17_suppl.lba1004](https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.17_suppl.lba1004).
 7. Krop I, Park IH, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan vs physician's choice in patients with HER2+ unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: primary results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast02. SABCS 2022.
 8. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022; 386(12): 1143-1154, doi: [10.1056/NEJMoa2115022](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022), indexed in Pubmed: [35320644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320644/).
 9. Hurvitz S, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023; 401(10371): 105-117, doi: [10.1016/s0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02420-5).
 10. Johnston S, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. GS1-01 Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. SABCS 2022.
 11. Gupta S, Nair NS, Hawaldar NW, et al. G35-01 Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: a phase III randomized controlled trial. SABCS 2022.
 12. Partridge A, Niman SM, Ruggeri M, et al. GS4-09: Pregnancy outcome and safety of interrupting therapy for women with endocrine responsive breast cancer: primary results from the POSITIVE trial (IBCSG 48-14 /BIG 8-13). SABCS 2022.



Akademia Młodego Onkologa

VIRTUAL MEETING



4 października 2023 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski

www.akademiaonkologa.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PARTNER



PATRONAT MEDIALNY



tvmed

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



23-0101.001.004

WARSZAWA, 24 LISTOPADA 2023 ROKU

WARSAW SKIN CANCER CONFERENCE 2023

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego:
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie internetowej:

WWW.WSC.VIAMEDICA.PL

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PATRONAT



PARTNER



20-6059.001.012

Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).