

# Choroby nowotworowe

**C**horoby nowotworowe są drugą po chorobach serca przyczyną zgonów w Stanach Zjednoczonych.

## I. MECHANIZM

---

Nowotwory powstają na skutek nagromadzenia mutacji w genach odpowiedzialnych za proliferację komórek (onkogenach). Przykładem bardzo istotnego genu może być supresor nowotworowy p53. Ten gen stanowi kluczowe ogniwo monitorowania uszkodzeń DNA i jest niezbędny do życia komórki. Inaktywacja genu p53 wiąże się z wczesnym okresem rozwoju wielu typów nowotworów. Szacuje się, że karcynogeny stymulujące tworzenie się onkogenów (nikotyna, alkohol, promieniowanie słoneczne) są odpowiedzialne za rozwój 80% nowotworów w Stanach Zjednoczonych. Dowodem na protekcyjną rolę układu odpornościowego w walce z chorobą nowotworową jest większa zachorowalność u pacjentów z immunosupresją: z zespołami nabytego braku odporności, a także po przeszczepach narządów.

## II. DIAGNOSTYKA (tab. 20-1)

---

Nowotwór złośliwy często daje objawy wówczas, gdy masa guza pogarsza funkcjonowanie życiowo ważnych narządów. Wstępna diagnoza zwykle jest stawiana na podstawie wyniku cytologii aspiracyjnej lub biopsji (igłowej, wycinkowej). Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko specyficznym antygenom nowotworowym (rak gruczołu krokowego, płuca, gruczołu sutkowego, jajnika) mogą ułatwić postawienie diagnozy. Powszechnie stosowanym systemem służącym do określenia klinicznego stopnia zaawansowania guzów litych jest klasyfikacja TNM, która opiera się na ocenie wielkości ogniska pierwotnego (T), stopnia zajęcia węzłów chłonnych (N) oraz obecności odległych przerzutów (M). Ta klasyfikacja

**TABELA 20-1** Główne efekty toksyczne powszechnie stosowanych leków przeciwnowotworowych

Lek	Działanie
Bleomycyna	Śródmiąższowe zapalenie płuc/włóknienie płuc
Busulfan	Śródmiąższowe zapalenie płuc/włóknienie płuc
Cisplatyna	Ototoksyczność, neuropatia obwodowa, niewydolność nerek
Cyklofosfamid	Hamowanie aktywności cholinesterazy osoczowej, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego
Dokсорubicyna	Kardiomiopatia zależna od dawki
L-asparaginaza	Reakcje nadwrażliwości/anaflaksja, zapalenie trzustki
Melfalan	Wtórne białaczki, bezpłodność
Mitomycyna	Zespół hemolityczno-mocznicowy
Paklitaksel	Reakcje nadwrażliwości, neuropatia obwodowa
Winkrystyna	Neuropatia obwodowa, neuropatia autonomiczna

wprowadza w dalszej kolejności podział na stadia od I do IV. Stopień I oznacza najlepsze rokowanie, natomiast stopień IV – najgorsze. Techniki obrazowania, takie jak tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny są wykorzystywane do dokładnego opisu guza i jego rozsiewu.

### III. LECZENIE

Leczenie chorób nowotworowych opiera się na chemioterapii, naświetlaniu oraz chirurgii. Zabieg operacyjny jest często konieczny do postawienia wstępnej diagnozy (biopsja) oraz późniejszego, ostatecznego leczenia. Opieka paliatywna i rehabilitacja mogą również wymagać przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Odpowiednia kontrola ostrego i przewlekłego bólu nowotworowego stanowi obowiązkową część leczenia.

**A. Leki przeciwnowotworowe** podawane w trakcie chemioterapii mogą powodować istotne skutki uboczne (zob. **tab. 20-1**), które będą mieć poważne następstwa dla znieczulenia.

**B. Zabieg operacyjny** często umożliwia postawienie wstępnej diagnozy raka (biopsja) oraz radykalne leczenie, a także może wspomagać terapię paliatywną.

**C. Czynniki hamujące angiogenezę** (np. endostatyna) zakłócają zdolność komórek nowotworowych do wydzielania białek, które stymulują tworzenie naczyń krwionośnych i naciekanie okolicznych tkanek, takich jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, czynnik wzrostu fibroblastów oraz metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej.

**D. Leczenie ostrego i przewlekłego bólu**, który może być spowodowany złamaniami patologicznymi, naciekaniem guza, zabiegami chirurgicznymi, naświetlaniem i chemioterapią jest niezbędną składową terapii nowotworów.

**1. Ze względu na patofizjologię** bólu nowotworowego wprowadzono podział na ból nocyceptywny oraz ból neuropatyczny.

**a. Ból nocyceptywny** (receptorowy) stanowi ból somatyczny oraz trzewny i związany jest ze stymulacją nocyreceptorów somatycznych (kości, mięśnie) lub trzewnych. Zwykle reaguje zarówno na opioidowe, jak i nieopioi-dowe środki przeciwbólowe.

**b. Ból neuropatyczny** (niereceptorowy) angażuje dośrodkowe obwodowe i centralne drogi nerwowe. Zwykle opisywany jest jako piekący lub przezywający. Słabo reaguje na leczenie opioidami.

**c. Uraz związany z zabiegiem operacyjnym** usunięcia tkanek nowotworowych może skutkować zarówno bólem ostrym, jak i przewlekłym. Analgezja multimodalna polegająca na stosowaniu środków znieczulających miejscowo oraz gabapentyny może się okazać przydatna w terapii. Gabapentyna obniża zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe w trakcie ostrego bólu pooperacyjnego, natomiast nie wpływa znacząco na rozwój bólu przewlekłego.

## 2. Terapia lekowa

**a. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs)** oraz paracetamol są często wykorzystywane w początkowej fazie leczenia. NSAIDs charakteryzują się wyjątkową skutecznością w kontroli bólu pochodzenia kostnego – najczęstszej przyczyny bólu nowotworowego.

**b. Kodeina** i jej analogi są zwykle następnym krokiem w uśmierzaniu umiarkowanego lub silnego bólu.

**c.** Często stosowanymi **opiodami** są: morfina (podawana doustnie, dożylnie, podskórnie, zewnątrzoponowo, dokanałowo, przezśluzówkowo, przezskórnie) oraz fentanyl (stosowany przezskórnie albo przezśluzówkowo). Nie jest określona maksymalna bezpieczna dawka morfiny lub innych agonistów opioidowego receptora  $\mu$ . Pojawia się zjawisko tolerancji lekowej, natomiast uzależnienie występuje rzadko, jeżeli leki przyjmowane są prawidłowo.

**d. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne** są zalecane w depresji i zdają się wywierać bezpośredni efekt przeciwbólowy, który potęguje działanie opioidów.

**e. Leki przeciwdrgawkowe** są przydatne w kontroli przewlekłego bólu neuropatycznego.

**f. Kortykosteroidy** mogą zmniejszać odczuwanie bólu, obniżają zapotrzebowanie na opioidy, poprawiają samopoczucie, zwiększają apetyt oraz stymulują odbudowę masy ciała.

**3. Znieczulenie regionalne** umożliwia skuteczną kontrolę bólu pooperacyjnego. Blokady centralne z zastosowaniem środka znieczulającego miejscowo zapewniają natychmiastowe uśmierzanie bólu u pacjentów, u których dolegliwości nie poddają się leczeniu za pomocą analgetyków podawanych doustnie lub dożylnie. Morfina może być stosowana podpajęczynówkowo lub zewnątrzoponowo. Dordzeniową podaż opioidów da się skutecznie utrzymać przez tygodnie, miesiące dzięki długotrwałym, tunelizowanym podskórnie cewnikom zewnętrznym lub podpajęczynówkowym oraz zewnątrzoponowym systemom uwalniania leków. Aby znieczulenie regionalne zapewniało odpowiednią kontrolę bólu, niektórzy pacjenci wymagają dodatkowego wstrzyknięcia małej ilości środka znieczulającego miejscowo w konkretny obszar.

**4. Zabiegi neurodestrukcyjne**, mające na celu uszkodzenie komponenty czuciowej nerwów, mogą wspomagać techniki uśmierzenia bólu, jednak dodatkowo niszczą włókna ruchowe i autonomiczne. Ból stały jest bardziej wrażliwy na blokady neurologiczne niż ból przerywany. Neurologiczną blo-

kadę splotu trzewnego (alkohol, fenol) stosuje się do kontrolowania bólu pochodzącego z nadbrzusza, np. będącego skutkiem raka trzustki. Jej działanie może utrzymywać się do 6 miesięcy.

**5. Procedury neurochirurgiczne** (neuroablacja, neurostymulacja) są zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie odpowiadają na pozostałe, mniej inwazyjne leczenie. Chordotomię (przecięcie drogi rdzeniowo-wzgórzowej w rdzeniu kręgowym) rozpatruje się w przypadku jednostronnego bólu kończyny dolnej, górnej lub klatki piersiowej. Tylna rizotomia (przerwanie ciągłości tylnych korzeni nerwowych) przeprowadzana jest w sytuacji, gdy ból lokalizuje się w określonych dermatomach. Stymulacja rdzeniowa lub głęboka stymulacja mózgu mogą być stosowane u wybranych pacjentów.

## IV. IMMUNOLOGIA KOMÓREK NOWOTWOROWYCH

Komórki guza różnią się antygenowo od zdrowych komórek, dlatego też mogą aktywować reakcje immunologiczne podobne do tych, które uczestniczą w procesie odrzucania przeszczepów. Antygeny obecne tylko w komórkach nowotworowych, niewystępujące w prawidłowych komórkach, określa się mianem specyficznych antygenów nowotworowych. Antygeny związane z nowotworem ( $\alpha$ -fetoproteina, swoisty antygen sterczowy [PSA], antygen rakowo-łożyskowy [CEA]) są spotykane zarówno w komórkach nowotworowych, jak i prawidłowych, ale ich stężenie jest wyższe w komórkach guza. Przeciwciała skierowane przeciwko antygenom związanym z nowotworem mogą być wykorzystywane w immunodiagnostyce nowotworów. Większość spontanicznie pojawiających się guzów wydaje się słabo antygenowa.

## V. ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Zespoły paranowotworowe mogą towarzyszyć nowotworom. Manifestują się różnymi zaburzeniami patofizjologicznymi (tab. 20-2).

**A. Gorączka** może odzwierciedlać martwicę guza, stan zapalny, uwolnienie toksycznych produktów z komórek nowotworowych lub produkcję endogennych pirogenów.

**B. Zaburzenia nerwowo-mięśniowe** pojawiają się u 5–10% pacjentów. Najczęstszym odchyleniem od stanu prawidłowego jest osłabienie siły mięśniowej (zespół miasteniczny) w przebiegu raka płuca.

**C. Ektopowa produkcja hormonów.** Liczne rodzaje guzów produkują aktywne hormony, wywołując przewidywalne efekty fizjologiczne (tab. 20-3).

**D.** U hospitalizowanych pacjentów **hiperkalcemia** jest najczęściej spowodowana nowotworem, który przetrzutując do kości, wywołuje miejscową aktywność osteolityczną (zwłaszcza rak gruczołu sutkowego) lub ektopową produkcją parathormonu, związaną z obecnością guzów nerki, płuca, trzustki lub jajnika. Hiperkalcemia objawia się sennością, a nawet śpiączką, poliurią i/lub odwodnieniem.

**E. Zespół ostrego rozpadu guza** jest spowodowany nagłym uszkodzeniem komórek guza w przebiegu chemioterapii z uwolnieniem kwasu moczowego, potasu i fosforanów. Może prowadzić do ostrej niewydolności nerek (wywołanej hiperurykemią), zaburzeń rytmu serca (z powodu hiperkaliemii) oraz hipokalcemii (spowodowanej hiperfosfatemią).

**F. Niewydolność nadnerczy** ma zwykle charakter względny i jest skutkiem na-

**TABELA 20-2 Objawy zespołów paranowotworowych**

Gorączka
Jadłowstręt
Utrata masy ciała
Niedokrwistość
Małopłytkowość
Koagulopatia
Zaburzenia nerwowo-mięśniowe
Ektopowa produkcja hormonów
Hiperkalcemia
Hiperurykemia
Zespół rozpadu guza
Niewydolność kory nadnerczy
Zespół nerczycowy
Niedrożność moczowodów
Osteoartropatia przerostowa płucna i palce pałeczkowate
Wysięk osierdziowy
Tamponada serca
Zespół żyły głównej górnej
Ucisk rdzenia kręgowego

cieku kory nadnerczy przez guz lub zahamowaniem czynności kory z powodu długotrwałego podawania kortykosteroidów. Obserwowana jest najczęściej w przypadku przerzutów czerniaka, guzów zaotrzewnowych, raka płuca oraz raka gruczołu sutkowego. Objawy obejmują zmęczenie, odwodnienie, oligurię, zapaść sercowo-naczyniową. Leczenie polega na dożylnym lub (o ile to możliwe) doustnym stosowaniu kortyzolu.

**G. Ostre powikłania oddechowe.** Ostry początek duszności może odzwierciedlać szerzenie się choroby nowotworowej lub być skutkiem chemioterapii. Śródmiąższowe zapalenie płuc i włóknienie indukowane bleomycyną stanowią najczęstsze powikłania chemioterapii. Toksyczność narządowa występuje rzadko, gdy całkowita dawka leku nie przekracza  $150 \text{ mg/m}^2$ . Powszechnymi objawami śródmiąższowego zapalenia płuc są: podstępny początek nieproduktywnego kaszlu, duszność, przyspieszony oddech oraz sporadycznie gorączka pojawiająca się 4–10 tygodni po zapoczątkowaniu terapii bleomycyną. W chwili wystąpienia włóknienia śródmiąższowego lub pęcherzykowego zmiany są już nieodwracalne.

**H. Ostre powikłania kardiologiczne.** Nacieczenie osierdzia może predysponować do pojawienia się wysięku osierdziowego (możliwe, że powikłanego tamponadą serca) oraz migotania lub trzepotania przedsionków. Bywa, że toksyczność narządowa towarzyszy chemioterapii z użyciem doksorubicyny lub daunorubicyny. Kardiomiopatia może być spowodowana radioterapią, zwłaszcza w przypadku naświetlania śródpiersia, lub jednoczesnym leczeniem cyklofosfamidem.

**I. Zespół żyły głównej górnej** jest skutkiem nacieczenia przez nowotwór śródpiersia lub bezpośrednio ściany naczynia. Objawia się przekrwieniem powyżej poziomu serca, obrzękiem twarzy i kończyn górnych, czasami dusznością, chrypką oraz upośledzeniem drożności dróg oddechowych. Podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, będące efektem wzrostu mózgowego ciśnienia żylnego, może