

# Rokowanie u pacjentów onkologicznych. Wywiad, badanie kliniczne i stopień klinicznego zaawansowania choroby

Rafał Sapieryński

z Zakładu Patomorfologii Zwierząt Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Rokowanie, inaczej prognoza (*prognosis*), jest to przewidywanie rozwoju wypadków, postępu i następstw jakichś uprzednich zdarzeń, zjawisk i faktów dokonywane zwykle na podstawie uprzednich badań, oświadczeń, obserwacji lub innych czynników mających wpływ na rozwój danego zjawiska. Termin często stosowany, zwłaszcza w medycynie, do określenia przewidywanych następstw danej jednostki chorobowej, szczególnie nowotworów. Określenie rokowania jest integralną i niezwykle istotną częścią postępowania lekarskiego z pacjentami, u których rozpoznano nowotwór. **Rokowanie ustala lekarz prowadzący** w oparciu o dane uzyskane z wywiadu, wyniki badania klinicznego oraz wszystkich dostępnych badań dodatkowych, w tym mikroskopowych. Wydaje się, że nie powinna mieć miejsca sytuacja, kiedy lekarz prowadzący, który otrzymuje wynik badania cytopatologicznego lub histopatologicznego, wskazujący na obecność nowotworu sugeruje właścicielowi, żeby informację odnośnie do rokowania określił patolog, który postawił rozpoznanie. Według doświadczeń autora takie sytuacje nie są rzadkie. Wyrazistym przykładem obrazującym istotę problemu może być sytuacja, w której patolog otrzymał rozmazy zawierające komórki o wysokim stopniu złośliwości histologicznej i na tej podstawie może przypuszczać, że rokowanie dla pacjenta jest złe. Jednak lekarz, który badał pacjenta

i pobierał materiał do badania cytopatologicznego, widzi, że zmiana jest niewielkich rozmiarów i znajduje się w miejscu, które pozwala na bardzo szerokie jej wycięcie, co będzie skutkowało całkowitym wyleczeniem z dobrym rokowaniem. Kolejnym dobrym przykładem są tzw. dobre zróżnicowane mięsaki szczęki u psów, które obserwuje się w okolicy kości szczękowej u dorosłych psów rasy golden retriever i innych osobników ras dużych. Zmiany te są złośliwymi nowotworami powstającymi z fibroblastów, które w obrazie histopatologicznym przejawiają niewielkie cechy złośliwości, a niekiedy są uznawane nawet przez doświadczonych patologów jako niezłośliwe włókniaki. O rozpoznaniu tego typu guza, a tym bardziej rokowaniu dla pacjenta, decyduje zespół danych uzyskanych w trakcie wywiadu (pies rasy golden retriever), klinicznego badania pacjenta (guzowata deformacja), lokalizacji zmiany (okolica szczęki, rzadziej zuchwy) oraz badania histopatologicznego (obecność dobrze zróżnicowanych komórek przypominających fibroblasty lub fibrocyty i obfitego łącznotkankowego zrębu).

W pierwszej kolejności, po rozpoznaniu nowotworowej natury procesu, lekarz musi uświadomić właścicielowi zwierzęcia, czym jest rokowanie, po co je się określa i dlaczego do jego ustalenia niezbędne mogą być dodatkowe, niekiedy liczne, kolejne badania. W niektórych przypadkach może być to trudne, bowiem w środkach masowego

## Prognosis in the oncologic patients. Medical history, clinical data and staging of the disease

Sapieryński R., Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

Prognosis is a very important part of management in oncologic patients. It allows predicting the progress of disease and chances for its successful treatment or control. Prognosis should be established by veterinary oncologist on the basis of all performed diagnostic methods and tests. It should also include data from history and detailed clinical examination of the patient. Clinical staging of the ongoing disease is based on the TNM system (primary tumor – T, regional lymph nodes – N, distant metastases – M) and makes the prognosis more accurate and reliable.

**Keywords:** oncologic patient, cat, dog, prognosis.

przekazu, zwłaszcza w telewizji, widzi on sytuację, w której serialowy „Pan Doktor”, po zerknięciu na zdjęcie rentgenowskie lub, co bardziej przemawia do wyobraźni widza, skany z tomografii komputerowej głowy pacjenta, stwierdza krótko: „pacjent pożyje 3 tygodnie, maksymalnie miesiąc”. Każdy lekarz weterynarii, który znalazł się w podobnej sytuacji wie, że odpowiedź na pytanie co do okresu przeżycia jest bardzo trudna lub niemożliwa jedynie na podstawie podstawowych badań. Oprócz badania fizykalnego lekarz oceniający zasięg choroby nowotworowej u pacjenta powinien zastosować wszystkie możliwe (dostępne i akceptowalne przez właściciela) badania dodatkowe, takie jak badania obrazowe, badania laboratoryjne i mikroskopowe. W wielu przypadkach tylko takie podejście daje szansę na ustalenie rozpoznania jeszcze w trakcie diagnostyki przedoperacyjnej i określenie rokowania przed podjęciem terapii. Badania obrazowe umożliwią uzyskanie danych odnośnie do wielkości

ogniska pierwotnego, jego zasięgu, a także relacji z tkankami otaczającymi. W wielu przypadkach pozwolą na wykrycie obecności ognisk przerzutowych w narządach wewnętrznych, czego nie da się wykazać w toku podstawowego badania klinicznego. Badanie mikroskopowe materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej umożliwi potwierdzenie charakteru wykrytych badaniami obrazowymi zmian w narządach wewnętrznych, a badanie cytopatologiczne krwi, szpiku kostnego i płynów z jam ciała pozwolą na określenie zasięgu choroby.

Dane uzyskane z wywiadu mogą mieć istotne znaczenie prognostyczne u pacjentów z rozpoznaniem nowotworem. Można ogólnie przyjąć, że u pacjenta, u którego guz pojawił się kilka miesięcy (a nawet lat) wcześniej i od dłuższego czasu nie zmienia swojego wyglądu rokowanie będzie lepsze niż u osobnika, u którego właściciel zauważył zmianę kilka dni temu, która do momentu badania wydatnie się powiększyła. W wywiadzie lub historii choroby pacjenta należy uzyskać informacje odnośnie do ostatnio stosowanych leków. Fibroadenomatoza (rozrost gruczolakowłóknisty) jest nienowotworowym rozrostem gruczołu sutkowego u kotek w następstwie stymulacji endo- lub egzogennymi progestagenami, który może niekiedy klinicznie sugerować obecność procesu złośliwego (guzy mogą się szybko powiększać, ulegać owrzodzeniu). Niedokładnie przeprowadzony wywiad z właścicielem zwierzęcia, odnośnie do cyklu płciowego lub ostatnio podawanych leków (gestagenów) może narazić pacjenta na niepotrzebny zabieg operacyjny rozległej resekcji zmian (w takich przypadkach wystarczający może być zabieg owariorhizektomii) lub też sprawi, że ze względu na rozległość procesu rozrostowego właściciel odstąpi od leczenia, a w najgorszym przypadku zdecyduje o eutanazji pacjenta. W związku z występowaniem mięsaków poiniekcyjnych u kotów, w każdym przypadku gdy do lecznicy trafia zwierzę z deformacją w miejscu, gdzie zwyczajowo wykonuje się szczepienia należy zebrać dane co do liczby wykonanych szczepień, rodzaju szczepionek i, jeżeli to możliwe, miejsca wstrzyknięcia szczepionki (1). Mięsaki związane ze szczepieniami i te, które powstają bez związku z nimi w znacznym stopniu różnią się przebiegiem klinicznym i rokowaniem, a dodatkowo wymagają innego podejścia terapeutycznego. Niezwykle istotne co do rokowania dla pacjentów z chłoniakiem, u których bierze się pod uwagę leczenie cytostatyczne są informacje o wcześniejszym leczeniu, a w szczególności stosowaniu glikokortykosteroidów. Podawanie leków z tej grupy w większości badań

wiązane z gorszą reakcją na chemioterapię, w wyniku aktywacji genów oporności wielolekowej.

Gatunek zwierzęcia może mieć też znaczenia w przypadku określania kryteriów, które mają znaczenie rokownicze. Przykładowo, jedną z ważniejszych cech chłoniaków u psów, która wpływa na wyniki leczenia jest immunofenotyp komórek rozrostu. Wiadomo, że większość chłoniaków z limfocytów B (poza nielicznymi wyjątkami) rokuje lepiej niż rozrosty T- komórkowe. Z kolei u kotów immunofenotyp komórek chłoniaka pozostaje bez większego znaczenia, jeżeli chodzi o rokowanie, a decydujące znaczenie ma tu forma kliniczna rozrostu (lokalizacja), a także fakt współistnienia zakażenia wirusem białaczki kotów. W związku z tym, że w większości przypadków (nawet do 90%) guzów gruczołu sutkowego u kotek ma charakter zmian złośliwych, to z reguły rokowanie u tego gatunku zwierząt z guzami sutka jest gorsze niż u suk. Informacja o rasie pacjenta może być pomocna w określaniu rokowania i przebiegu choroby u pacjentów z niektórymi guzami nowotworowymi. Bokserzy są rasą psów, u których istnieje predyspozycja do występowania wielu różnych rodzajów nowotworów, w tym guza z komórek tłuszczowych. Wiadomo jednak, że ten rodzaj nowotworu w przypadku bokserów często ma charakter zmian o najniższej złośliwości (I stopień złośliwości histologicznej). Według ostatnio przeprowadzonych badań epidemiologicznych obejmujących bardzo dużą liczbę psów z chłoniakiem z terenu całej Francji, wykazano silną predyspozycję bokserów do chłoniaków T- komórkowych (w 85% przypadków u bokserów rozpoznano chłoniaki wywodzące się z komórek T) oraz owczarków niemieckich do chłoniaków B- komórkowych (około 85% przypadków u owczarków niemieckich rozpoznano chłoniaka z komórek B). Wyniki tych badań są o tyle istotne z praktycznego punktu widzenia, że przy braku możliwości określenia fenotypu guza, zanim podejmie się decyzję co do leczenia, wstępne („robocze”) rokowanie można określić na podstawie rasy psa, u którego rozpoznano chłoniaka. Jak wskazują liczne badania, a także wyniki własnych obserwacji, owczarki niemieckie, szczególnie osobniki starsze i samce, są predysponowane do rozwoju guzów w obrębie śledziony, a zwłaszcza naczynek krwionośnych mięsakowych (według badań własnych spośród psów, u których rozpoznano naczynek krwionośny śledziony w 45% przypadków były to owczarki niemieckie; 2). Istnieją rozbieżne dotyczące wpływu płci pacjenta na przebieg choroby nowotworowej. W pewnych typach rozrostów pęcherza może być uznawana za czynnik rokowniczy co do wyników leczenia.

Przykładowo, zależność taką obserwowano u psów z rakiem pęcherza moczowego, bowiem w jednym z badań, obejmujących 25 psów z tym nowotworem poddanych leczeniu, sterylizowane samice żyły zdecydowanie dłużej (358 dni) niż kastrowane samce (145 dni; 3). Wyniki leczenia chemioterapeutycznego chłoniaków były zdecydowanie lepsze (dłuższy okres wolny od choroby i dłuższy czas przeżycia) u kastrowanych samic, w porównaniu do kastrowanych samców.

Guzy złośliwe z komórek barwnikowych występują częściej u psów starszych oraz u osobników takich ras, jak szkocki terrier i czarny pudel miniaturowy. Dodatkowo u samców sznaucerów miniaturowych częściej niż u samic tej rasy rozpoznaje się rozrosty złośliwe skóry owłosionej, zwłaszcza jeżeli są zlokalizowane na kończynach przednich. Wyniki leczenia chirurgicznego (okres wolny od choroby, całkowity okres przeżycia) guzów gruczołu sutkowego u suk są gorsze u starszych samic (4). Niektórzy autorzy podają, że młody wiek psów z chłoniakiem jest czynnikiem rokowniczo niekorzystnym, w innych badaniach osobniki młodsze uzyskiwały lepsze wyniki leczenia w porównaniu do pacjentów starszych.

Badanie kliniczne oraz badania dodatkowe przeprowadzone u pacjentów z nowotworem służą nie tylko ocenie ogólnego stanu pacjenta, ale także w istotny sposób mogą pomóc w rokowaniu. Sama obecność objawów klinicznych powiązanych z obecnością chłoniaka u psów jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo, związanym z gorszą odpowiedzią na chemioterapię i krótszymi okresami przeżycia (5, 6). Szybkie tempo wzrostu guza gruczołu sutkowego, zwiążanie z tkankami otaczającymi, a także obecność owrzodzenia powierzchni guza przemawiają za bardziej złośliwym charakterem, a co za tym idzie gorszym rokowaniem (4, 7). Oprócz rutynowych metod badania fizykalnego, takich jak oglądanie i omacywanie ogniska pierwotnego w niektórych przypadkach istotną rolę odgrywa obiektywny pomiar wielkości guza (największa średnica, szacunkowa objętość) za pomocą przyrządów pomiarowych. U kotek ze złośliwym guzem gruczołu sutkowego którego objętość nie przekracza 8 cm<sup>3</sup>, okresy wolne od choroby są dłuższe niż u osobników, u których objętość zmiany przekracza 8 cm<sup>3</sup>. Według innych badań kotki z guzami o średnicy większej niż 3 cm, żyją zdecydowanie krócej po zabiegu chirurgicznym niż pacjentki, u których guzy są mniejsze (8). Średnica guza jest też czynnikiem rokowniczym w przypadku nowotworów gruczołu sutkowego u suk, czerniaków jamy ustnej u psów (mediana okresu przeżycia dla psów ze zmianami, których średnica

nie przekracza 2 cm wynosi 511 dni, a dla zmian większych niż 2 cm jedynie 164 dni). Zmiany barwnikowe (rozrosty melanocytów/melanoblastów) wywodzące się ze skóry owłosionej są na ogół niezłśliwe – melanocytomy), z kolei guzy w miejscu połączenia skóry i błon śluzowych (z wyjątkiem powiek), łożyska pazura oraz w jamie ustnej są zazwyczaj czerniakami (guzami złośliwymi). Badania przeprowadzone u psów z naczyniakami krwionośnymi mięsakowymi wykazały, że rokowanie jest gorsze, a okresy przeżycia krótsze (mediana okresu przeżycia – 272 dni) u pacjentów, u których nowotwór zlokalizowany był międzymięśniowo, w porównaniu do zwierząt, u których guz rozwijał się w tkance podskórnej (mediana okresu przeżycia 1189 dni; 9)

Zastosowanie odpowiednio pełnego warsztatu diagnostycznego u pacjentów onkologicznych umożliwi określenie **stopnia zaawansowania klinicznego obrazu** nowotworzenia. Stopień zaawansowania klinicznego nowotworzenia mówi o tym, jak rozległy jest proces nowotworowy w obrębie tkanek, narządów i organizmu. Uwzględnia on opis pierwotnego ogniska, regionalnych węzłów chłonnych i obecności przerzutów do miejsc odległych. Dodatkowo jednolita, międzynarodowa i powszechnie przyjęta klasyfikacja kliniczna nowotworów wdrożona do praktyki lekarsko-weterynaryjnej umożliwi ocenę przypuszczalnego przebiegu choroby i odpowiedni dobór metod leczenia. Ponadto taki system daje szansę porównywania wyników leczenia pomiędzy różnymi ośrodkami (porównywanie wyników badań), umożliwia prowadzenie badań klinicznych w wielu ośrodkach, a także organizację rejestrów nowotworów (10). Określenie stadium zaawansowania jest między innymi ważnym czynnikiem rokowniczym u psów z chłoniakiem, który pozwala prognozować wyniki leczenia cytostaticznego (5, 6). Obecność przerzutów odległych u kotów z mięsakami rozwijającymi się w miejscach szczepień wiąże się z krótszym okresem przeżycia pacjentów, w porównaniu do osobników, u których nie doszło do rozwoju ognisk wtórnych (1).

Ocenę tych wszystkich parametrów umożliwia między innymi system TNM (*Tumor* – ognisko pierwotne; *Nodus* – węzły chłonne; *Metastasis* – przerzuty odległe), który został opracowany w onkologii medycznej i za pomocą kombinacji liter i cyfr umożliwia uzyskanie łatwo zrozumiałej informacji pozwalającej na określenie rozległości procesu nowotworowego, bez konieczności jej szczegółowego opisu (10). Przykładowo, w przypadku guzów części zewnątrzwydzielniczej trzustki u ludzi w pierwszej kolejności opisuje się lokalizację guza (głowa trzustki – C25.0; trzon

trzustki – C25.1; ogon trzustki – C25.2), jego zasięg (T0 – nie stwierdza się obecności guza pierwotnego; T1 – guz ograniczony do trzustki; T2 – guz nacieka przez ciągłość następujące tkanki: dwunastnicę, przewód żółciowy wspólny, tkanki okołotrzustkowe; T3 – guz nacieka przez ciągłość następujące tkanki: żołądek, śledzionę, jelito grube, sąsiadujące pnie naczyniowe), średnica guza pierwotnego (T1a – guz o średnicy do 2 cm w największym wymiarze; T1b – guz o średnicy przekraczające 2 cm w największym wymiarze). Następnie ocenia się węzły chłonne pod kątem występowania przerzutów lub nie (N0 – nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych; N1 – stwierdza się przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych) oraz obecność przerzutów odległych (M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych; M1 – stwierdza się przerzuty odległe). Tak więc na podstawie tego schematu można w bardzo prosty sposób opisać: guz ogona trzustki, który nacieka śledzionę i żołądek, z obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i do płuc za pomocą symbolu: C25.2T3N1M1.

Zastosowanie klasyfikacji TNM przyjętej w onkologii medycznej w określeniu rokowania u zwierząt domowych jest, jak dotąd, mocno ograniczone, jednak przydatność tego systemu wykazano w przypadku nowotworów pęcherza moczowego u psów. Prowadzone są jednak badania nad opracowaniem systemu klasyfikacji anatomicznej w oparciu o system stworzony przez Światową Organizację Zdrowia (10), którego celem jest wypracowanie odpowiedniego podejścia do planowanego leczenia oraz udzielanie pewnych wskazówek odnośnie do rokowania u zwierząt. Chociaż w przypadku każdego rodzaju nowotworu istnieją specyficzne kryteria klasyfikacji, to istnieją ogólne zasady tego systemu. Ognisko pierwotne (T) jest dodatkowo opisywane cyframi od T0 (brak dowodów na obecność guza pierwotnego) do T4 (zmiany, których średnica przekracza 3 cm, wykazują cechy naciekania okolicznych tkanek oraz owrzodzenia). Regionalne węzły chłonne (N) są opisywane cyframi od N0 (brak cech zajęcia węzłów chłonnych) do N3 (cechy rozrostu obejmują nie tylko węzły najbliższe ogniska pierwotnego), a obecność przerzutów odległych określa się symbolami od M0 (brak cech obecności przerzutów odległych), poprzez M1 (przerzuty obecne tylko w jednym narządzie odległym) do M2 (przerzuty obecne w więcej niż jednym narządzie odległym; 10)

W ocenie stopnia zaawansowania klinicznego istotne znaczenie ma właściwe podejście diagnostyczne u pacjenta z nowotworem. Ocena rozległości procesu jedynie za pomocą badania klinicznego i podstawowych badań dodatkowych

będzie się różniła (niekiedy znacznie) od przypadków, kiedy w toku badania pacjenta wdrożono wszystkie możliwe badania dodatkowe. Jak wykazały niedawno przeprowadzone badania obejmujące grupę psów z chłoniakiem, w wielu przypadkach na stopień zaawansowania procesu nowotworowego większy wpływ może mieć nie rzeczywisty zasięg choroby, ale liczba testów diagnostycznych użytych do oceny (11). Zastosowanie nowych i bardziej precyzyjnych narzędzi diagnostycznych w wielu przypadkach pozwala na wykrycie zmian w narządach, które wcześniej uznano by za prawidłowe, wolne od choroby. Przykładowo, jeżeli postępowanie diagnostyczne u psów z chłoniakiem nie obejmuje badania cytologicznego szpiku kostnego, to bardzo prawdopodobne jest, że u wielu takich pacjentów nie wykryje się zajęcia szpiku kostnego przez rozrost chłoniaka i pacjenci ci zostaną zakwalifikowani do niższego stadium zaawansowania klinicznego.

## Piśmiennictwo

- Romanelli G., Marconato L., Olivero D., Massari F., Zini E.: Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001-2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **232**, 1193-1199.
- Sapierzyński R., Malicka E., Bielecki W., Krawiec M., Osińska B., Sendek H., Sobczak-Filipiak M.: Powiększenie śledziony u psów: przegląd 97 przypadków. *Medycyna Wet.* 2007, **63**, 68-71.
- Rocha T.A., Maudlin G.N., Patnaik A.K., Bergman P.J.: Prognostic factors in dogs with urinary bladder carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2000, **14**, 486-490.
- Perez Alenza M.D., Pena L., del Castillo N., Nieto A.I.: Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *J. Small Anim. Pract.* 2000, **41**, 287-291.
- Teske E., van Heerde P., Rutteman G.R., Kurzman I.D., Moore P.F., MacEwen E.G.: Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, **205**, 1722-1728.
- Jagielski D., Lechowski R., Hoffman-Jagielska M., Winiarczyk S.: A retrospective study of the incidence and prognostic factors of multicentric lymphoma in dogs (1998-2000). *J. Vet. Med. A.* 2002, **49**, 419-424.
- Szczubiak M., Dąbrowski R., Śmiech A., Łopuszyński W., Wawron W., Kusy R., Iwanicki R.: Przydatność wybranych czynników klinicznych w prognozowaniu przebiegu nowotworów gruczołu sutkowego u suk. *Medycyna Wet.* 2004, **60**, 160-164.
- Ito T., Kadosawa T., Mochizuki M., Matsunaga S., Nishimura R., Sasaki N.: Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J. Vet. Med. Sci.* 1996, **58**, 723-726.
- Bulakowski E.J., Philibert J.C., Siegel S., Clifford C.A., Risbon R., Ziwin K., Cronin K.L.: Evaluation of outcome associated with subcutaneous and intramuscular hemangiosarcoma treated with adjuvant doxorubicin in dogs: 21 cases (2001-2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **233**, 122-128.
- Owen L.N.: *TNM Classification of Tumors in Domestic Animals*. World Health Organization, Geneva 1980.
- Flory A.B., Rassnick K.M., Stokol T., Scrivani P.V., Erb H.N.: Stage migration in dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 1041-1047.

Dr Rafał Sapierzyński, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 43-976 Warszawa, e-mail: sapieh@onet.poczta.pl