

LECZENIE SKOJARZONE W ONKOLOGII

Dr hab. med. Sylwia Grodecka-Gazdecka
Katedra Onkologii AM w Poznaniu

2007

ONKOLOGIA

to kompleksowa wiedza
o chorobach nowotworowych;

wielodyscyplinarna dziedzina
wymagająca działań zespołowych
w diagnostyce,
terapii
i nauczaniu

Powstanie nowotworu
jest wypadkową
predyspozycji genetycznych
oraz
stopnia narażenia na
karcynogeny
egzogenne i endogenne

Objawy sugerujące podejrzenie nowotworu

Zgrubienie lub guzek (np. w obrębie piersi)

Nie gojące się owrzodzenie

Wyraźna zmiana brodawki skórnej lub znamienia

Nieprawidłowe krwawienia lub wydzielina

Niestrawność lub trudności w połykaniu

Zmiana w sposobie oddawania moczu lub stolca

Męczący kaszel lub chrypka

RODZAJE LECZENIA

RADYKALNE

**CHIRURGIA
NAPROMIENIANIE
CHEMIOTERAPIA
HORMONOTERAPIA
IMMUNOTERAPIA
TERAPIA GENOWA**

PALIATYWNE

**MIEJSCOWE
CHIRURGIA
NAPROMIENIANIE**

**SYSTEMOWE
CHEMIOTERAPIA
HORMONOTERAPIA**

IMMUNOTERAPIA

**SAMODZIELNE albo ELEMENT
LECZENIA SKOJARZONEGO**

UDZIAŁ RÓŻNYCH METOD

Przy założeniu, że w UE można wyleczyć 45- 50% nowotworów - udział poszczególnych metod wynosi:

CHIRURGII - 22 - 24%

RADIOTERAPII - 18 - 20%

LECZENIA SYSTEMOWEGO - 5 - 7%

Przesłanki leczenia skojarzonego

1. „Współdziałanie przestrzenne” – leczenie miejscowe (usunięcie guza) i leczenie systemowe (eliminacja odległych mikroognisk)
2. „Niezależne zabijanie” – zastosowanie dwóch metod o odmiennym mechanizmie działania
3. Promieniuczulenie – zwiększenie skuteczności radioterapii przez promieniuczulające działanie cytostatyków

Strategia leczenia

skojarzonego

- 1. Leczenie sekwencyjne**
wstępne = indukcyjne, neoadjuwantowe
uzupełniające - adjuwantowe
- 2. Leczenie równoczesne**
- 3. Leczenie naprzemienne**
dotyczy tylko radio- i chemioterapii

Korzyści kliniczne

1. Umożliwienie wykonania operacji
2. Zwiększenie skuteczności leczenia miejscowego
3. Zmniejszenie ryzyka przerzutów
4. Wydłużenie czasu przeżycia
5. Rezygnacja z okaleczających operacji na rzecz innych metod leczenia

LECZENIE CHIRURGICZNE

„Leczenie chirurgiczne nowotworów jest członem zespołowego postępowania leczniczego, skoordynowanym i związanym z najszerzej pojętą radio-, chemo- i hormonoterapią.

Wymaga to od chirurga znajomości zasad tych metod oraz stałej współpracy w planowaniu i wykonywaniu leczenia w zespole z patologiem, radio- i chemioterapeutą”

Tadeusz Koszarowski

RODZAJE ZABIEGÓW CHIRURGICZNYCH W ONKOLOGII

OPERACJE ROZPOZNAWCZE /DIAGNOSTYCZNE/

POBIERANIE TKANEK DO BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO

OPERACJE RADYKALNE

*USUNIĘCIE DOSZCZĘTNE NOWOTWORU W FAZIE LOKALNEJ
LUB LOKOREGIONALNEJ – POJĘCIE OPERACJI BLOKOWEJ*

OPERACJE OSZCZĘDZAJĄCE *np. w raku piersi, mięsakach kości*

OPERACJE WYTWÓRCZE

ZNOSZĄCE SKUTKI OKALECZAJĄCE LECZENIA DOSZCZĘTNEGO

OPERACJE PALIATYWNE

*ŁAGODZĄCE PRZEBIEG CHOROBY, W TYM NEUROCHIRURGICZNE
METODY ZWALCZANIA BÓLU*

RODZAJE ZABIEGÓW CHIRURGICZNYCH c.d.

INNE:

• *CHIRURGIA PROFILAKTYCZNA - adnektomia albo mastektomia u nosicielek mutacji genu BRCA 1, tyreoidektomia przy mutacji genu RET*

* *CHIRURGIA REDUKCYJNA*

* *CHIRURGICZNE LECZENIE NAWROTÓW*

* *OPERACJA SPRAWDZAJĄCA "SECOND - LOOK,, np. rak jajnika*

* *KRIOCHIRURGIA - zmiany na skórze*

* *ELEKTROKOAGULACJA*

* *ZABIEGI ENDOSKOPOWE*

* *ZABIEGI LASEROWE - paliatywne w raku przetyku*

ZASADY CHIRURGICZNEGO LECZENIA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

1. Pierwotna operacja doszczętna daje więcej szans wyleczenia, aniżeli reoperacja po zabiegu niedoszczętnym
2. Wybór techniki operacyjnej wymaga precyzyjnego rozpoznania przed operacją, ustalenia planu zabiegu i odpowiedniej taktyki operacyjnej
3. Zabieg skuteczny musi być dostatecznie radykalny, stosowanie zabiegów oszczędzających wymaga dużej rozwagi i umiejętności

ZASADY CHIRURGICZNEGO LECZENIA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

4. W przypadkach wątpliwych należy przeprowadzić śródoperacyjne badanie histologiczne, ograniczając liczbę błędów diagnostycznych do minimum
5. W wielu przypadkach wskazane jest usuwanie guza wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi / w miarę możliwości w jednym bloku/ w związku z ryzykiem szerzenia się przerzutów drogami chłonnymi
6. Celowa jest przedoperacyjna ocena układu chłonnego /badanie kliniczne, BAC, biopsja chirurgiczna, limfografia, scyntygrafia, USG i KT/

TECHNIKA OPERACJI ONKOLOGICZNYCH

Prawidłowym postępowaniem
w zapobieganiu przerzutom
jest operowanie
we wczesnym okresie choroby,
z zachowaniem środków ostrożności,
ograniczających możliwość
rozsiewu nowotworu

TECHNIKA OPERACJI ONKOLOGICZNYCH

- Delikatne obchodzenie się z guzem nowotworowym, unikanie uszkodzenia lub nacinania nowotworu
- Operowanie z dala od nowotworu, szerokie usunięcie okolicznych tkanek zdrowych wraz z guzem i tzw. barierami biologicznymi /okostna, blaszki kości, powięzi, rozciągna/
- Wycinanie nowotworu w ciągłości z najbliższym dorzeczem chłonnym - zasada operacji blokowych

TECHNIKA OPERACJI ONKOLOGICZNYCH

- Usuwanie całego narządu, w którym rozrasta się nowotwór /pierś, tarczyca - zmiany wieloogniskowe/
- Podwiązywanie naczyń odprowadzających i doprowadzających krew do okolicy guza na początku operacji w celu zapobieżenia przenoszenia się komórek nowotworowych z prądem krwi w czasie operacji
- Zapewnienie tzw. aseptyki tkankowej poprzez zabezpieczenie brzegów rany, zmianę rękawiczek i narzędzi, płukanie rany, itp.

PRZYCZYNY EWENTUALNYCH NIEPOWODZEŃ LECZENIA CHIRURGICZNEGO

- lokalizacja nowotworu i sąsiedztwo ważnych dla życia struktur ograniczające doszczętność operacji
- wznowa w miejscu operowanym spowodowana wszczepieniem nowotworu lub niewystarczającym marginesem tkanek zdrowych /przejście przez naciek/
- wielogniskowe powstawanie nowotworu
- nie wyleczenie ogniska pierwotnego - rak szczęki, glejaki śródczaszkowe, rak tylnej części języka
- współistnienie z nowotworem ciężkich zaburzeń wewnątrzustrojowych

DEKALOG CHIRURGA ONKOLOGA

3. Ustal dokładnie rozpoznanie: lokalizację, budowę histologiczną i zasięg nowotworu w ustroju
2. Nie zaniedbaj żadnego istotnego badania, aby rozpoznanie było najpełniejsze i dotyczyło zarówno choroby jak i stanu ustroju pacjenta
3. Wybierz najlepszy sposób leczenia chorego, lecz pacjenta a nie chorobę, indywidualizuj leczenie

DEKALOG CHIRURGA ONKOLOGA

4. Naradz się z innymi specjalistami /radio-terapeutą, chemioterapeutą, patologiem i innymi/ nad planowaniem w czasie i kojarzeniem metod terapeutycznych

5. Zaplanuj operację optymalną **największa doszczętność, najmniejsze kalectwo**

6. Operuj tak, aby wyeliminować z ustroju cały nowotwór lub tyle, ile jest to możliwe

DEKALOG CHIRURGA ONKOLOGA

7. Operuj nie przyczyniając się do rozsiewu i powstania przerzutów

8. Zapewnij choremu powrót do życia w społeczeństwie /operacje odtwórcze, rehabilitacja fizyczna i psychiczna/

9. Zapewnij pacjentowi okresowe badania kontrolne

10. Odnoś się krytycznie do wyników leczenia, badaj stare poglądy w świetle postępu wiedzy

**W chirurgii nowotworów należy się
specjalizować -
specjalizacja nie oznacza jedynie,
że chory na raka będzie lepiej
zoperowany,
ale również to, że wielu pacjentów
uznanych przez przeciętnego chirurga
za "przypadek nieoperacyjny"
będzie uratowanych**

(Simpkins)

**Każda operacja,
pomimo ustalonych zasad technicznych
jest zabiegiem twórczym,
o którego wyniku
decyduje człowiek i jego walory:
wiedza, umiejętności i opanowanie**

W. Rudowski

RADIOTERAPIA

Mechanizm działania:

- Bezpośredni - uszkodzenie struktur wrażliwych przez wolny elektron
- Efekt pośredni - 75% uszkodzeń - skutek radiolizy wody i działania wolnego rodnika

SKUTEK = zmiany chemiczne i biochemiczne prowadzące do śmierci komórki

Rodzaje radioterapii w zależności od:

- **Rodzaju promieniowania jonizującego**
 1. elektromagnetyczne - fotonowe (gamma i rtg)
 2. Cząsteczkowe - korpuskularne (elektrony, protony, neutrony, mezony pi)
- **Energii promieniowania**
 1. konwencjonalne - aparaty rentgenowskie
 2. megawoltowe - przyspieszacz liniowy, ew. bomba kobaltowa
- **Lokalizacji źródła**
(teleterapia i brachyterapia)

Wynik leczenia zależą od:

- **PROMIENIOWRAŻLIWOŚCI** -
wrażliwość na promieniowanie komórek
zdrowych i nowotworowych
- **PROMIENIOWYLECZLNOŚCI**
która jest pochodną:
promieniowrażliwości nowotworu,
wielkości guza,
wrażliwości otaczających struktur,
współistnienia zakażeń,
równoczesnej chemioterapii

PROMIENIOWRAŻLIWOŚĆ

- Duża - białaczki, chłoniaki, nasieniak, neuroblastoma
- Średnia - rak płaskonabłonkowe: skóry, szyjki macicy, gardła, krtani, języka
- Niska - raki gruczołowe (tarczycy, prostaty), czerniak, mięsaki, glejak wielopostaciowy,

EFEKTY NIEPOŻĄDANE

- **Wczesne** - do 6 miesięcy od zakończenia leczenia
- **Późne** - powyżej 6 miesięcy

- **Miejscowe - wczesne** - rumień skóry, zapalenie błon śluzowych
- **Miejscowe późne** - zwłóknienie, martwica

- **Ogólne**: mielosupresja, wymioty, gorączka nowotwór wtórny, wyindukowany leczeniem

LECZENIE SYSTEMOWE

CHEMIOTERAPIA

HORMONOTERAPIA

TERAPIA BIOLOGICZNA:

Immunoterapia - cytokiny, przeciwciała monoklonalne

Leki pobudzające różnicowanie komórek

Inhibitory angiogenezy

Inhibitory czynników wzrostu

Terapia genowa

LECZENIE SYSTEMOWE

RADYKALNE

UZUPEŁNIAJĄCE

INDUKCYJNE

REGIONALNE

PALIATYWNE

GRUPY CYTOSTATYKÓW

- **Leki alkilujące:**

klasyczne (cyklofosfamid)

analogi platyny

- **Antymetabolity:**

analogi kwasu foliowego – metotreksat

analogi pirymidyn – fluorouracyl

analogi puryn – cytarabina

- **Inhibitory topoizomerazy:**

antybiotyki przeciw nowotworowe (antracykliny)

epipodofilitoksyny (etopozyd)

pochodne kamptotecyny (irinotekan)

- **Zaburzające funkcję mikrotubuli**

alkaloidy vinca rosea

taksoidy

GRUPY LEKÓW HORMONALNYCH

- **ANTYESTROGENY**
(selektywne modulatory receptora estrogenowego SERM)
- **INHIBITORY AROMATAZY**
niesteroidowe - letrozol, anastrozol
steroidowe - egzemestan
- **ANALOGI GONADOLIBERYNY**
goserelina, buserelina
- **ANTYANDROGENY**
flutamid
- **PROGESTAGENY**
- **GLUKOKORTYKOSTEROIDY**
- **ESTROGENY**
- **TYROKSYNA**

MIERNIK SKUTECZNOŚCI LECZENIA

CZAS PRZEŻYCIA - OS (overall survival)

CZAS DO NAWROTU - DFS (disease-free survival)

MIERNIK ODPOWIEDZI NA LECZENIE

2. CR (complete remission) - całkowita remisja
3. PR (partial remission) - częściowa remisja
4. SD (stable disease) - stabilizacja choroby
5. PD (progressive disease) - progresja

CR + PR = (overall response) - „obiektywna odpowiedź”

OBJAWY NIEPOŻĄDANE CHEMIOTERAPII

2. Uszkodzenie szpiku kostnego - w różnym nasileniu
3. Nudności i wymioty - w różnym nasileniu
4. Uszkodzenie nerek i dróg moczowych - platyna
5. Uszkodzenie serca - antracykliny
6. Uszkodzenie układu nerwowego - alkaloidy vinca rosea
7. Uszkodzenie przewodu pokarmowego - większość
8. Uszkodzenie płuc - bleomycyna
9. Powikłania naczyniowe - zatorowo-zakrzepowe
10. Uszkodzenie skóry - wypadanie włosów
11. Wpływ kancero- i teratogeny

OBJAWY NIEPOŻĄDANE HORMONOTERAPII

3. TAMOKSYFEN - objawy wypadowe, wzrost ryzyka raka trzonu macicy, powikłania zakrzepowo-zatorowe
2. ANTYANDROGENY - impotencja, ginekomastia
3. ANALOGI LH-RH - objawy wypadowe, impotencja (M)
4. PROGESTAGENY - powikłania zatorowo-zakrzepowe
5. GLUKORTYKOSTEROIDY - zespół Cushinga, otyłość, choroba wrzodowa, nadciśnienie, miopatia, hypokaliemia
6. ESTROGENY - feminizacja u M, zaburzenia miesiączkowania u K, retencja płynów, powikłania zakrzepowo-zatorowe

KONKLUZJA

Leczenie nowotworów złośliwych
wymaga współpracy
radiologa
patologa
chirurga onkologa
chemioterapeuty
i radioterapeuty
oraz wszechstronnej rehabilitacji