

Komentarz do prac

Onkologia, w szerokim znaczeniu tego pojęcia, jest jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się gałęzi medycyny. Każda specjalność medyczna wiąże się w większym lub mniejszym stopniu z problematyką schorzeń nowotworowych, każda też ma swoją specyfikę, charakterystykę tkankową, narządową. Są takie specjalności medyczne, w których upowszechnienie i udoskonalenie schematów chemioterapeutycznych czy też wprowadzenie terapii skojarzonych doprowadziło do zasadniczej poprawy skuteczności leczenia. Efektywność leczenia choroby Hodgkina w połowie XX wieku określana wartościami jednocyfrowymi na początku XXI wieku przekracza znacznie 90%. Prawie taką samą skuteczność osiągnięto w terapii chłoniaków nieziarniczych. Również ogromny postęp osiągnięto w zakresie skuteczności leczenia raka piersi, choć w odniesieniu do tego nowotworu większe znaczenie ma upowszechnienie metod wczesnego rozpoznawania, i w konsekwencji tego, w coraz to wyższym odsetku leczenie zmian o mniejszym zaawansowaniu klinicznym. Zasadniczym postępowaniem jest upowszechnienie badań genetycznych w ocenie ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych między innymi jelita grubego, gruczołu piersiowego czy też raka jajnika. Przeogromne nakłady finansowe na badania podstawowe mające na celu zrozumienie biologii nowotworów, na badania kliniczne – setki nowych chemioterapeutyków, immunoterapia, wprowadzanie różnych kombinacji i schematów leczniczych przyczyniły się do zwiększania się wskaźników wyleczalności wielu chorób nowotworowych. Niestety pozostają takie narządy i takie schorzenia, które pomimo ogromnego postępu wiedzy w dalszym ciągu są słabo uleczalne lub wręcz nieuleczalne. Przykładem takiego schorzenia może być rak pęcherzyka żółciowego, niektóre postaci raka płuc lub nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, uogólnione postaci czerniaka, zaś w zakresie ginekologii wszystkie nowotwory zaawansowane klinicznie – względnie rzadko rak błony śluzowej trzonu macicy, częściej rak szyjki macicy, rak sromu, ale przede wszystkim rak jajnika. Nowotwory złośliwe jajnika nie dając wczesnych objawów klinicznych, najczęściej są rozpoznawane bardzo późno, już w okresie uogólnienia procesu nowotworowego. Raki jajnika, nawet w zdefiniowanej grupie bardzo wysokiego ryzyka, jaką jest nosicielstwo mutacji BRCA1 lub BRCA2, pomimo systematycznego wykonywania badań obrazowych (ultrasonografii przezpochwowej z dopplerowską oceną przepływu krwi) oraz oceny markerów biochemicznych (CA125 i ostatnio HE4), w ponad 50% rozpoznawane są w trzecim stopniu zaawansowania klinicznego, czyli w okresie rozsiewu wewnątrztrzewnowego. O ile chemioterapia przyczyniła ogromne postępy w leczeniu nowotworów germinalnych jajnika, nowotworów, które jeszcze dwadzieścia lat temu były wyrokiem dla młodych kobiet, dziś są w ogromnej większości trwale wyleczalne, to takiej zależności nie można wykazać dla najczęstszego nowotworu złośliwego – raka jajnika. Ogromnie wiele nadziei wiązano z całym szeregiem zupełnie nowych czy modyfikowanych chemioterapeutyków, jak też leków stymulujących układ odpornościowy gospodarza. Ale zarówno upowszechnienie coraz to nowszych preparatów, możliwość oceny chemiowrażliwości komórek nowotworowych, wprowadzanie coraz to nowszych, ale co za tym idzie droższych chemioterapeutyków niestandardowych, generuje coraz to wyższe koszty leczenia przy minimalnym wpływie na odległe wyniki leczenia.

Właśnie w odniesieniu do nowotworów źle rokujących, rozpoznawanych w zaawansowanych stadiach rozwoju klinicznego lub niewrażliwych na radio- i chemioterapię podstawowe znaczenie ma wykrywanie zmian przednowotworowych, usunięcie których minimalizuje lub wręcz likwiduje ryzyko powstania złośliwej choroby nowotworowej. Przykładem tego kierunku działań jest kolonoskopia z profilaktycznym usunięciem polipów jelita grubego czy też ocena cytologiczna rozmazów z szyjki macicy pozwalająca na rozpoznanie i leczenie zmian dysplastycznych.

Rak sromu jest chorobą najczęściej występującą w podeszłym wieku, i dlatego też pomimo dość powolnego rozwoju jest rozpoznawany bardzo późno jako duży, rozpadający się guz ze zmienionymi przerzutowo węzłami pachowymi. Leczenie operacyjne polegające na usunięciu sromu i obustronnie pakietu węzłów pachwinowych jest bardzo okaleczające. Po pierwsze jest to potężna, długa operacja stanowiąca często poważne obciążenie dla starszej i często już ogólnie schorowanej pacjentki. Po drugie bardzo duża rana pooperacyjna sromu dość rzadko goi się przez rychłozrost, często rozchodzi się, ropieje i goi się po wielu, wielu tygodniach przez ziarninowanie. Często największym problemem jest gojenie się ran po limfadenektomii pachwinowej. Im dokładniej jest wykonana limfadenektomia, im więcej jest usuniętych węzłów pachwinowych, tym większe ryzyko powstawania zbiorników chłonki w tkance podskórnej. Biorąc pod uwagę fakt, że węzły pachwinowe łączą spływ chłonny ze sromu i całej kończyny dolnej, ilość gromadzącej się limfy może być bardzo duża. Zbiorniki te są podobne do tych, które występują po operacji usunięcia gruczołu piersiowego z węzłami pachowymi. Problemem jest to, że w rejonie pachwin, u starszych często niezbyt sprawnych pań, znacznie trudniej jest utrzymać dobre warunki higieniczne, co przyczyniać się może do nieprawidłowego gojenia ran pooperacyjnych. Zupełnie inny jest zakres operacji w przypadku rozpoznania zmian przednowotworowych, możliwe jest wykonanie zabiegów oszczędzających, nie ma konieczności usuwania węzłów chłonnych. Leczenie znacznie mniej okaleczające, ale jak wynika z

analizy materiału z Ośrodka Bytomskiego w pełni skuteczne. Pomimo tego, że większość raków sromu poprzedzona jest występowaniem zmian o charakterze przednowotworowym, rozpoznanie na tym etapie stawiane jest bardzo rzadko. Zmiany te albo są nieme klinicznie, albo dają bardzo niespecyficzne objawy, często przez wiele miesięcy, a nawet lat leczone są jako zmiany zapalne. Kobiety rzadko zgłaszają się do ginekologa w związku z występowaniem tych zmian, w związku z czym rozpoznania stawiane są z reguły później, na etapie objawowego, często rozpadającego się, ropiejącego guza sromu.

Rak szyjki macicy również poprzedzony jest przeciętnie kilkunastoletnim okresem rozwoju zmian przednowotworowych. W roku bieżącym mija 70. rocznica ukazania się opracowania Georgiosa Nicholasa Papanikolaou wskazującego na możliwość rozpoznania raka i zmian przednowotworowych na podstawie oceny komórek złuszczonej z części pochwowej szyjki macicy. W ciągu tych 70 lat wprowadzono liczne modyfikacje tego badania, stało się ono podstawowym orężem w walce z rakiem szyjki na świecie. W krajach, w których udało się upowszechnić badanie cytoonkologiczne jako badanie przesiewowe wykonywane u przeważającej większości kobiet aktywnych seksualnie, problem inwazyjnego raka szyjki macicy znacznie się zmniejszył. Oficjalne zalecenia wielu towarzystw naukowych sugerują w grupie kobiet niskiego, populacyjnego ryzyka rozwoju raka wykonywanie badania cytologicznego co trzy lata. W grupie wysokiego ryzyka (przetrwale zakażenie onkogenym typem wirusa brodawczaka ludzkiego, zakażenie HIV, przebyta dysplazja szyjki macicy, liczni partnerzy seksualni) sugeruje się coroczne powtarzanie badania. Niestety, ale w Polsce kobiety dzielą się głównie na dwie grupy – na te, które robią trzy badania rocznie, i te, które robiły je ostatnio, gdy były w ciąży, tyle że już są babkami. Niestety ta druga grupa jest na tyle duża, że Polska wlecze się na samym końcu skuteczności leczenia raka szyjki macicy w Europie.

W klasycznym schemacie diagnostyczno-terapeutycznym nieprawidłowy wynik badania cytoonkologicznego jest wskazaniem do oceny kolposkopowej, pobrania celowanych wycinków i wyskrobin z kanału szyjki i na podstawie stanu klinicznego, wyniku badania histopatologicznego, wieku, wywiadu położniczego, planów prokreacyjnych dokonuje się wyboru optymalnej terapii destrukcyjnej. W ostatnich latach podejście to zostało znacznie zmodyfikowane po wykazaniu, że zmiany przednowotworowe szyjki macicy mogą być wywołane przez cały szereg różnych postaci wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), natomiast rak szyjki macicy wiąże się z przetrwałym zakażeniem jednym z kilkunastu wirusów HPV o wysokim potencjale onkogenym. Innymi słowy, duża część zmian o charakterze dysplazji szyjki macicy, szczególnie u młodych kobiet, związana jest z infekcją wirusami o niskim ryzyku onkologicznym i w przypadkach tych nie ma sensu prowadzenia działań destrukcyjnych, choćby z tego względu, że zmiany te w ogromnym odsetku ulegają samowyleczeniu. Fakt ten może być jedną z przyczyn wykazanej w pracy z Kliniki Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej ze Szpitala Bródnowskiego dysproporcji pomiędzy rozpoznaniem cytologicznym i weryfikacją histopatologiczną. Dlatego też ostatnio coraz powszechniej sugeruje się, aby w przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytoonkologicznego wykonać badanie wirusologiczne, mające na celu określenie typu wirusa HPV, poprzez ocenę DNA w komórkach rozmazu z szyjki lub też obecność RNA, co przemawia za zakażeniem przetrwałym. Stwierdzenie materiału genetycznego wirusa onkogenego stanowi uzasadnienie do prowadzenia klasycznej diagnostyki i ewentualnej interwencji operacyjnej. Wykluczenie obecności zakażenia typami onkogenymi HPV minimalizuje ryzyko raka szyjki macicy i ogranicza celowość interwencji zabiegowych. Jest wysoce prawdopodobne, że w najbliższych latach schemat diagnostyczno-terapeutyczny zostanie całkowicie odwrócony. Pierwotnym badaniem będzie ocena wirusologiczna, a diagnostyka cytologiczna i kolejne etapy zostaną ograniczone tylko do kobiet zakażonych onkogenymi typami wirusa HPV. Nie bez znaczenia też będzie, mam nadzieję, również w Polsce upowszechnienie szczepień przeciwko zakażeniu wirusami HPV. Wielokierunkowe działania mające na celu zmniejszenie ryzyka przetrwałego zakażenia i wczesne rozpoznanie zmian przednowotworowych powinny umożliwić praktycznie eliminację tej choroby nowotworowej.

Rak błony śluzowej trzonu macicy, przynajmniej najczęstsza postać estrogenozależnego raka endometrialnego, poprzedzona jest również przez zmiany przednowotworowe. Zmiany te rozpoznawane są na podstawie badania histopatologicznego materiału uzyskanego z jamy macicy na drodze histeroskopii zabiegowej lub frakcjonowanego wyłyczkowania kanału szyjki i jamy macicy. Coraz powszechniej materiał uzyskiwany jest w warunkach ambulatoryjnych za pomocą technik aspiracyjnych. Wskazaniem do pobrania materiału do oceny histopatologicznej jest albo obraz kliniczny – nieprawidłowe, obfite, przedłużone krwawienie, albo też krwawienie z jamy macicy po menopauzie. Coraz częściej decyzję o pobraniu materiału u pacjentek bezobjawowych podejmuje się na podstawie obrazu badania ultrasonograficznego – uwidocznienie obrazu polipa, nieprawidłowa echostruktura czy też nadmierna grubość w postmenopauzie stanowią wskazanie do weryfikacji histopatologicznej. Ryzyko onkologiczne zależy oczywiście od postaci rozrostu błony śluzowej endometrium, ale uwarunkowane jest również przyczyną prowadzącą do powstania zmiany przednowotworowej. Ryzyko wynikające z rozrostu błony śluzowej będącego konsekwencją przewlekłego hiperestrogenizmu w efekcie powtarzających się w premenopauzie cykli bezowulacyjnych minimalizuje się w chwili wejścia w menopauzę. Zupełnie inaczej przedstawia się sytuacja, kiedy przyczyną rozrostu jest nadprodukcja estrogenów w tkankach obwodowych. Konwersja obwodowa w tkance tłuszczowej niestety z wiekiem nasila się, a wiara, że pacjentka z BMI 40 zrzuci

w sposób trwały kilkadziesiąt kilogramów, z reguły pozostaje tylko wiarą. Szansa, że bardzo otyła pacjentka z rozrostem endometrium wyeliminuje czynnik ryzyka, jest raczej iluzoryczna, więc i postępowanie, pomimo wysokiego ryzyka powikłań około- i pooperacyjnych w tych sytuacjach powinno być bardziej radykalne.

Rak jajnika, rak jajowodu to praktycznie jedna jednostka chorobowa, tym bardziej, że ostatnio sugeruje się, że większość surowiczych raków jajnika tak naprawdę pierwotnie rozwija się w jajowodzie. Tak naprawdę to niewiele wiemy na temat zmian przednowotworowych w jajniku. Zmiany niezłośliwe wyjątkowo tylko mogą być punktem wyjścia dla raka jajnika, przykładem tego może być rak jasnokomórkowy powstający na bazie zmian endometrialnych. Przez lata sugerowano, że zmiany o granicznej złośliwości są etapem w rozwoju raka jajnika, ale wydaje się jednak, że jest to ostateczna postać guza, a nie postać przejściowa choroby stricte złośliwej. Co więcej, udowodniono, że profilaktyczne usunięcie gonad przed okresem późnej menopauzy, poniżej ukończonego 65. roku życia pomimo tego, że zmniejsza co prawda ryzyko rozwoju raka jajnika, ale wręcz przeciwnie do oczekiwania skraca przeciętny czas życia kobiet. Rak jajnika pozostaje w dalszym ciągu największym wyzwaniem dla onkologii ginekologicznej.

Prof. dr hab. med. Romuald Dębski