

Nowotwory żołądka, trzustki  
i brodawki Vatera, wątroby,  
pęcherzyka i przewodów żółciowych  
oraz jelita cienkiego

*Redakcja:*  
*Tadeusz Popiela*

*Zespół autorski:*  
*Tadeusz Popiela, Jan Kulig, Wojciech Nowak, Bogusław Kędra,*  
*Piotr Kołodziejczyk, Piotr Richter, Jerzy Skuciński*

## Spis treści

Rak żołądka .....	157
Epidemiologia .....	157
Diagnostyka .....	157
Stosowane klasyfikacje .....	158
Niezbędne elementy badania preparatu operacyjnego przez patologa .....	159
Zasady leczenia chirurgicznego .....	160
Zasady leczenia skojarzonego .....	161
Leczenie paliatywne .....	163
Piśmiennictwo .....	163
Rak trzustki .....	165
Epidemiologia .....	165
Patomorfologia .....	166
Diagnostyka .....	166
Ocena stopnia zaawansowania .....	168
Leczenie chirurgiczne .....	169
Leczenie uzupełniające .....	170
Rak brodawki Vatera .....	173
Charakterystyka kliniczna .....	173
Ocena stopnia zaawansowania .....	173
Leczenie .....	173
Piśmiennictwo .....	174
Rak wątrobowo-komórkowy .....	175
Epidemiologia .....	175
Diagnostyka .....	175
Klasyfikacje prognostyczne .....	176
Ocena stopnia zaawansowania .....	177
Leczenie .....	178
Piśmiennictwo .....	179
Przerzuty innych nowotworów do wątroby .....	180
Epidemiologia .....	180
Diagnostyka .....	180
Leczenie .....	180
Piśmiennictwo .....	181

Rak z nabłonka przewodów żółciowych o lokalizacji śródwątrobowej .....	182
Epidemiologia .....	182
Patomorfologia .....	182
Diagnostyka .....	182
Leczenie .....	182
Rak z nabłonka przewodów żółciowych o lokalizacji pozawątrobowej .....	183
Epidemiologia .....	183
Patomorfologia .....	183
Diagnostyka .....	183
Ocena stopnia zaawansowania .....	183
Leczenie .....	185
Piśmiennictwo .....	186
Rak pęcherzyka żółciowego .....	186
Epidemiologia .....	186
Patomorfologia .....	186
Diagnostyka .....	187
Ocena stopnia zaawansowania .....	187
Leczenie .....	189
Piśmiennictwo .....	189
Rak jelita cienkiego .....	189
Epidemiologia .....	189
Patomorfologia .....	190
Diagnostyka .....	190
Ocena stopnia zaawansowania klinicznego .....	190
Leczenie .....	191
Piśmiennictwo .....	193



## Rak żołądka

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące zasad rozpoznawania i leczenia nowotworów złośliwych żołądka w Polsce opracowane zostały w oparciu o aktualny stan wiedzy medycznej oraz wyniki i doświadczenia zdobyte w ramach prowadzonych od 25 lat Polskich Badań nad Rakiem Żołądka. W tych wieloośrodkowych badaniach, koordynowanych przez I Katedrę Chirurgii Ogólnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wzięło udział 9 akademickich ośrodków klinicznych w kraju.

Rekomendacje są zgodne z ustaleniami przyjętymi przez ekspertów znanymi jako Polski Consensus, którego uaktualnienie odbyło się w styczniu 2003 roku w Krakowie.

### Epidemiologia

W skali globalnej rak żołądka, pomimo obserwowanego malejącego trendu zapadalności, należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych. W Europie i w Stanach Zjednoczonych Ameryki w ostatnich dwóch dekadach, oprócz spadku współczynnika zachorowalności, wystąpiło również zjawisko zmian w pierwotnym umiejscowieniu raka żołądka. Obecnie częściej stwierdza się raki żołądka w obrębie krzywizny mniejszej oraz wpustu i połączenia żołądkowo-przełykowego. Również w Polsce notuje się ponad 5.600 nowych zachorowań rocznie, co wśród innych nowotworów złośliwych stanowi pod względem częstości występowania 3 miejsce wśród mężczyzn oraz 7 miejsce wśród kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka żołądka w Polsce wynoszą odpowiednio 15,2 na 100.000 mężczyzn i 5,6 na 100.000 kobiet. Rokowanie w raku żołądka jest niezadowolające i generalnie złe, co w głównej mierze wynika z opóźnionego rozpoznawania i podejmowania leczenia w momencie znacznego zaawansowania choroby nowotworowej. Rocznie w Polsce umiera z powodu raka żołądka niemal 3.900 mężczyzn i niemal 2.100 kobiet (standaryzowane współczynniki umieralności na 100.000 wynoszą odpowiednio 16,1 i 5,8).

Rak żołądka jest często rozpoznawany w stadium zaawansowanym, ponieważ nie mają zastosowania w praktyce badania przesiewowe tego nowotworu (poza Japonią). Z uwagi na pierwotne zaawansowanie, u około 50% chorych na raka żołądka nie można przeprowadzić radykalnej resekcji.

### Diagnostyka

Metodą z wyboru w rozpoznawaniu raka żołądka jest badanie endoskopowe z równoczesnym pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. Badanie endoskopowe powinno zostać zlecone przez lekarza pierwszego kontaktu u każdego chorego, który zgłasza jakiegokolwiek dolegliwości ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, niezależnie od wieku chorego oraz nasilenia i czasu występowania dolegliwości. Tylko takie postępowanie stwarza szanse na zwiększenie wykrywalności raka żołądka we wczesnych stanach zaawansowania. W warunkach polskich, gdzie dostępność endoskopii jest zadowolająca, a zapadalność na raka żołądka względnie wysoka, nie dopuszcza się prób leczenia farmakologicznego chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego bez wcześniejszego wykonania badania endoskopowego. W wyjątkowych sytuacjach za opcjonalne można przyjąć dwukontrastowe badanie radiologiczne.

## Stosowane klasyfikacje

### 1. Klasyfikacje histopatologiczne

- stosowane rutynowo i obligatoryjnie: według WHO (Tabela I) i według Lauren,
- dodatkowo rekomendowane: według Goseki.

**Tabela I. Klasyfikacja histopatologiczna raka żołądka według WHO**

Adenocarcinoma (o wysokim, średnim lub małym stopniu zróżnicowania)
– tubulare
– papillare
Carcinoma mucinosum
Carcinoma mucocellulare
Carcinoma planoepitheliale
Carcinoma adenoplanoepitheliale
Carcinoma male-differentiatum
Carcinoma microcellulare
Carcinoma non-differentiatum

### 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka żołądka według TNM-UICC z 1997 roku

T (głębokość naciekania nowotworu)

TX – brak możliwości oceny

T0 – brak guza

Tis – *carcinoma in situ* (naciek nie przekracza *lamina propria*)

T1 – naciekanie błony śluzowej lub podśluzowej

T2 – naciekanie mięśniówki właściwej lub do warstwy podsurowiczej

T3 – naciek przekracza surowicówkę

T4 – naciekanie innych narządów

N (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych)

NX – brak możliwości oceny

N0 – brak przerzutów do węzłów

N1 – przerzuty do 1-6 węzłów

N2 – przerzuty do 7-15 węzłów

N3 – przerzuty do więcej niż 15 węzłów

Do regionalnych węzłów chłonnych zalicza się zlokalizowane wzdłuż krzywizn żołądka, w tym okołowypustowe i okołodziwnikowe oraz pnia trzewnego i jego gałęzi na całym przebiegu z wnęką śledziony łącznie. Zajęcie innych węzłów chłonnych jamy brzusznej (np. więzadła wątrobowo-dwunastniczego, zatrzustkowych, okołoaortalnych) klasyfikuje się jako przerzuty odległe (cecha M1).

M (przerzuty odległe)

MX – brak możliwości oceny

M0 – przerzuty odległe nieobecne

M1 – przerzuty odległe obecne

Dla oceny patologicznej stopnia zaawansowania stosuje się odpowiednio oznaczenia pT, pN oraz pM.

Na podstawie oceny cech T, N i M określone są następujące stopnie zaawansowania:

IA	T1 N0 M0
IB	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
II	T1 N2 M0
	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
IIIA	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T4 N0 M0
IIIB	T3 N2 M0
IV	zawsze, gdy M1 lub N3
	T4 N1
	T4 N2

### 3. Inne klasyfikacje używane w diagnostyce i leczeniu raka żołądka

Topografia i zakres wycięcia węzłów chłonnych: Klasyfikacja Japanese Research Society for Gastric Cancer Study (JRSGC) (2nd English Edition, 1999)

Klasyfikacja radykalności zabiegu operacyjnego: Klasyfikacja R-UICC

R2 – makroskopowo pozostawiona tkanka raka

R1 – mikroskopowo pozostawiona tkanka raka

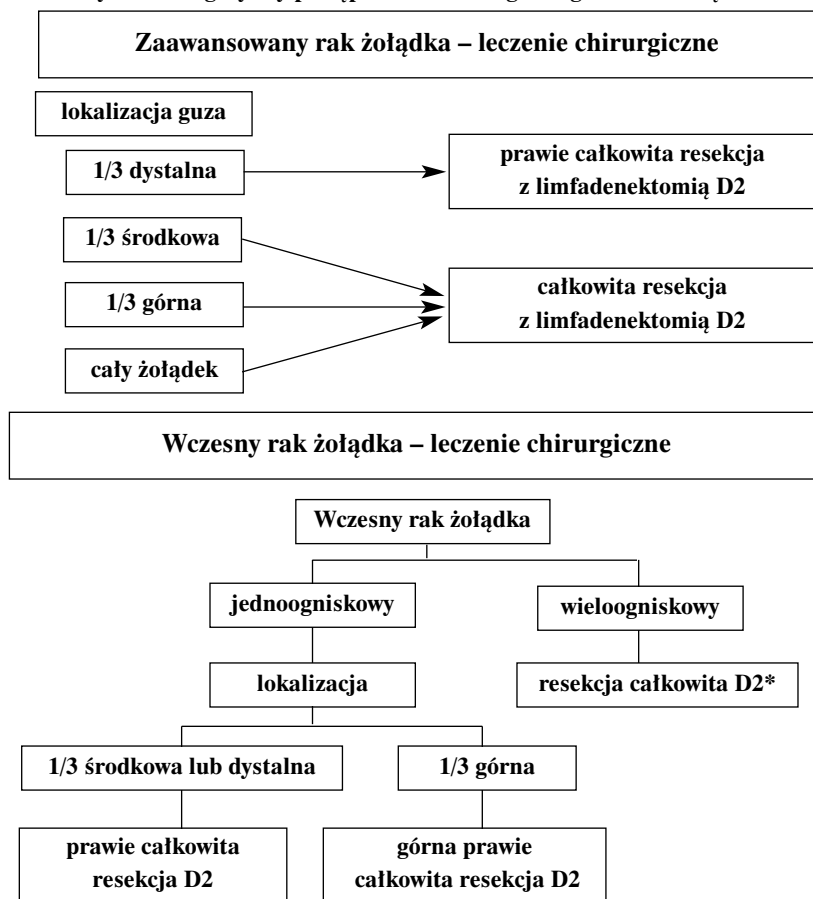
R0 – brak pozostawionej tkanki raka

## Niezbędne elementy badania preparatu operacyjnego przez patologa

- opis makroskopowy (typ wzrostu i wymiary),
- typ histologiczny (według WHO, według Lauren i ewentualnie według Goseki),
- stopień złośliwości (G),
- głębokość nacieku tkanki raka (zajęcie warstw, przekraczanie surowicówki, naciekanie sąsiadujących narządów, liczba i lokalizacja wyciętych węzłów chłonnych, liczba i lokalizacja węzłów chłonnych z przerzutami, wielkość marginesów tkanki wolnej od nacieku raka makro- i mikroskopowo),
- w przypadku *linitis plastica* i *carcinoma cardia* – dodatkowo badanie śródoperacyjne.

## Zasady leczenia chirurgicznego

Rycina 1. Algorytmy postępowania chirurgicznego w raku żołądka



\*D2 = Limfadenektomia w zakresie D2

### Rak wczesny

Rekomendowanym sposobem postępowania chirurgicznego dla wszystkich ośrodków jest resekcja otwarta, przy czym:

- w przypadku zmian wieloogniskowych – resekcja całkowita z wycięciem węzłów chłonnych D2,
- w przypadku zmiany w 1/3 górnej części żołądka – całkowita lub prawie całkowita górna resekcja żołądka z wycięciem węzłów chłonnych D2,
- w pozostałych przypadkach – prawie całkowita resekcja żołądka z wycięciem węzłów chłonnych D2.

W ośrodkach specjalistycznych opcjonalnie stosuje się metody chirurgii mało inwazyjnej:

- resekcja endoskopowa (EMR) przy zachowaniu kryteriów według National Cancer Center Hospital Tokio (Ono i Gut 2001),
- resekcja laparoskopowa.

**Rak zaawansowany**

Dla chorych z zaawansowaniem T2-3, każde N, M0 oraz w przypadku guza zlokalizowanego w 1/3 obwodowej części żołądka zaleca się wykonanie prawie całkowitej resekcji z wycięciem węzłów chłonnych przynajmniej D2.

W pozostałych przypadkach T2-3, każde N, M0 zaleca się całkowitą resekcję żołądka z wycięciem węzłów chłonnych przynajmniej D2.

Przy zaawansowaniu raka T4 i/lub M1, po ocenie ryzyka okołoperacyjnego należy rozważyć wykonanie resekcji wielonarządowej potencjalnie leczniczej (np. T4, M0,) lub resekcji paliatywnej (M1).

Za minimalny zakres limfadenektomii uważa się wycięcie węzłów chłonnych D2. Limfadenektomię D3 wykonuje się w ramach badań klinicznych.

**Zasady wykonywania zabiegów resekcyjnych w raku żołądka**

a. Rekomendowane marginesy tkanki wolnej od nacieku raka:

– Lauren I – 5 cm

– Lauren II – 7 cm

b. W przypadku resekcji prawie całkowitej należy wyciąć 4/5 części żołądka

c. Zakres wycięcia węzłów chłonnych:

– węzły chłonne D2 oraz przynajmniej 25 węzłów chłonnych w preparacie

– węzły chłonne D3 w ramach badań klinicznych

– splenektomia opcjonalnie

d. Dostęp operacyjny:

– laparotomia (długie cięcie środkowe)

lub

– torakolaparotomia (rak wpustu)

e. Odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego:

– sposobem Rydygiera lub Roux-Y

– opcjonalnie wytworzenie przestrzeni rezerwuarowej (*pouch*)

– szew ręczny lub mechaniczny

**Zasady leczenia skojarzonego**

Leczenie skojarzone stosowane u chorych na raka żołądka zależy od oceny stopnia zaawansowania i radykalności zabiegu operacyjnego (Tabela II).

**Tabela II. Zasady leczenia skojarzonego stosowanego u chorych z rakiem żołądka**

Stopień zaawansowania				
T1, każde N, M0 T2, N0, M0		Chirurgia		Obserwacja
T3-4, N0, M0 T2-4, N1-3, M0	Chemioterapia przedoperacyjna (neo-adiuwantowa) – badania kliniczne	Chirurgia	Chemioterapia uzupełniająca (adiuwantowa) – badania kliniczne	Obserwacja
T1-4, N1-3, M1		Chirurgia	Chemioterapia paliatywna	Obserwacja

### **Rak wczesny:**

- radykalne leczenie chirurgiczne → obserwacja po leczeniu.

### **Rak zaawansowany:**

- resekcja potencjalnie lecznicza → chemioterapia adiuwantowa i/lub neoadiuwantowa w ramach kontrolowanych badań klinicznych,
- resekcja paliatywna lub zabieg nieresekcyjny → chemioterapia paliatywna.

### **Rak miejscowo zaawansowany bez cech rozsiewu (LAC):**

- po zakwalifikowaniu na podstawie laparotomii lub laparoskopii zwiadowczej – chemioterapia neoadiuwantowa i powtórny zabieg operacyjny z intencją wykonania resekcji.

### **Chemioterapia**

W ramach skojarzonego leczenia raka żołądka stosuje się najczęściej następujące schematy wielolekowej chemioterapii:

- cisplatyna (DDP) + fluorouracyl (FU)
  - DDP 100 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 1
  - FU 1000 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 1-5 (ciągły wlew)
  - Rytm – co 28 dni
- irinotecan (CPT-11) + folinian wapnia (FA) + fluorouracyl (FU)
  - CPT-11 80 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 1
  - FA 500 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 1 (przed FU)
  - FU 2000 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 1 (ciągły wlew 22-godziny)
  - Rytm – co 7 dni przez 6 tygodni
- epirubicyna (EPI) + cisplatyna (DDP) + etopozyd (VP-16) [EAP]
  - EPI 20 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 1 i 7
  - DDP 40 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 2 i 8
  - VP-16 120 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 4, 5 i 6
  - Rytm – co 28 dni
- cisplatyna (DDP) + etopozyd (VP-16) + folinian wapnia (FA) + fluorouracyl (FU) [PELF] (zwłaszcza po 70 roku życia)
  - DDP 30 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 1, 2 i 3
  - FA 100 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 1, 2 i 3
  - FU 500 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 1, 2 i 3
  - EPI 50 mg/m<sup>2</sup> dożylnie dzień 1
  - Rytm – co 21 dni

### **Radioterapia**

Radioterapia w ramach postępowania skojarzonego w raku żołądka (przedoperacyjna, śródoperacyjna i pooperacyjna) stosowana jest w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

## Leczenie paliatywne

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest ograniczone, aczkolwiek można uzyskać kontrolę dolegliwości u dobranych chorych. Nie istnieją referencyjne programy chemioterapii raka żołądka – w praktyce klinicznej zalecane są programy na bazie DDP lub FU. Programy wielolekowe pozwalają uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi, ale bez istotnych różnic przeżycia (wyniki badań randomizowanych). Obecnie w ramach badań oceniane są nowe leki (kapecytabina, oksaliplatyna i inne).

## Piśmiennictwo

- Ajani JA, Mayer R, Ota DM i wsp. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1839-1844.
- Baeza MR, Giannini O, Rivera R i wsp. Adjuvant radiochemotherapy in the treatment of completely resected, locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 2001; 50: 645-650.
- Bonenan JJ, Sasako M, Van de Velde CJH for the Dutch Cancer Group. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-914.
- Brennan MF. Lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 956-958.
- Bonenkamp JJ, Van Krieken H, Kuipers E i wsp. Gastric cancer. W: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC (red.). *Oxford Textbook of Oncology* (wyd. 2). Oxford University Press, Oxford 2002: 1517-1536.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 2003.
- Glimelius B, Ekström K, Hoffman K i wsp. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163-168.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Springer-Verlag 2002.
- Japanese Research Society for Gastric Cancer. *The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology*. 12<sup>th</sup> ed. Tokyo: Kanahara Shuppan, 1993.
- Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2<sup>nd</sup> English Edition*. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24.
- Jędrychowski W, Popiela T. Gastric cancer in Poland – a decreased malignancy due to changing nutritional habits of the population. *Neoplasma*, 1986; 33: 97.
- Jędrychowski W, Wahrendorf J, Popiela T, Rachtan J. A case-control study of dietary factors and stomach cancer risk in Poland. *Int J Cancer* 1986; 37: 837.
- Karpel MS, Kelsen DP, Tepper JE. *Cancer of the stomach*. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). *Cancer – Principles & Practice of Oncology* (wyd. 6). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 1092-1125.
- Kim JP, Lee JH, Kim SJ i wsp. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998; 1: 125-33.
- Kim YH, Shin SW, Kim BS i wsp. Paclitaxel, 5-fluorouracil, and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (2): 295-301.
- Kołodziejczyk P, Popiela T, Kulig J. and the Polish GC Study Group: Results of Polish Multicenter Gastric Cancer Study: a special reference to surgery related prognostic factors. *Monduzzi Editore Internat. Proceedings Division, Bologna*, 1999: 561.

- Kulig J, Popiela T, Grzesik S, Korfel A. Wczesny i zaawansowany rak żołądka w materiale własnym. *Pol Przegl Chir* 1984; 56: 113.
- Kulig J, Popiela T, Zembala M, Jędrychowski W. Surgical treatment and surgical treatment with adjuvant chemotherapy or chemoimmuno-therapy in patients with gastric cancer in Poland – 5-Year follow up study. *Digest Surg* 1985; 3/2: 137/339.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-43.
- Macdonald JS, Smalley JR, Benedetti J i wsp. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
- Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418-425.
- Popiela T. *Rak żołądka*. PZWL, Warszawa 1987.
- Popiela T i wsp.: Zasady leczenia raka żołądka. „Polski consensus” ustalony w Krakowie w dniu 30 maja 1997. *Pol Przegl Chir* 1998; 70, suplement.
- Popiela T, Kulig J. Wieloczynnikowe leczenie szansą na poprawę wyników leczenia raka żołądka w Polsce. *Nowotwory*, 1996; 46: 28.
- Popiela T, Kulig J i wsp. The prospective multicenter trial of gastric cancer. *Langenbecks Arch Chir* (supl. II). Springer, 1998: 710.
- Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk P and the Polish GC Study Group. Gastric carcinoma in Poland clinicopathological findings in 3367 patients. 3<sup>rd</sup> Int. Gastric Cancer Congress, Seoul, 1999, *Monduzzi Editore Internat Proceedings Division*, Bologna, 1999, 621.
- Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk P and the Polish Gastric Cancer Study Group. The relationship between improved prognosis in gastric cancer patients in the last 25 years and changing methods of surgical and combined treatment., 4<sup>th</sup> Ann Meeting ESS, Kraków 2000. *Przegl Lek* 2000, 57 (supl 5): 6, 9.
- Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk P und die „Polish Gastric Cancer Group”: 20 Jahre Erfahrung mit der multimodalen Behandlung von Patienten mit Magenkarzinom in Polen., *Zentralbl Chir* 2001; 126: 1.
- Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk P, Sierżęga M. Changing patterns of gastric carcinoma over the last two decades in a single institution: clinicopathological findings in 1557 patient. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 561.
- Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk P, Sierżęga M. Long-term results of surgery for early gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1.
- Popiela T, Stachura J. Nowotwory przewodu pokarmowego. W: Konturek S (red.). *Gastroenterologia Kliniczna*. PZWL, Warszawa 2001.
- Popiela T, Zembala M, Kulig J i wsp. Postoperative immunochemotherapy (BCG + 5FU) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 1988; 16: 151.
- Popiela T, Zembala M, Oszaeki J, Jędrychowski W. A follow-up study of chemoimmunotherapy in advanced gastric cancer. *CancerImmunol Immunother* 1982; 13: 82.
- Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyaodolo P i wsp. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 587-591.
- Roder RD, Bottcher K, Busch R I wsp. Classification of regional lymph node metastases from gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 621-631.
- Schwarz RE, Zagala-Nevarez K. Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: Prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 294-400.

- Siewert JR, Fink U, Sendler A i wsp. Gastric Cancer. *Curr Probl Surg* 1997; 34: 835-939.
- Smalley SR, Gunderson L, Tepper JE i wsp. Gastric surgical adjuvant radiotherapy report – rationale and treatment implementation. *Int J Radial Oncol Biol Phys* 2002; 52: 283-293.
- Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors: International Union Against Cancer (wyd. 5). Wiley NY, New York, 1997.
- Stachura J, Popiela T, Kulig J i wsp. Lauren's and Goseki's grade distribution does not change along with the progression from an early to advanced gastric carcinoma. *Pol J Pathol* 1998; 49: 151.
- The Gastrointestinal Study Group: The concept of locally advanced gastric cancer. Effect of treatment on outcome. *Cancer* 1990; 66: 2324-2330.
- Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H i wsp. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2645-2647.
- Weeden S, Cuschieri A, Fielding J i wsp. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: Long-term results of the UK Medical Research Council randomized surgical trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 258a.

## Rak trzustki

### Epidemiologia

Nowotwory złośliwe trzustki stanowią 3% wszystkich nowotworów złośliwych. Zapadalność na raka trzustki wykazuje w ostatnim 25-leciu stały wzrost zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet. Rak trzustki stanowi aktualnie jeden z częściej występujących nowotworów (w USA w 2003 roku prognozuje się wystąpienie 30.700 nowych zachorowań i około 30.000 zgonów, co stanowi 1/4 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych).

Rak trzustki częściej występuje w krajach uprzemysłowionych, gdzie corocznie rejestruje się 8-12 nowych przypadków na 100.000. W Europie zapadalność na raka trzustki jest większa w krajach północnych, niż śródziemnomorskich. Stwierdzono większą częstość zachorowań na raka trzustki u mężczyzn niż u kobiet. W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,9/100.000 u mężczyzn (11 miejsce) oraz 4,2/100.000 u kobiet (14 miejsce), a współczynniki umieralności odpowiednio 8,1/100.000 u mężczyzn (7 miejsce) i 5,1/100.000 u kobiet (8 miejsce). Całkowite przeżycia u chorych z rakiem trzustki wynoszą: 1 rok – 21%, 5 lat – zaledwie około 4%. U chorych po resekcjach leczniczych 5-letnie przeżycie wynoszą średnio 17% (15-25%). Mediana przeżycia po resekcjach paliatywnych wynosi około 11 miesięcy, a po zabiegach paliatywnych (zespolenia omijające) średnio 6-8 miesięcy.

Zwykle rak trzustki występuje w siódmej i ósmej dekadzie życia. Najczęściej zlokalizowany jest w obrębie głowy trzustki (75%), przy czym u kobiet częściej stwierdzany jest w trzonie i ogonie.

Wśród czynników etiologicznych raka trzustki udowodniony jest wpływ palenia tytoniu oraz zawodowa ekspozycja na działanie czynników chemicznych (benzodyna i β-naftyłamina).

Nie została potwierdzona etiologiczna rola czynników dietetycznych, nadmiernego spożycia alkoholu i przewlekłego i zapalenia trzustki. Ostatnio podnoszone jest znaczenie czynników genetycznych.

## Patomorfologia

Wśród nowotworów części zewnątrzwydzielniczej trzustki najczęściej występującym (90%) jest rak przewodowy (*carcinoma ductale*) wywodzący się z nabłonka przewodów trzustkowych. Znacznie rzadziej występuje rak torbielowaty (*cystadenocarcinoma*) i rak zrazikowo-komórkowy (*carcinoma acinare*). Relatywnie rzadko występują: rak onkocytny, jasnokomórkowy, sygnetowatokomórkowy, śluzotwórczy i płaskonabłonkowy. Niezwykle rzadko w obrębie trzustki występują również nowotwory o innym utkaniu, takie jak: mięsaki, chłoniaki czy *pancreatoblastoma* najczęściej stwierdzany u dzieci. Około 5% wszystkich rozrostów nowotworowych trzustki wywodzi się z komórek układu wewnątrzwydzielniczego trzustki w postaci tzw. „wyspiaków” (*insuloma*). Mają one utkanie łączne lub złośliwe i produkują w nadmiarze hormony trzustkowe.

Większość przypadków raka trzustki (80%) jest rozpoznawanych w zaawansowanym stadium klinicznym, w którym stwierdza się przejście procesu nowotworowego poza trzustkę na narządy sąsiednie lub otrzewną, przerzuty do węzłów chłonnych bądź narządów odległych (wątroba, płuca). Z tego powodu współczesne metody lecznicze raka trzustki są mało efektywne.

## Diagnostyka

Diagnostyka u chorych z objawami ma na celu szybką histologiczną weryfikację rozpoznania, ocenę lokalizacji raka oraz jego zaawansowania, co warunkuje wybór sposobu leczenia. Należy podkreślić, że dla jednoznacznego wykluczenia nowotworu trzustki należy wykonać przynajmniej 2 lub nawet 3 różne badania obrazujące strukturę trzustki. Badania diagnostyczne oparte są na następujących elementach:

### Badanie przedmiotowe

W badaniu klinicznym należy ocenić ogólny stan chorego oraz miejscowy stan jamy brzusznej ze szczególnym uwzględnieniem patologicznych objawów (powiększenie wątroby, obecność zmian guzowatych w nadbrzuszu oraz obecność wodobrzusza, objawu Courvoisiera lub Blumera).

### Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne służą zwykle do oceny parametrów biochemicznych przede wszystkim czynności wątroby (bilirubina, enzymy wątrobowe) oraz gospodarki węglowodanowej (glikemia). Inne obligatoryjnie wykonywane oznaczenia laboratoryjne nie odbiegają od wykonywanych w diagnostyce innych schorzeń.

### Badania obrazowe

Dla ustalenia rozpoznania raka trzustki mogą być użyteczne następujące badania obrazujące:

- ultrasonografia (USG) jamy brzusznej +/- biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC), szczególnie wskazana u chorych ze zmianami nieresekcyjnymi,
- USG-Doppler Color (rak trzustki jest słabo unaczyniony w przeciwieństwie do guzów wewnątrzwydzielniczych),
- tomografia komputerowa (KT) jamy brzusznej,
- endoskopowa pankreatocholangiografia wsteczna (EPCW),
- endoskopowa ultrasonografia (EUS),
- magnetyczny rezonans jądrowy (MRI),
- laparoscopia z biopsją i ultrasonografią laparoskopową.

Do nowych badań wizualizacyjnych (nie objętych standardem postępowania diagnostycznego) należą:

- USG przez żyłę wrotną (ang. *intraportal endovascular ultrasonography*; IPEUS),
- USG przez przewód trzustkowy (ang. *intraductal ultrasonography*; IDUS).

### Badania molekularne

Doniesienia ostatnich lat dowodzą, że za rozwój raka trzustki odpowiedzialne są nabyte zmiany genetyczne. Zidentyfikowane geny biorące udział w rozwoju tych zmian można podzielić na 3 grupy: geny supresorowe (geny hamujące), onkogeny (geny proliferacji), geny mutatorowe (geny naprawcze). W raku trzustki stwierdza się występowanie mutacji we wszystkich trzech typach genów.

Funkcją genów supresorowych jest ograniczanie proliferacji komórkowej. Utrata tych właściwości przez mutacje lub delecje powoduje niestabilność genetyczną i zwiększony, niekontrolowany rozrost komórkowy. Zidentyfikowano 4 geny supresorowe, których mutacje współistnieją z rakiem trzustki:

#### 1. Gen *p16* w chromosomie 9p

Na skutek nabytych mutacji jest inaktywowany w około 95% przypadków raka trzustki. Funkcja tego genu stanowi klucz do cyklu podziału komórki. Za pośrednictwem białka RB1 reguluje przejście komórki do fazy S (synteza DNA). W 40% raków trzustki gen jest unieczynniany przez mutację określaną jako „homozygotyczną delecją”, w której oba allele genu są całkowicie utracone. W następnych 40% *p16* jest inaktywowany przez utratę jednego allele (utrata heterozygotyczna) spowodowaną mutacją genową jednego allele. W około 10-15% raków trzustki *p16* jest unieczynniany przez hipermetylację nukleotydów w promotorze genu.

#### – Gen *TP53* w chromosomie 17p

Jest drugim najczęściej unieczynnianym genem supresorowym w raku trzustki. Gen *TP53* (podobnie jak *p16*) pełni ważną rolę w regulacji cyklu komórkowego, blokując wejście komórki w fazę S oraz mitozę. Ponadto produkty genu *TP53* indukują zaprogramowaną śmierć komórki (apoptozę). Jest on inaktywowany na skutek mutacji w 50-70% raków trzustki i prawie we wszystkich przypadkach jest unieczynniany przez utratę jednego allele połączonej z wewnątrzgenową mutacją w drugim.

#### – Gen *DPC4* w chromosomie 18q

Jest inaktywowany w około 50% przypadków raka trzustki. W 30% spowodowane jest to homozygotyczną delecją, a w 20% przez utratę heterozygotyczną połączonej z mutacją wewnątrzgenową w drugim allele. Inaktywacja tego genu wydaje się być relatywnie specyficzna dla raka trzustki.

– Gen *BRCA-2*

Stanowi kolejny gen supresorowy, którego mutacja występuje tylko w 7% przypadków raka trzustki. Jest to mutacja dziedziczna i występuje z równoczesnym rodzinnie występującym rakiem jajnika.

Onkogeny są genami, które po aktywacji przez mutację lub amplifikację posiadają zdolność pobudzania genów mutatorowych do naprawy nieprawidłowości występujących w czasie replikacji DNA. Utrata tej funkcji zmniejsza prędkość naprawy mutacji w genach, utrwalenie mutacji i patologiczny rozrost komórek. Najczęściej aktywowanym onkogenem w raku trzustki jest *K-ras*. Należy on do rodziny onkogenów *ras*, która składa się z genów *H-*, *K-*, i *N-ras*. Aktywacja odbywa się po mutacji w kodonie 12, 13 lub 61 genu *K-ras*. Występuje ona w ponad 90% przypadków raka trzustki i najczęściej dotyczy kodonu 12. Lokalizacja mutacji w pojedynczym kodonie stwarza możliwość łatwej identyfikacji. Testy molekularne tkanki nowotworowej wykazują, że najczęściej spotykanymi mutacjami są: z GGT (Gly) do GTT (Val), CGT (Arg), GAT (Asp).

Geny naprawcze (mutatorowe) są ostatnią grupą, która uczestniczy w powstawaniu raka. Na skutek ich uszkodzenia dochodzi do utraty funkcji naprawczych nawet w spontanicznie powstałych mutacjach genowych.

Wysoka częstotliwość występowania mutacji w kodonie 12 genu *K-ras* w raku trzustki, stwarza potencjalne możliwości wykonywania testów molekularnych w oparciu o czułe techniki PCR tkanki nowotworowej oraz również krwi, soku trzustkowego lub stolca. Badania te umożliwią być może w przyszłości wczesne rozpoznanie raka trzustki, jeszcze na etapie zmian komórkowych, bez obecności guza.

## Ocena stopnia zaawansowania

Po ustaleniu rozpoznania raka trzustki kolejnym stopniem w diagnostyce jest precyzyjne określenie stopnia zaawansowania, co umożliwi podjęcie decyzji o wyborze sposobu leczenia oraz pomaga ocenić rokowanie. Istnieje wiele klasyfikacji stopnia zaawansowania raka trzustki, jednak najczęściej stosowaną jest ocena oparta o system TNM/UICC w modyfikacji z 1997 roku. Poniżej przedstawione zostały kryteria tej klasyfikacji:

T – guz pierwotny

TX – brak ewidentnych cech guza

Tis – rak przedinwazyjny (*carcinoma in situ*)

T0 – nie stwierdza się obecności guza pierwotnego

T1 – guz ograniczony do trzustki do 2 cm średnicy

T2 – guz ograniczony do trzustki powyżej 2 cm średnicy

T3 – guz nacieka przez ciągłość: dwunastnicę, przewód żółciowy wspólny, tkanki okołotrzustkowe

T4 – guz nacieka przez ciągłość: żołądek, śledzionę, jelito grube, sąsiadujące pnie naczyniowe

N – okoliczne węzły chłonne

NX – nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych

N0 – nie stwierdza się przerzutów nowotworowych w okolicznych węzłach chłonnych

N1 – stwierdza się przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych

N1a – przerzut w pojedynczym regionalnym węzle chłonnym

N1b – przerzuty w licznych regionalnych węzłach chłonnych

Uwaga: Okoliczne węzły chłonne w guzie trzustki:

- a) górne – powyżej głowy i trzonu trzustki;
- b) dolne – poniżej głowy i trzonu trzustki;
- c) przednie – trzustkowo-dwunastnicze przednie, odźwiernikowe (tylko dla guzów głowy trzustki) i krezkowe bliższe;
- d) tylne – trzustkowo-dwunastnicze tylne, przewodu żółciowego wspólnego oraz krezkowe bliższe;
- e) śledzionowe – wnęki śledziony i ogona trzustki (dla guzów trzonu i ogona trzustki);
- f) pnia trzewnego – dla guzów głowy trzustki;

Dla prawidłowej oceny histopatologicznej wymagane jest usunięcie przynajmniej 10 regionalnych węzłów chłonnych

M – przerzuty odległe

MX – nie można ocenić przerzutów odległych

M0 – nieobecne przerzuty odległe

M1 – obecne przerzuty odległe

W oparciu o elementy systemu TNM wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania klinicznego raka trzustki:

Stopień 0 (rak przedinwazyjny)	Tis, N0, M0
Stopień I	T1-T2, N0, M0
Stopień II	T3, N0, M0
Stopień III	T1-T3, N1, M0
Stopień IVa	T4, każde N, M0
Stopień IVb	każde T, każde N, M1

Klasyfikacja TNM jest bardzo użyteczna do obiektywnej oceny stopnia zaawansowania, jeżeli jest w pełni zweryfikowana histopatologicznie. Jednak nie zawsze jest to możliwe do wykonania u wszystkich chorych. Dlatego z punktu widzenia praktycznej onkologii często przedoperacyjnie rak trzustki określany jest w trzech kategoriach:

- rak resekcyjny – zmiana w ocenie badań obrazowych bez cech naciekania sąsiednich struktur czy szerzenia się poza trzustkę i możliwa do wycięcia chirurgicznego,
- rak miejscowo nieresekcyjny – nowotwór zlokalizowany w trzustce z naciekaniami naczyń nadbrzusza bez ewidentnych cech szerzenia się do odległych narządów poza trzustkę,
- rak zaawansowany (przerzutowy) – zmiana szerząca się poza trzustkę z zajęciem narządów odległych (wątroba lub otrzewna).

## Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne raka trzustki polega na wykonaniu (Rycina 1):

- radykalnych zabiegów resekcyjnych (R0 – całkowicie usunięta masa nowotworu w obrazie mikro- i makroskopowym),
- resekcji paliatywnych (R1 – usunięta masa guza z pozostawieniem nacieku w obrazie mikroskopowym, R2 – usunięta masa guza z pozostawieniem nacieku w obrazie makroskopowym),
- zabiegów paliatywnych (zespoleń omijające).

### Operacyjne zabiegi resekcyjne

Operacyjne zabiegi resekcyjne (resekcje lecznicze) w zależności od lokalizacji zmiany nowotworowej polegają na:

- wycięciu głowy trzustki z dwunastnicą (*pancreatoduodenectomy*),
- częściowym obwodowym wycięciu trzustki (lewostronna *pancreatectomia, pancreatectomia subtotalis*),
- całkowitym wycięciu trzustki z dwunastnicą (*pancreatectomia totalis*).

Zabiegi resekcyjne trzustki powinny być wykonywane w wyspecjalizowanych ośrodkach i obligatoryjnie poszerzone o wycięcie układu chłonnego całego nadbrzusza.

### Poszerzone pankreatektomie

Poszerzone pankreatektomie obejmują różny zakres resekcji zmienionego nowotworowo mięszu trzustki oraz układu chłonnego i tkanki nadbrzusza w polu ograniczonym przez wnęki nerek, rozwór przeponowy oraz naczynia kręzkowe dolne.

### Operacyjne zabiegi paliatywne

W ramach zabiegów paliatywnych preferowane jest wykonywanie podwójnych zespołów omijających (przewodowo-dwunastnicze i żołądkowo-jelitowe).

## Leczenie uzupełniające

Rokowanie w przebiegu raka trzustki jest bardzo złe, a wartość skojarzonego leczenia z udziałem radioterapii i chemioterapii uzupełniającej nie jest jednoznacznie udowodniona. Resekcja nowotworu we wczesnym stopniu zaawansowania nadal stanowi jedyną szansę pełnego wyleczenia chorego. Najczęściej jednak rak trzustki rozpoznawany jest zbyt późno, co umożliwia wykonanie jedynie zabiegów paliatywnych. Dlatego aktualnie prowadzone są prospektywne badania kliniczne, których celem jest określenie optymalnego leczenia skojarzonego w raku trzustki (Rycina 1).

### Radioterapia

Leczenie to ma na celu zniszczenie komórek nowotworowych trzustki przy pomocy promieniowania wysokiej energii skierowanego bezpośrednio na pole trzustkowe. Promieniowanie może być uzyskane przy pomocy źródeł zewnętrznych (teleradioterapia) lub z implantowanych miejscowo materiałów radioaktywnych (brachyterapia). W leczeniu raka trzustki dominuje teleradioterapia przeszczą, a w ostatnich latach dynamicznie się rozwija radioterapia śródoperacyjna.

Radioterapia zewnętrzna, jak i śródoperacyjna, stosowana jest w nowotworach nieoperacyjnych lub po resekcjach paliatywnych. W radioterapii śródoperacyjnej jednorazowo podawana jest duża dawka promieniowania. Analiza czasu przeżycia komórki sugeruje, że śródoperacyjne podanie dawki 20 Gy jest równorzędne z napromienianiem przeszczą w dawce 40-60 Gy, które podaje się w sposób frakcjonowany przez okres 5 tygodni.

## **Chemioterapia systemowa**

Chemioterapia systemowa może być stosowana we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego raka trzustki. Rozróżniamy 2 rodzaje chemioterapii:

– jednolekowa

Fluorouracyl (FU) jest lekiem najlepiej zbadanym w raku trzustki. W większości badań wykazano możliwość uzyskania odpowiedzi u około 20% chorych. Najczęściej stosowany jest schemat z podaniem leku w dawce 500mg/m<sup>2</sup> przez 5 kolejnych dni, co 28 dni.

Gemcytabina (GCB) jest nowym lekiem, który wszedł niedawno w III fazę badań klinicznych. Kliniczna wartość GCB jest wciąż trudna do określenia, gdyż pomimo statystycznie lepszych wyników w zakresie wpływu na stan kliniczny chorych (kontrola dolegliwości, poprawa stanu sprawności) mediany przeżycia po zastosowaniu FU i GCB są podobne (odpowiednio: 4,4 i 5,7 miesięcy).

– wielolekowa

Wyższość chemioterapii wielolekowej nad monoterapią FU była przedmiotem kontrowersji. Wprowadzenie bardziej aktywnej w monoterapii GCB stwarza nadzieje na rzeczywistą przewagę programów wielolekowych. Spośród programów ocenianych w badaniach klinicznych u chorych na raka trzustki, największą aktywność wykazują następujące:

- a) ELF: etopozyd (VP-16) + folinian wapnia (FA) + FU,
- b) FA: FU + doksorubicyna (DOX),
- c) FAM: FU + DOX + mitomycyna (MTC),
- d) GLF: GCB+ FA + FU,
- e) GCis: GCB + cisplatyna (DDP),
- f) GC: GCB + irinotekan (CPT-11).

## **Chemioradioterapia**

Skojarzenie chemio i radioterapii jest stosowane zarówno u chorych po paliatywnych resekcjach, jak i u chorych z nieresekcyjnym rakiem trzustki. Leczenie składa się z napromieniania do dawki całkowitej 45-55 Gy oraz jednoczesowego podania 2 kursów monoterapii FU w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni i następnie FU w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni co 4 miesiące. Nie ma dotychczas przekonujących wyników o wyższości leczenia skojarzonego w stosunku do samej radioterapii.

## **Perspektywy leczenia**

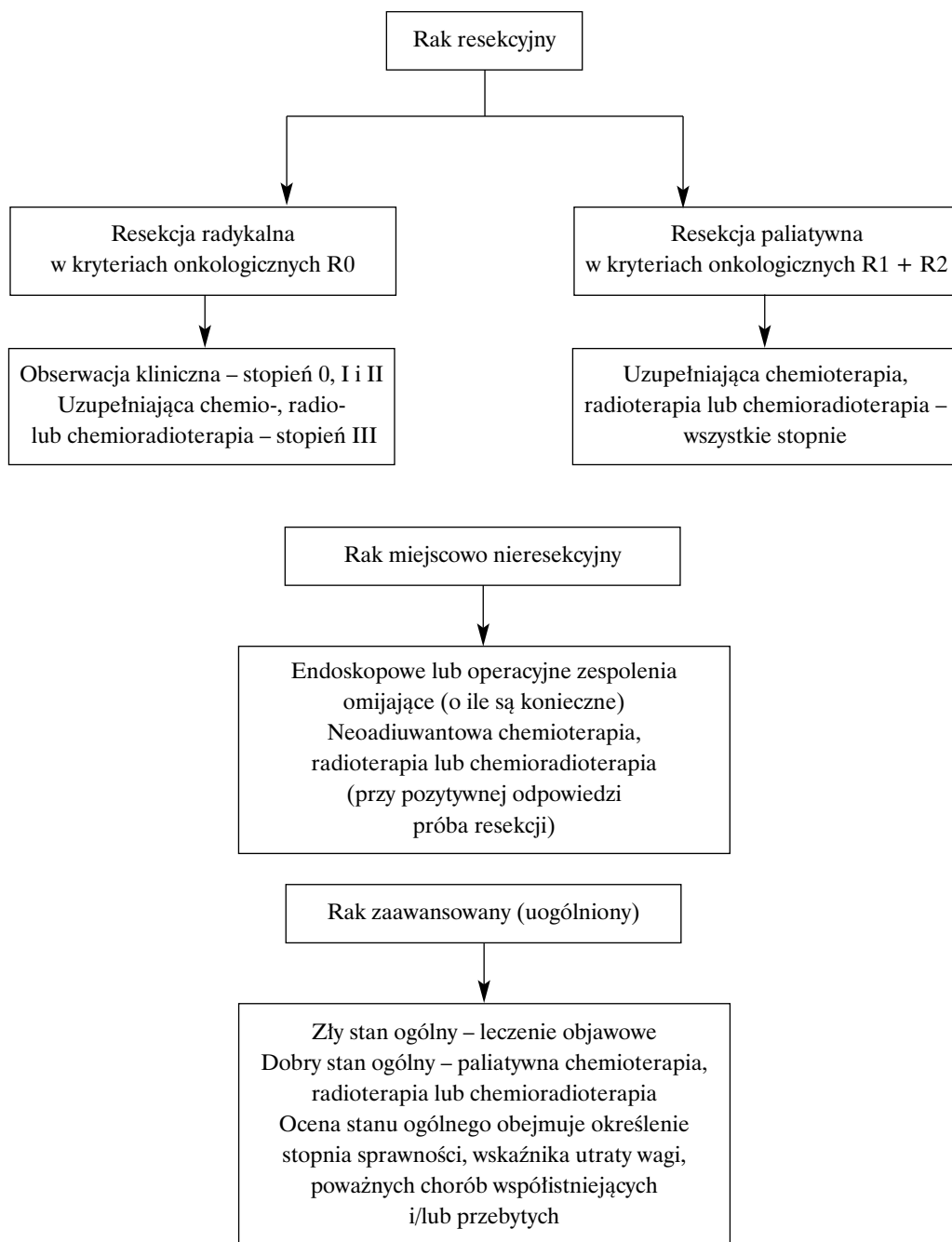
Po identyfikacji mutacji genów odpowiedzialnych za rozwój raka trzustki rozpoczęto intensywne badania nad zastosowaniem technik molekularnych w leczeniu tego nowotworu. Aktualnie trwają intensywne prace badawcze, które koncentrują się wokół terapii genowej oraz szczepionek przeciwnowotworowych.

Celem terapii genowej jest wymiana zmutowanych genów przy pomocy różnych transferów u osób z grup ryzyka i/lub ze stwierdzonymi mutacjami genów.

Szczepionki przeciwnowotworowe są stosowane w celu stymulacji i aktywacji własnego układu odpornościowego dla niszczenia komórek nowotworowych.

## Współczesne zasady postępowania leczniczego w raku trzustki

Rycina 1. Algorytm postępowania w raku trzustki



# Rak brodawki Vatera

## Charakterystyka kliniczna

Rak brodawki Vatera należy do nowotworów dystalnego odcinka dróg żółciowych. W przeszłości przy niedoskonałych metodach diagnostycznych często był błędnie rozpoznawany, jako rak głowy trzustki. Jednak ze względu na odmienną naturalną biologię tego nowotworu należy go wyraźnie oddzielić od raka przewodowego trzustki. Częstość występowania raka brodawki Vatera jest podobna u obu płci. Ponad 90% wszystkich zmian ma charakter raka gruczolowego, który rozwija się na podłożu łagodnych rozrostów brodawczakowatych, co w sposób decydujący rzutuje na dobre rokowanie i dobre odległe wyniki leczenia przekraczające ponad 75%. Dominującym objawem klinicznym jest bezbólowa żółtaczka mechaniczna, która występuje w ponad 98% przypadków. U części chorych w początkowym okresie rozrostu ma charakter przepuszczający (*icterus intermittens*), co często jest ignorowane przez chorych i lekarzy. Badania umożliwiające poprawne rozpoznanie są podobne jak w raku głowy trzustki. Należy jednak tu podkreślić wartość EPCW, która umożliwi poprawne rozpoznanie i weryfikację histologiczną zmian nowotworowych jeszcze przed całkowitym zamknięciem światła brodawki Vatera.

## Ocena stopnia zaawansowania

Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka brodawki Vatera, podobnie jak raka trzustki, oparta jest na systemie TNM.

T – guz pierwotny

Tis – rak *in situ*

T1 – guz ograniczony do brodawki Vatera lub zwieracza Oddiego

T2 – guz naciekający ścianę dwunastnicy

T3 – guz naciekający trzustkę na głębokość do 2 cm

T4 – guz naciekający trzustkę na głębokość powyżej 2cm i/lub inne sąsiadujące narządy

N – okoliczne węzły chłonne

N0 – nie stwierdza się przerzutów nowotworowych w okolicznych węzłach chłonnych

N1 – stwierdza się przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych

M – przerzuty odległe

M0 – brak przerzutów odległych

M1 – obecne przerzuty odległe

## Leczenie

Postępowanie lecznicze jest podobne jak w raku głowy trzustki. Jednak w przeciwieństwie do raka trzustki odsetek zabiegów resekcyjnych w raku brodawki jest wysoki i przekracza 85% wszystkich leczonych chorych.

Przy zmianach niezaawansowanych oraz bez obecności przerzutów do węzłów chłonnych preferowane są oszczędne duodenopankreatektomie sposobem Traverso. Przy zmianach zaawansowanych postępowanie jest podobne jak w raku trzustki. Tylko u niewielkiego

odsetka chorych ze względu na cechy rozsiewu nowotworowego stosuje się zespolenia omijające wykonywane chirurgicznie lub endoskopowo. W przypadkach wymagających leczenia skojarzonego obok leczenia chirurgicznego preferowany jest program chemioterapii oparty na FU i DDP.

## Piśmiennictwo

- Ahlgren JD. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78 (suppl 1): 654-663.
- Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 241-250.
- Brennan MF. Pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (supl.): 13-16.
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J i wsp. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413.
- Colucci G, Giuliani F, Gebbia V i wsp. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 902-910.
- Evans DB, Abbruzzese JL, Willett CG. Cancer of the pancreas. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). *Cancer – Principles & Practice of Oncology* (wyd. 6). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 1126-1161.
- Evans DB, Pisters PWT, Lee JE. Pancreaticoduodenectomy (Whipple operatio) and total pancreatectomy for cancer. W: Baker RJ, Fischer JE (red.). *Master of Surgery*. Lippincott Williams & Wilkins. New York 2001: 1299-1318.
- Fleming ID, Cooper JS, Hansen DE i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual* (wyd. 5).. Philadelphia. Lippincott-Raven 1997; 121-124.
- Gudjonsson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284-2303.
- Kędra B, Popiela T, Sierżęga M, Precht A. Prognostic factors of long-term survival after resective procedures in pancreatic cancer patients. *Hepato-Gastroenterol* 2001; 42: 1762.
- Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD i wsp. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-1585.
- Neoptolemos JP. Pancreatic cancer: a major health problem requiring centralization and multi-disciplinary team work for improved results. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 692-695.
- Popiela T.: W sprawie wczesnego rozpoznawania i leczenia raka trzustki. *Przegl Lek* 1979; 36: 309.
- Popiela T. Wczesne wykrywanie i operacyjne leczenie raka trzustki. *Pol Przegl Chir* 1979; 51: 1049.
- Popiela T. Trzustka. W: Sznajd J (red.). *Biochemia kliniczna w praktyce lekarskiej*. PZWL, Warszawa, 1983.
- Popiela T. Chirurgia trzustki. W: Śliwiński M i Rudowski W (red.). *Chirurgia kliniczna i operacyjna*. PZWL, Warszawa, 1985.
- Popiela T, Karcz D, Kędra B, Łabza H. Wyniki leczenia operacyjnego raka trzustki oraz brodawki Vater. *Pol Przegl Chir* 1991; 63: 12.
- Popiela T, Kędra B, Karcz D, Sierżęga M. Long-terms results of pancreatic cancer surgery. 4<sup>th</sup> Ann. Meeting ESS, Kraków 2000, *Przegl Lek* 2000; 57 (supl. 5): 22.
- Popiela T, Kędra B, Sierżęga M. Preliminary results of gemcitabine-based multi-drug chemotherapy in non-resectable pancreatic cancer. 4<sup>th</sup> Cong. Europ. Chapt. of the IHPBA, Amsterdam 2001. *Intern Proc Div Monduzzi Editore* 2001: 389.

- Popiela T, Kędra B, Sierżęga M. Efficacy of gemcitabine in patients with non-resectable pancreatic cancer: prospective clinical studies., *Nowotwory* 2001; 51: 117-121.
- Popiela T, Kędra B, Sierżęga M. Does extended lymphadenectomy improve survival of pancreatic cancer patients. *Acta Chir Belg* 2002; 102: 78.
- Popiela T, Kędra B, Sierżęga M, Kubisz A. Patienten mit nicht-fortgeschrittenen pankreaskarzinomen profitieren von der ausgedehnten lymphadenektomie. *Zentralblatt für Chirurgie*, 2002; 127: 960.
- Popiela T, Kędra B, Sierżęga M, Kubisz A. Chirurgisch palliative therapie beim pankreaskarzinom – 25 jahre erfahrungen eines einzelnen referenzzentrums. *Zentralblatt für Chirurgie* 2002; 127: 965.
- Russell RCG, Ross PJ, Cunningham DC. Cancer of the pancreas. W: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC (red.). *Oxford Textbook of Oncology* (wyd. 2). Oxford University Press, Oxford 2002: 1603-1626.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL i wsp. Resected adenocarcinoma of the pancreas – 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 567-579.
- Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE i wsp. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreases. *Clin Oncol* 1997; 15: 928-937.
- Wayne JD, Abdalla EK, Wolff RA i wsp. Localized adenocarcinoma of the pancreas: the rationale for preoperative chemoradiation. *Oncologist* 2002; 7: 34-45.

## Rak wątrobowo-komórkowy

### Epidemiologia

Rak wątrobowo-komórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*; HCC) jest przyczyną zgonu u 548.000 chorych na świecie i 2.560 chorych w Polsce rocznie. Zdecydowanie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Najwyższy standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100.000) stwierdzono w Azji i Afryce (Chiny, Mozambik): mężczyźni 30-120, kobiety 9-30, średni w Europie Południowej (Hiszpania, Francja, Włochy): mężczyźni 5-10, kobiety 2-5, a najniższy w Europie Północnej (także Polska): mężczyźni poniżej 5, kobiety poniżej 3.

Większość przypadków HCC rozwija się na podłożu marskości (najczęściej związanej z zapaleniem typu B lub C). Okres latencji między ekspozycją na działanie wirusa i powstanie HCC waha się od 30-50 lat, a przewlekłe nadużywanie alkoholu skraca ten okres.

### Diagnostyka

Zalecane są badania przesiewowe, zwłaszcza w populacji o zwiększonym ryzyku (choćby na przewlekłe zapalenie i/lub marskość wątroby), które polegają na oznaczeniu poziomu  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP) i wykonywaniu USG jamy brzusznej co 3-6 miesięcy. Wskazaniem do wykonania poszerzonej diagnostyki jest: poziom AFP – 400-500 ng/ml (norma < 20 ng/mL), przy pozytywnym HbSAg poziom AFP powyżej 4000 ng/mL, stwierdzenie guza w badaniu USG.

## Badania obrazowe

Do niezbędnych badań obrazowych w diagnostyce HCC należy:

- USG jamy brzusznej + BAC (potwierdzenie histologiczne),
- TK spiralna.

Badaniami wskazanymi w diagnostyce HCC, wykonywanymi w celu dokładnej oceny topografii guza i stosunku do naczyń, są:

- USG Doppler,
- USG 3D,
- laparoscopia diagnostyczna z zastosowaniem USG śródoperacyjnej.

## Postacie makroskopowe według klasyfikacji Eggelsa

- guzkowa,
- rozlana,
- masywna.

## Typy histologiczne HCC

- beleczkowaty,
- pseudogruczołowy,
- zbity,
- jasnokomórkowy,
- drobnokomórkowy z proliferacją podścieliska,
- włóknisto-blaszkowy.

## Badania determinujące postępowanie lecznicze (poza badaniami obrazowymi)

- ocena internistyczna: ocena przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego z powodu chorób współistniejących,
- ocena wydolności mięszu wątroby: rutynowe badania biochemiczne, test obciążenia glukozą, test oddechowy z użyciem znakowanej 13-C aminopiryny, AKBR.

## Klasyfikacje prognostyczne

W Tabelach III i IV przedstawiono zasady klasyfikacji prognostycznych według Child-Pugh oraz według Okudy.

**Tabela III. Klasyfikacja Child-Pugh**

Parametr	Liczba punktów		
	1	2	3
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubina (g/dl)	1-2	2-3	>3
Bilirubina ( $\mu\text{mol/L}$ )	<25	25-40	>40
Czas protrombinowy (sekundy ponad normę)	<4	4-6	>6
Wodobrzusze	brak	niewielkie	nasilone
Encefalopatia (stopień)	0	I-II	III-IV
Grupa A:	5-6 pkt		
Grupa B:	7-9 pkt		
Grupa C:	10-15 pkt – zabieg operacyjny przeciwwskazany		

**Tabela IV. Klasyfikacja według Okudy (uwzględnia informacje o guzie nowotworowym)**

Kryteria niepomyślne:

- guz > 50% masy wątroby
- wodobrzusze
- albumina < 3 g/dL
- bilirubina > 3 g/dL

Stopień I	bez kryteriów niepomyślnych
Stopień II	1-2 kryteria niepomyślne
Stopień III	3-4 kryteria niepomyślne

## Ocena stopnia zaawansowania

W odniesieniu do HCC zastosowanie mają klasyfikacje według TNM oraz TNM/AJCC (Tabela V, VI, VII i VIII).

**Tabela V. Klasyfikacja TNM**

T1	Pojedynczy guz o średnicy < 2 cm, bez naciekania naczyń
T2	Pojedynczy guz o średnicy < 2 cm, naciekanie naczyń Pojedynczy guz o średnicy > 2 cm lub liczne w jednym płacie, bez naciekania naczyń
T3	Pojedynczy guz o średnicy > 2 cm, naciekanie naczyń Liczne guzy o średnicy < 2 cm w jednym płacie, bez naciekania naczyń. Liczne guzy o średnicy > 2 cm w jednym płacie, niezależnie od naciekania
T4	Liczne guzy w obu płatach, naciekanie dużych gałęzi żyły wrotnej lub wątrobowej
N0	Nieobecne przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Obecne przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych
M0	Nieobecne przerzuty odległe
M1	Obecne przerzuty odległe

Na podstawie oceny powyższych cech T, N i M ustalany jest stopień zaawansowania nowotworu w oparciu o klasyfikację TNM według poniższych kryteriów:

**Tabela VI. Klasyfikacja stopnia zaawansowania według TNM**

Stopień	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
III	T2	N1	M0
	T3	N każde	M0
IVA	T4	N każde	M0
IVB	T każde	N każde	M1

**Tabela VII. Klasyfikacja TNM/AJCC**

TX	Guz nie do oceny
T0	Brak guza pierwotnego
T1	Pojedynczy guz bez naciekania naczyń
T2	Pojedynczy guz bez naciekania naczyń lub liczne guzy nie większe niż 5 cm
T3	Liczne guzy większe niż 5 cm lub pojedynczy guz naciekający główne odgałęzienie żyły wrotnej lub wątrobowej
T4	Guz/y z naciekaniem sąsiednich narządów innych niż pęcherzyk żółciowy lub z przechodzeniem na otrzewną trzewną
NX	Węzły chłonne nie do oceny
N0	Nieobecne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Obecne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
MX	Odległe przerzuty nie do oceny
M0	Nieobecne przerzuty odległe
M1	Obecne przerzuty odległe

Na podstawie oceny powyższych cech T, N i M ustalany jest stopień zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM/AJCC (Tabela VIII).

**Tabela VIII. Stopień zaawansowania według klasyfikacji TNM/AJCC**

Stopień	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
III B	T4	N0	M0
III C	T każde	N1	M0
IV	T każde	N każde	M1

## Leczenie

### Leczenie radykalne

Leczenie radykalne stanowi resekcja miąższu wątroby z zachowaniem marginesu przynajmniej 1 cm z koniecznością wykonania śródoperacyjnego badania USG i usunięciem węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego. Maksymalna objętość resektowanego miąższu wątroby nie może przekroczyć 70-80 % jej masy.

Uwagi:

1. Klasyfikacja resekcji miąższu wątroby według Joishy:

- prawa hemihepatektomia,
- poszerzona prawa hemihepatektomia,
- hemihepatektomia lewa,
- poszerzona lewa hemihepatektomia,
- resekcja segmentarna.

2. W resekcji miąższu wątroby znajduje zastosowanie i ułatwia jej przeprowadzenie przyczyniając się do zmniejszenia krwawienia śródoperacyjnego:

- manewr Pringla,
- nóż ultradźwiękowy,
- koagulacja argonowa.

## Przeszczep wątroby

Przeszczep wątroby można rozważać w razie niemożności wykonania resekcji, przy jednoczesnym zachowaniu następujących warunków według UNOS (*United Network for Organs Sharing*):

- pojedynczy guz o rozmiarze nie większym niż 5 cm lub 2-3 guzy o rozmiarach do 3 cm każdy,
- nieobecne naciekanie naczyń,
- nieobecność inwazji guza do węzłów chłonnych, płuc, narządów jamy brzusznej lub kości.

## Leczenie paliatywne

Jeśli zabieg resekcyjny jest niemożliwy do przeprowadzenia ze względu na niewydolność mięszu wątroby, liczbę zmian nowotworowych i/lub ich lokalizację oraz zaawansowanie guza nie spełnia kryteriów według UNOS lub zabieg operacyjny jest przeciwwskazany ze względów internistycznych, to w zależności od wielkości zmian, ich liczby i lokalizacji można zastosować:

- techniki ablacyjne na drodze przezskórnej, laparoskopowej, operacyjnej lub chemoembolizacyjne,
- radioterapię,
- chemioterapię i radioterapię,
- systemową lub przetętniczą chemioterapię.

Opisywanych jest wiele metod leczenia paliatywnego, przy czym większość jest w fazie badań klinicznych. Ich zastosowanie powinno być ograniczone tylko do ośrodków posiadających odpowiednie zaplecze i wyposażenie. Dobór metody zależy od doświadczenia ośrodka. Autorzy obecnego opracowania proponują zastosowanie w leczeniu paliatywnym jednej z technik termoablacji z wykorzystaniem krioterapii lub hipertermii generowanej prądem o wysokiej częstotliwości (ag. *radiofrequency ablation*; RFA). Krioterapia limitowana jest koniecznością wykonania laparotomii, natomiast umożliwia destrukcję dużych zmian o rozmiarach do 12 cm. Zaletą metody RFA jest możliwość zastosowania jej nie tylko podczas laparotomii, ale również laparoskopii, a przede wszystkim na drodze przezskórnej pod kontrolą badania USG. Ograniczeniem zastosowania tej metody jest wielkość zmiany, która nie powinna przekraczać 6-7 cm.

## Piśmiennictwo

- Cance WG, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on treatment patterns for hepatocellular carcinomas: Improved survival of surgically resected patients, 1985-1996. *Cancer* 2000; 88: 912-920.
- Colombo M. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1992; 15: 225-236.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut 2003.
- Farmer DG, Busuttill RW. The role of multimodal therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2669-2670.
- Fujiyama S, Tanaka M, Maeda S i wsp. Tumor markers in early diagnosis, follow-up and management of patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002; 62 (suppl 1): 57-63.
- Hussain SA, Ferry DR, El-Gazzaz G i wsp. Hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2001; 12: 161-172.

- Johnson PJ. Primary liver tumours. W: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC (red.). *Oxford Textbook of Oncology* (wyd. 2). Oxford University Press, Oxford 2002: 1627-1640.
- Kulig J, Nowak W, Popiela T i wsp. Ultrasound and biochemical evaluation of liver regeneration process after resection for primary and metastatic tumors. *Hepato-Gastroenterol* 2002; 49: 349.
- Levin B, Amos C. Therapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1294-1296.
- Robertson JM, Lawrence TS, Andrews JC i wsp. Longterm results of hepatic artery fluorodeoxyuridine and conformal radiation therapy for primary hepatobiliary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997a; 37: 325-330.
- Zoli M, Magalotti D, Bianchi G i wsp. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 977-985.

## Przerzuty innych nowotworów do wątroby

### Epidemiologia

Przerzuty innych nowotworów do wątroby występują około 20-krotnie częściej niż pierwotne nowotwory wątroby. Najczęściej są obserwowane w przebiegu raka jelita grubego i odbytnicy (około 20-30% chorych).

### Diagnostyka

Zakres badań obrazowych wykonywanych w celu oceny topografii i zaawansowania, a także badań wykonywanych dodatkowo w celu określenia postępowania jest analogiczny do HCC. Powinien być uzupełniony wykonaniem kolonoskopii w przypadku zmian metachronicznych i rentgenografii klatki piersiowej.

### Leczenie

#### Leczenie radykalne

Polega na wykonaniu resekcji mięszu wątroby z zachowaniem przynajmniej 1 cm marginesu (konieczność śródoperacyjnego badania USG). Maksymalna objętość resekowanego mięszu wątroby nie może przekroczyć jej 70-80 %.

Wartość leczenia zalecanego w przerzutach do wątroby raka jelita grubego i złośliwych nowotworach endokrynych, nie została ostatecznie potwierdzona w pozostałych nowotworach przewodu pokarmowego oraz nowotworach piersi, nerki, nadnerczy, narządów płciowych i czerniaku.

Leczenie w przypadku przerzutów synchronicznych może mieć charakter jedno- lub dwuetapowy w zależności od doświadczenia ośrodka.

W zależności od doświadczenia ośrodka obowiązywać powinno przestrzeganie kryteriów dyskwalifikacyjnych Ekberga do resekcji przerzutów: obecność ponad 4 przerzutów,

obecność pozawątrobowych przerzutów (węzły chłonne wzdłuż żyły wrotnej), niemożność uzyskania marginesu ponad 1 cm.

### Leczenie paliatywne

Zastosowanie mają:

- techniki ablacyjne jak w HCC,
- techniki ablacyjne z wykorzystaniem wysokich temperatur (ang. *microwave ablation*; MA, *radiofrequency ablation*; RFA, *laser-induced interstitial therapy*; LITT),
- miejscowe iniekcje alkoholu lub leków cytotoksycznych (ang. *percutaneous ethanol injection*; PAI),
- chemoembolizacja (ang. *trans-hepatic artery chemoembolization*; TACE, *transcatheter arterial chemoembolisation*; TACE).

Na uwagę zasługuje systemowa chemioterapia, stosowana jako leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego. Znajdują tu zastosowanie programy chemioterapii z podawaniem pojedynczo lub łącznie następujących leków: FU+ FA, CPT-11, oksaliplatyna. Wyniki prowadzonych badań z zastosowaniem tej metody są bardzo obiecujące.

Warto też pamiętać o zastosowaniu jako leczenia paliatywnego resekcji mięszu wątroby uzupełnionej opisanymi wcześniej technikami termoablacji. Ma to szczególne znaczenie w leczeniu przerzutów do wątroby z guzów neuroendokrynych, gdzie zmniejszenie masy guza w znaczący sposób powoduje eliminację objawów choroby zasadniczej i poprawia tym samym jakość życia chorego.

## Piśmiennictwo

- Bowles BJ, Machi J, Limm WML i wsp. Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors. *Adv Surg* 2001; 136: 864-869.
- Fong Y, Blumgart LH. Hepatic colorectal metastases: current status of surgical therapy. *Oncology* 1998; 12: 1489-1498.
- Fong Y, Fortner JG, Sun R i wsp. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-321.
- Glimelius B. Liver metastases. W: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC (red.). *Oxford Textbook of Oncology* (wyd. 2). Oxford University Press, Oxford 2002: 1663-1682.
- Jiao LR. Percutaneous radiofrequency thermal ablation for liver tumors. *Lancet* 1999; 354: 427-428.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C i wsp. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-914.
- Scheele J. Liver resection for colorectal metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
- Solbiatti L, Ierace T, Tonolini M i wsp. Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Eur J Ultrasound* 2001; 13: 149-158.
- Venook AP. Update on hepatic intra-arterial chemotherapy. *Oncology* 1997; 11: 947-957.

# Rak z nabłonka przewodów żółciowych (*cholangiocarcinoma*) o lokalizacji śródwątrobowej (ICCC)

## Epidemiologia

Rak z nabłonka przewodów żółciowych stanowi około 20% nowotworów wątroby. Lokalizacja śródwątrobowa stanowi około 10% wszystkich lokalizacji *cholangiocarcinoma*. Występuje najczęściej między 60. i 70. rokiem życia. Największą zapadalność zaobserwowano w Chile, Izraelu, Japonii.

## Patomorfologia

W 90-98% przypadków rozpoznawany jest rak gruczołowy (*adenocarcinoma*). Wyróżniane są następujące typy raka gruczołowego ICC:

- *adenocarcinoma papillaris*,
- *adenocarcinoma nodularis*,
- *adenocarcinoma scleroticans*.

## Diagnostyka

Wartość oznaczania poziomu CA 19-9 w populacji o zwiększonym ryzyku (chorzy z *cholangitis scleroticans*) w ramach badań przesiewowych nie znalazła całkowitego potwierdzenia.

### Badania obrazowe

W ramach rutynowego postępowania obowiązuje zakres badań analogiczny do wykonywanych w HCC oraz dodatkowo wykonanie ERCP.

### Badania determinujące postępowanie terapeutyczne (poza badaniami obrazowymi)

Zakres badań jest analogiczny do stosowanych w HCC.

### Klasyfikacje TNM i ocena stopnia zaawansowania

Stosowane są analogiczne klasyfikacje jak w HCC.

## Leczenie

### Leczenie radykalne

Obejmuje bardziej rozległe resekcje mięszu wątroby niż w HCC – z reguły hemihepatektomie nawet przy małych zmianach. Obecnie istnieje tendencja odstępowania od przeszczepu wątroby w *cholangiocarcinoma*.

## **Leczenie paliatywne**

Ogólne zasady leczenia paliatywnego są podobne do stosowanych w HCC. Chemioterapię i promienioterapię jest bardzo ograniczona (według niektórych źródeł nowotwór jest uważany za całkowicie niewrażliwy na działanie wymienionych metod). W leczeniu paliatywnym znajdują zastosowanie techniki ablacyjne opisane w odniesieniu do HCC.

# **Rak z nabłonka przewodów żółciowych (*cholangiocarcinoma*) o lokalizacji pozawątrobowej (ECCC)**

## **Epidemiologia**

Lokalizacja pozawątrobowa stanowi około 90% wszystkich umiejscowień *cholangiocarcinoma* (pozostałe dane – jak dla ICC).

## **Patomorfologia**

Charakterystyka patomorfologiczna jest identyczna do opisanej w ICC.

## **Diagnostyka**

### **Badania przesiewowe**

Wartość oceny CA 19-9 nie została potwierdzona podobnie jak w odniesieniu do ICC.

### **Badania obrazowe**

Zakres badań jest analogiczny do stosowanego w ICC.

### **Badania determinujące postępowanie lecznicze (poza badaniami obrazowymi)**

Stosowany jest analogiczny zakres badań jak w ICC (zwłaszcza w przypadku lokalizacji w 1/3 proksymalnej).

## **Ocena stopnia zaawansowania**

W ocenie stopnia zaawansowania wykorzystywane są klasyfikacje według TNM lub TNM/AJCC.

**Klasyfikacja TNM***Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe:***Cecha T**

TX – nie można ocenić obecności guza

T0 – nie stwierdza się obecności guza

Tis – rak przedinwazyjny (*carcinoma in situ*)

T1 – guz zajmuje warstwę podnabłonkową lub włóknistą

T1a – guz ograniczony do warstwy podnabłonkowej

T1b – guz nacieka warstwę włóknisto-mięśniową

T2 – guz wychodzi poza warstwę włóknisto-mięśniową

T3 – guz nacieka przyległe narządy (wątroba, żołądek, dwunastnica, pęcherzyk żółciowy, jelito grube, trzustka)

**Cecha N**

NX – nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych

N0 – nie stwierdza się obecności przerzutów do węzłów chłonnych

N1 – przerzuty nowotworowe w węzłach okolicy przewodu pęcherzykowego, żółciowego wspólnego, wnęki wątroby

N2 – przerzuty w węzłach chłonnych okolicy głowy trzustki, okołodwunastniczych, wzdłuż żyły wrotnej, tylnych okołotrzustkowo-dwunastniczych, trzewnych lub kręzkowych górnych

Uwaga: Wiarygodna ocena histopatologiczna wymaga oceny przynajmniej 3 regionalnych węzłów chłonnych.

**Cecha M**

MX – odległe przerzuty nie do oceny

M0 – przerzuty odległe nieobecne

M1 – przerzuty odległe obecne

W oparciu o określenie cech T, N i M dokonywana jest ocena stopnia zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM (Tabela IX).

**Tabela IX. Klasyfikacja stopnia zaawansowania TNM**

Stopień	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
IVA	T3	N każde	M0
IVB	T każde	N każde	M1

**Klasyfikacja TNM/AJCC***Pozawątrobowe guzy dróg żółciowych – klasyfikacja (Tabela X) uwzględniająca lokalizację w 1/3 dalszej dróg żółciowych.*

**Tabela X. Klasyfikacja stopnia zaawansowania według stopnia TNM/AJCC**

TX	Guz nie do oceny
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Guz nie przechodzi poza ścianę dróg żółciowych
T2	Guz przechodzi poza ścianę dróg żółciowych
T3	Guz nacieka wątrobę, pęcherzyk żółciowy, trzustkę i/lub jedną z gałęzi żyły wrotnej (prawą lub lewą) lub gałęzi tętnicy wątrobowej (prawą lub lewą)
T4	Guz nacieka jakkolwiek z następujących struktur: żyłę wrotną lub jej obie gałęzie, tętnicę wątrobową wspólną lub inne struktury jak okrężnicę, żołądek, dwunastnicę lub powłoki brzucha
NX	Węzły chłonne nie do oceny
N0	Nieobecne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Obecne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
MX	Odległe przerzuty nie do oceny
M0	Nieobecne odległe przerzuty
M1	Obecne przerzuty odległe

Na podstawie oceny cech T, N i M dokonywana jest ocena stopnia zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM/AJCC (Tabela XI).

**Tabela XI. Ocena stopnia zaawansowania według klasyfikacji TNM/AJCC**

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

## Leczenie

### Leczenie radykalne

Przed zabiegiem operacyjnym wskazane wykonanie „odbarczenia” żółtaczkę poprzez papillotomię brodawki Vatera, endoskopowe założenie endoprotezy lub drenaż przezskórny przezwątrobowy.

Wybór metody leczenia radykalnego zależy od lokalizacji:

- 1/3 bliższa – resekcja wnęki + limfadenektomia (wskazana resekcja płata ogoniastego),
- 1/3 środkowa – wycięcie przewodu żółciowego wspólnego + limfadenektomia z doraźnym badaniem histopatologicznym,
- 1/3 dalsza – pankreatodudodenektomia sposobem Whipple’a + limfadenektomia.

W niektórych ośrodkach stosuje się w ramach leczenia uzupełniającego chemioterapię w oparciu o FU w skojarzeniu z napromienianiem.

### **Leczenie paliatywne**

Wykorzystywane mogą być zabiegi udrażniające (zespolenia omijające), endoprotezy (stenty dróg żółciowych zakładane endoskopowo lub operacyjnie, oraz ewentualnie dren Kerha).

## **Piśmiennictwo**

– Aldridge MC. Tumours of the biliary tract. W: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC (red.). *Oxford Textbook of Oncology* (wyd. 2). Oxford University Press, Oxford 2002: 1641-1662.

– Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN i wsp. Hilar cholangiocarcinoma: Patterns of spread the importance hepatic resection for curative operation and presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998; 228: 385-394.

– Jarnagin WR, Bodniewicz J, Dougherty E i wsp. A prospective analysis of staging laparoscopy in patients with primary and secondary hepatobiliary malignancies. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 34-43.

– Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ i wsp. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 1.

– Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y i wsp. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma analysis of 100 patients. *Ann Surg* 2002; 235 (3): 329.

– Fong Y, Kemeny N, Lawrence TS. Cancer of the liver and biliary tree. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). *Cancer – Principles & Practice of Oncology* (wyd. 6). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 1162-1203

# **Rak pęcherzyka żółciowego**

## **Epidemiologia**

Rak pęcherzyka żółciowego występuje 3 razy częściej niż rak dróg żółciowych i zdecydowanie częściej u kobiet (około 1,5-3 razy). Zachorowalność wzrasta powyżej 50 roku życia. W 90% współistnieje z kamicą pęcherzyka żółciowego. Krajami o wysokiej zapadalności są: Izrael, Meksyk, Chile, Japonia, Europa Wschodnia. W Polsce współczynnik zachorowalności wynosi 2,5% u mężczyzn i 4,6% u kobiet.

## **Patomorfologia**

Większość (80%) przypadków raka pęcherzyka żółciowego stanowi rak gruczołowy (*adenocarcinoma*). Pozostałe 20% stanowią: *cystadenocarcinoma*, *adenosquamous carcinoma*, *sarcoma* i inne sporadycznie spotykane typy histologiczne.

## Diagnostyka

### Badania przesiewowe

Jedyną metodą poprawy wczesnej wykrywalności może być okresowa kontrola USG prowadzona u osób z kamicą pęcherzyka żółciowego.

### Badania obrazowe

Zakres badań analogiczny do przedstawionego w odniesieniu do ECCC. Rak pęcherzyka żółciowego jest zazwyczaj rozpoznawany przypadkowo podczas cholecystektomii lub w badaniu parafinowym wyciętego pęcherzyka żółciowego.

## Ocena stopnia zaawansowania

W raku pęcherzyka żółciowego stosowane są klasyfikacje według TNM i według TNM/AJCC.

### Klasyfikacja TNM

#### Cecha T

TX – nie można ocenić obecności guza

T0 – nie stwierdza się obecności guza

Tis – rak przedinwazyjny (*carcinoma in situ*)

T1 – guz zajmuje błonę śluzową i/lub warstwę mięśniową

T1a – guz ograniczony do błony śluzowej

T1b – guz nacieka warstwę mięśniową

T2 – guz nacieka tkanki miękkie podsurowicówkowe, bez przekraczania błony surowiczej lub naciekania wątroby

T3 – guz przekracza błonę surowiczą naciekając wątrobę (na głębokość 2 cm) lub sąsiedni narząd

T4 – guz nacieka wątrobę (na głębokość powyżej 2 cm) lub inne przynajmniej 2 narządy (żołądek, dwunastnicę, jelito grube, trzustkę, sieć, drogi żółciowe zewnątrzwątrobowe, dodatkowe ogniska w wątrobie)

Cecha N (węzły chłonne okolicy przewodu pęcherzykowego i żółciowego wspólnego, węzły wątroby, głowy trzustki, okołodwunastnicze, wzdłuż żyły wrotnej, węzły chłonne trzewne i krezkowe górne)

NX – nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych

N0 – nie stwierdza się obecności przerzutów do węzłów chłonnych

N1 – przerzuty nowotworowe w węzłach okolicy przewodu pęcherzykowego żółciowego wspólnego, węzły wątroby

N2 – przerzuty w węzłach chłonnych okolicy głowy trzustki, okołodwunastniczych, wzdłuż żyły wrotnej, trzewnych lub krezkowych

Na podstawie charakterystyki wymienionych wyżej cech określany jest stopień zaawansowania w oparciu o klasyfikację TNM (Tabela XII).

**Tabela XII. Stopień zaawansowania według klasyfikacji TNM**

Stopień	T	N
I	T1a	N0
II	T1b	N0
III	T2	N0
IV	T2	N1
V	T3	N każde

**Klasyfikacja TNM/AJCC****Tabela XIII. Klasyfikacja według TNM/AJCC**

TX	Guz nie do oceny
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
T1	Guz nacieka <i>lamina propria</i> lub <i>lamina muscularis</i>
T1a	Guz nacieka <i>lamina propria</i>
T1b	Guz nacieka <i>lamina muscularis</i>
T2	Guz nacieka okołomięśniową tkankę łączną, nie przechodzi poza surowicówkę
T3	Guz przechodzi poza surowicówkę (otrzewna trzewną) i/lub nacieka wątrobę i/lub inny sąsiadujący narząd (żołądek, dwunastnica, okrężnica, trzustka, sieć lub drogi żółciowe pozawątrobowe)
T4	Guz nacieka żyłę wrotną lub tętnice wątrobową lub kilka narządów lub struktur pozawątrobowych
NX	Węzły chłonne nie do oceny
N0	Nieobecne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Obecne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
MX	Odległe przerzuty nie do oceny
M0	Nieobecne przerzuty odległe
M1	Obecne przerzuty odległe

Na podstawie charakterystyki wymienionych wyżej cech T, N i M określany jest stopień zaawansowania w oparciu o klasyfikację TNM/AJCC (Tabela XIV)

**Tabela XIV. Stopień zaawansowania według klasyfikacji TNM/AJCC**

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

## Leczenie

### Leczenie radykalne

Zakres resekcji jest ściśle zależny od zaawansowania (cecha T):

- T1 – cholecystectomy,
- T2 – cholecystectomy z łożą pęcherzyka żółciowego (segment IVB i V) + limfadenektomia wnęki wątroby.

### Leczenie paliatywne

W praktyce nie istnieje poza wykonywaniem zabiegów drenażowych przy nacieku na drogi żółciowe.

Chemioterapia oparta o FU lub radioterapia powinny być stosowane w ramach prób klinicznych.

## Piśmiennictwo

- Fong Y. Aggressive therapy is warranted for gallbladder cancer. *Cancer Invest* 1998; 16: 64.
- Maibenco DC, Smith JL, Nava HR i wsp. Carcinoma of the gallbladder. *Cancer Invest* 1998; 16: 33.
- Sarli L, Costi R, Roncoroni L. Laparoscopy and gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (1): 206.

## Rak jelita cienkiego

### Epidemiologia

Nowotwory jelita cienkiego występują rzadko, w całości stanowiąc zaledwie 1-2% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego. Najczęstszym nowotworem obserwowanym w odcinku między żołądkiem i jelitem grubym jest rak gruczołowy.

Rak jelita cienkiego wykazuje tendencję do częstszego występowania w krajach wysoko uprzemysłowionych Ameryki i Europy w porównaniu z krajami Dalekiego Wschodu lub Trzeciego Świata. Obserwuje się częstsze występowanie u mężczyzn w porównaniu z kobietami. W porównaniu z nowotworami innych odcinków przewodu pokarmowego relatywnie mało wiadomo na temat etiologii. Wskazuje się na częstsze występowanie raka w chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz na promocyjną rolę kwasów żółciowych. Dyskusyjny jest wpływ przebytej operacji wycięcia pęcherzyka żółciowego, spożywanie dużej ilości tłuszczów zwierzęcych, krwistego mięsa, wędzonych potraw, a także palenie tytoniu i nadmierne spożywanie alkoholu.

## Patomorfologia

Wśród nowotworów złośliwych jelita cienkiego wyróżniamy następujące typy histologiczne:

- rak gruczołowy (powyżej 50% wszystkich nowotworów jelita cienkiego),
- chłoniaki (zwykle nie-ziarnicze),
- mięsaki (najczęściej *leiomyosarcoma*, rzadziej *angiosarcoma* lub *liposarcoma*),
- guzy podścieliskowe (ang. *gastro-intestinal stromal tumours*; GIST),
- rakowiaki (około 20% wszystkich nowotworów jelita cienkiego).

Rak gruczołowy najczęściej jest zlokalizowany w dwunastnicy i jelicie czczym, natomiast rakowiaki i mięsaki (*leiomyosarcoma*) w jelicie biodrowym. Często stwierdza się występowanie wielomiejscowe, synchroniczne lub metachroniczne.

## Diagnostyka

### Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Większość (powyżej 90%) chorych podaje dolegliwości z zakresu jamy brzusznej. Obecność guza stwierdza się w szóstej lub siódmej dekadzie życia. Na obraz kliniczny raka jelita cienkiego składają się:

- bóle lub kurcze w śródbrzuchu,
- spadek wagi ciała bez uzasadnienia stosowaniem ograniczeń dietetycznych,
- guz w jamie brzusznej,
- krew w stolcu.

### Badania dodatkowe

Do dodatkowych badań w diagnostyce raka jelita cienkiego należą:

- seryjne rentgenogramy po podaniu kontrastu doustnie,
- TK spiralna jamy brzusznej,
- USG jamy brzusznej,
- MRI jamy brzusznej,
- jejunoskopia,
- test z kamerą w kapsułce.

## Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Zgodnie z UICC/AJCC określa się zaawansowanie nowotworu w oparciu o system definicji TNM.

Cecha T (guz pierwotny)

TX – guz nie jest określony

T0 – brak jednoznacznych cech guza

Tis – rak przedinwazyjny (*carcinoma in situ*)

T1 – guz nacieka błazką właściwą lub warstwę podśluzową

T2 – guz nacieka mięśniówkę właściwą

T3 – guz przechodzi przez mięśniówkę właściwą do warstwy podsurowiczej lub krezki lub do przestrzeni pozaotrzewnowej na powierzchni 2 cm lub mniejszej

T4 – guz z perforacją do otrzewnej trzewnej lub bezpośrednio naciekający inne narządy lub struktury (pętla jelita cienkiego, krezka lub przestrzeń pozaotrzewnowa na odcinku większym niż 2 cm, a także ścianę jamy brzusznej (w przypadku dwunastnicy – również naciek trzustki)

Cecha N (regionalne węzły chłonne)

NX – regionalne węzły chłonne nieokreślone

N0 – regionalne węzły chłonne bez przerzutów

N1 – regionalne węzły chłonne z przerzutami

Cecha M (przerzuty odległe)

MX – przerzuty odległe nieokreślone

M0 – przerzuty odległe nieobecne

M1 – przerzuty odległe obecne

Stopnie klinicznego zaawansowania ustalone na podstawie oceny cech T, N i M według

UICC/AJCC:

Stopień 0      Tis,      N0,      M0

Stopień I      T1,      N0,      M0

                  T2,      N0,      M0

Stopień II     T3,      N0,      M0

                  T4,      N0,      M0

Stopień III    każdy T, N1,      M0

Stopień IV    każdy T, każdy N, M1

Stopień zróżnicowania raka gruczołowego jelita cienkiego określa się według następujących kryteriów:

Stopień I (dobrze zróżnicowany) – 0-42% guza

Stopień II (średnio zróżnicowany) – 24-45% guza

Stopień III (źle zróżnicowany) – 34-42% guza.

## Leczenie

W leczeniu chorych z rozpoznaniem raka jelita cienkiego mogą mieć zastosowanie następujące metody:

- chirurgia,
- radioterapia,
- chemioterapia.

Metody te mogą być stosowane pojedynczo lub w skojarzeniu. Postępowanie terapeutyczne w raku jelita cienkiego można podzielić na: standardowe i eksperymentalne (prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych).

Dobór właściwej metody leczenia jest zależny od typu nowotworu, jego rozległości oraz ogólnego stanu chorego.

## Leczenie chirurgiczne – ogólne zasady

Jedyną metodą o potencjalnie radykalnym znaczeniu (szanse wyleczenia) jest chirurgiczne wycięcie. Resekcja lecznicza (R0) jest możliwa u 40-65% chorych. Zasadą jest wykonywanie resekcji guza z marginesami zdrowych tkanek oraz usuwanie regionalnego układu chłonnego. W przypadku raka okolicy okołobrodawkowej dwunastnicy konieczna jest resekcja wraz z głową trzustki (pankreatoduodenektomia – omówiona w rozdziale na temat raka trzustki).

### *Leczenie raka gruczołowego jelita cienkiego*

Do standardowego postępowania należy:

- chorzy w stadium resekcyjnym:
  - radykalna chirurgiczna resekcja (R0) wraz z regionalnym wycięciem układu chłonnego krezki,
- chorzy w stadium nieresekcyjnym:
  - chirurgiczne zespolenie omijające,
  - paliatywna radioterapia,

W ramach badań klinicznych mogą być rozważane następujące opcje terapeutyczne:

- chorzy w stadium nieresekcyjnym bez przerzutów odległych:
  - radioterapia skojarzona z systemową chemioterapią,
- chorzy w stadium nieresekcyjnym z przerzutami odległymi:
  - chemioterapia i immunoterapia (nowe leki).

### *Leczenie chłoniaków jelita cienkiego*

- guz ograniczony do ściany jelita cienkiego bez zajętych węzłów chłonnych (N-):
  - resekcja chirurgiczna z regionalnym usunięciem układu chłonnego z opcją skojarzenia z systemową chemioterapią,
- zajęcie układu chłonnego (N+):
  - resekcja chirurgiczna z usunięciem regionalnego układu chłonnego i systemową chemioterapią,
- stadium nieresekcyjne i obecne przerzuty odległe (M1):
  - wielolekowa chemioterapia systemowa i ewentualnie radioterapia.

### *Leczenie mięsaków jelita cienkiego*

- guz resekcyjny:
  - radykalne wycięcie chirurgiczne,
- guz nieresekcyjny:
  - zespolenie omijające,
  - radioterapia (opcjonalnie),
- guz nieresekcyjny i przerzuty odległe (M1):
  - zespolenie omijające,
  - radioterapia paliatywna,
  - systemowa chemioterapia paliatywna.

### *Leczenie rakowiaków jelita cienkiego*

- guz resekcyjny (guz poniżej 1 cm i wolne węzły chłonne):
  - wycięcie odcinkowe jelita cienkiego w granicach zdrowych bez wycięcia krezki,

- guz resekcyjny (guz powyżej 1 cm lub zajęte węzły chłonne):
  - radykalne wycięcie chirurgiczne wraz z krezką i regionalnym układem chłonnym oraz adiuwantowa chemioterapia systemowa,
- guz nieresekcyjny z lub bez przerzutów odległych:
  - zespolenie omijające oraz systemowa chemioterapia.

### **Chemioterapia – ogólne zasady**

Rola chemioterapii w leczeniu raka jelita cienkiego jest dyskusyjna. Z uwagi na rzadkość występowania, możliwość oceny wyników leczenia nowotworów o tej samej lokalizacji i zaawansowaniu oraz poddawanych jednakowemu leczeniu jest ograniczona.

W raku gruczolowym jelita cienkiego stosuje się następujące leki cytotoksyczne:

- FU (podstawowy lek w chemioterapii jednolekowej lub wielolekowej),
- DOX, MTC, lomustyna (CCNU), DDP, cyklofosfamid (CTX) i CPT-11 (leki w chemioterapii wielolekowej w skojarzeniu z FU).

### **Radioterapia – ogólne zasady**

Ograniczenia w stosowaniu radioterapii w nowotworach jelita cienkiego wynikają promieniooporności tkanek tych nowotworów, jak również z wysokiego ryzyka uszkodzenia popromiennego jelit i innych narządów jamy brzusznej. Rola radioterapii w leczeniu paliatywnym jest dyskusyjna – można ją rozważać w wybranych przypadkach nieresekcyjnych w celu łagodzenia objawów bólowych lub niedrożności.

Nową opcją terapeutyczną jest stosowanie śródoperacyjnej radioterapii z pojedynczą dawką podawaną na łożę po wyciętym guzie jelita (w przypadkach resekcji R0 u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych oraz przy resekcjach nieradykalnych mikroskopowo R1 i makroskopowo R2).

## **Piśmiennictwo**

- Coit DG. Cancer of the small intestine. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). *Cancer – Principles & Practice of Oncology* (wyd. 6). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 1204-1215.
- Frost DB, Mercado PD, Tyrell JS. Small bowel cancer: a 30-year review. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 290-295.
- Lehnert T. Gastrointestinal sarcoma (GIST) – a review of surgical management. *An Chir Gyn* 1998; 87: 297-305.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
- Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75: 154-170.
- Wiggers T. Cancer of the small bowel. W: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC (red.). *Oxford Textbook of Oncology* (wyd. 2). Oxford University Press, Oxford 2002: 1537-1544.

