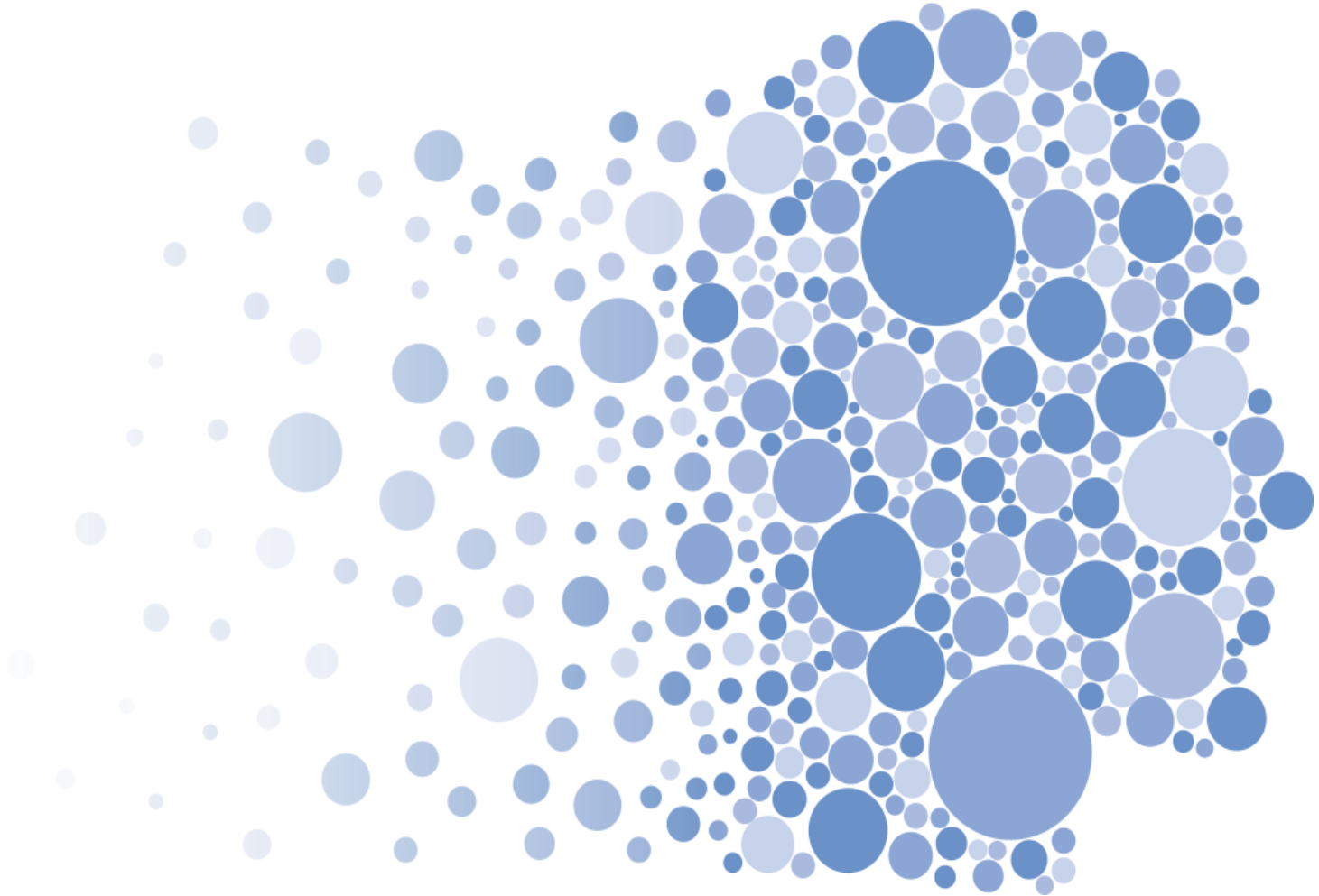


Nowotwory regionu głowy i szyi

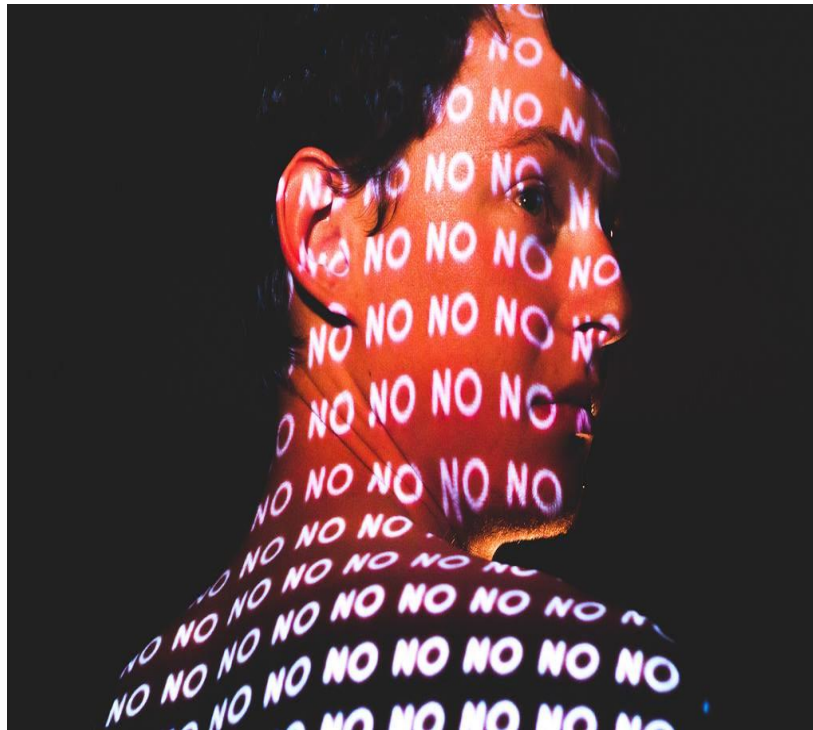
Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego



Dr n. med. Anna Michałowska-Kaczmarczyk

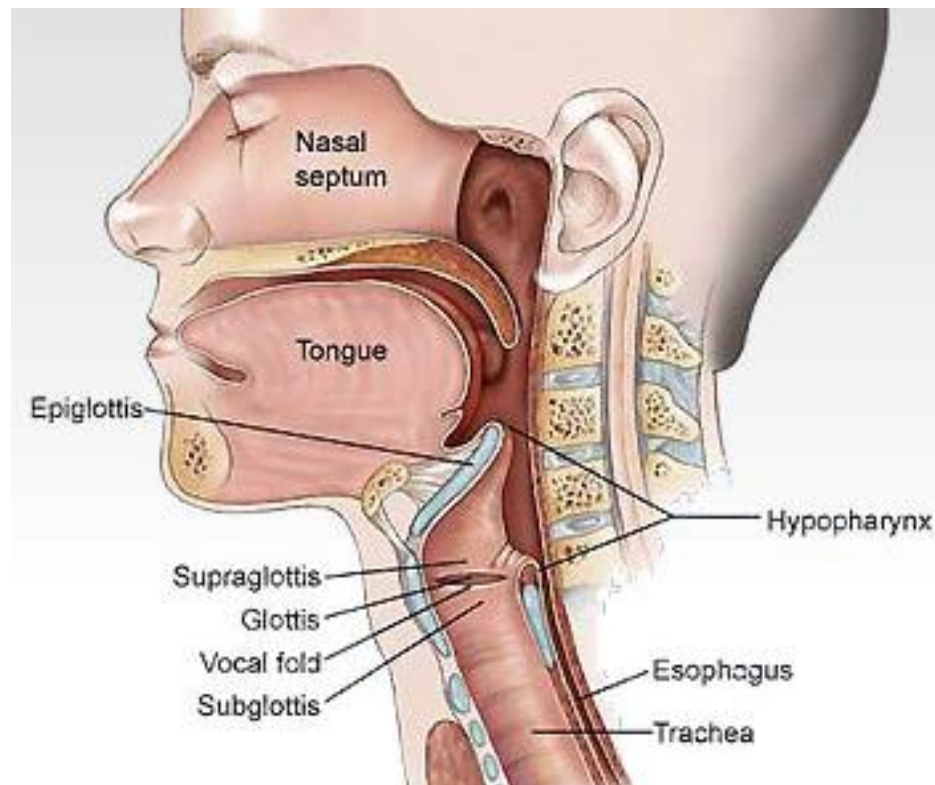


Zniekształcenia i ubytki czynnościowe spowodowane chorobą nowotworową oraz jej leczeniem mają bardzo negatywne skutki psychologiczne i społeczne.



Nowotwory głowy i szyi (NGS) rozwijają się w górnej części przewodu pokarmowego i oddechowego (wargi, jama ustna, gardło, krtań, jama nosowa, zatoki oboczne nosa, ucho, gruczoły ślinowe).

NGS różnią się przebiegiem klinicznym, jednak w większości danych literaturowych ujmowane są jako jedna grupa z uwagi na pewne cechy wspólne.



Epidemiologia NGS

Regiony o najwyższej zachorowalności

Mężczyźni > 30/100 tys. : Francja, Hong Kong, Indie, Europa Centralna i Wschodnia, Hiszpania, Włochy, Brazylia, USA (afroamerykanie)

Kobiety - > 10/100 tys. : Indie, Hong Kong, Filipiny



Epidemiologia NGS

Nowotwory nabłonkowe (raki) regionu głowy i szyi stanowią około 4,8% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7,2% wśród mężczyzn i ponad 2% wśród kobiet).

rocznie około 6600 nowych zachorowań (5100 M, 1500 K)
4200 zgonów (3500 M, 700 K)

spadek zachorowalności na raka krtani (o 22%)
wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła (o 21%)

NGS najczęstsze u osób po 50. roku życia
rak nosowej części gardła między 22. a 35. r. ż oraz powyżej 60. r. ż.

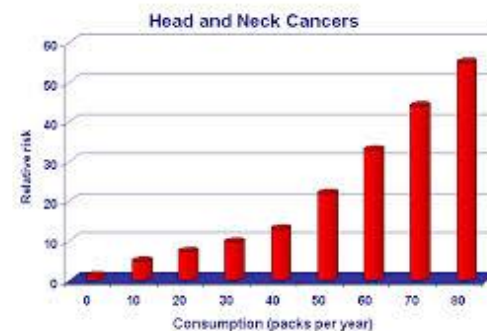
Zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet.



Etiopatogeneza NGS



rak krtani
rak krtaniowej i ustnej części gardła
rak jamy ustnej



Etiopatogeneza NGS



rak jamy ustnej

rak ustnej i krtaniowej części gardła

Etiopatogeneza NGS



rak jamy ustnej

źle dobrana proteza

Etiopatogeneza NGS

Szczególnie ryzykowna jest jednoczesna ekspozycja na dym tytoniowy i alkohol (efekt kancerogeny synergistyczny)





Normal mucosa → Hyperplasia → Dysplasia → CIS → Carcinoma

Chromosomal changes	9p21 LOH	3p, 17p13 LOH	11q13 amp. 13q21, 14q24 LOH	6p, 8p23 4q26-q28 LOH
Candidate gene	p16,p15, p18,p19 inactivation	FHIT loss P53 mutation	Cyclin D1 amplification	? Novel tumor suppressor

Etiopatogeneza NGS

W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać **wirusy**

- zakażenie **wirusem Epsteina-Barr** występuje u 70–90% chorych na **raka nosowej części gardła**
- **wirus brodawczaka ludzkiego** (HPV, human papilloma virus), szczególnie **typu 16**, stanowi czynnik przyczynowy niektórych nowotworów (przede wszystkim raka ustnej części gardła, rzadziej raka jamy ustnej i krtani).

Etjopatogeneza NGS

Raki zależne od zakażenia HPV

- młodsze grupy wiekowe
- zwykle niższy stopień zróżnicowania
- częstsze przerzuty regionalne
- lepsze rokowanie
- większa wrażliwość na napromienianie i chemioterapię.

Etiopatogeneza NGS

Raki gruczołowe – etiopatogeneza nieznana

Pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi mają zwiększone ryzyko wystąpienia drugiego niezależnego nowotworu.

Ryzyko: **2%/rocznie ; 36% w ciągu 20 lat**

jest spowodowane ekspozycją na wspólne czynniki kancerogenne

Inne nowotwory pierwotne rozwijają się głównie w drogach oddechowych (płuco, krtan) lub górnym odcinku przewodu pokarmowego (jama ustna, gardło, przełyk)

Diagnostyka NGS

- wywiad
- badanie fizykalne
- wzziernikowanie pośrednie i bezpośrednie –
direktoskopia, fiberoskopia
- pobranie materiału do badania hist.pat.
- raki nosowej cz. gardła – rtg klatki piersiowej, usg j.
brzuszej, scyntygrafia kości, trepanobiopsja szpiku
kostnego-gdy zaburzenia hematologiczne

Objawy NGS



Rak ustnej cz. gardła, górne piętro krtani, krtaniowa część gardła -
dyskomfort, trudności przy przełykaniu, ból, pieczenie, uczucie ciała
obcego w gardle

Rak głośni (środkowa cz. gardła) – przewlekła chrypka

objawy późne – samoistne bóle, dysfagia, szczękoscisk, fetor ex ore,
chrypka, powiększone węzły chłonne

Rak nosowej cz. gardła – początkowo bardzo skąpe
objawy późne - powiększone węzły chłonne , niedrożność przewodów
nosowych, uporczywe krwawienia, bóle głowy, ubytki w zakresie funkcji
nn.czaszkowych

Rak zatok obocznych nosa – początkowo objawy jak przy przewlekłych
stanach zapalnych
objawy późne – niedrożność przewodu nosowego, krwawienia,
dolegliwości bólowe, deformacja twarzoczaszki, wytrzeszcz

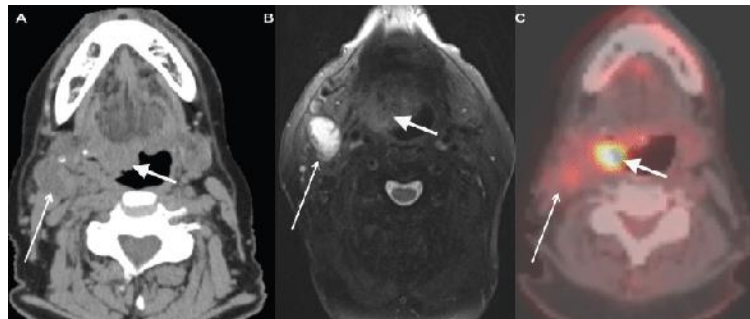
Nowotwory dużych gruczołów ślinowych – powiększenie narządu
objawy późne – dolegliwości bólowe, porażenie n.twarzowego



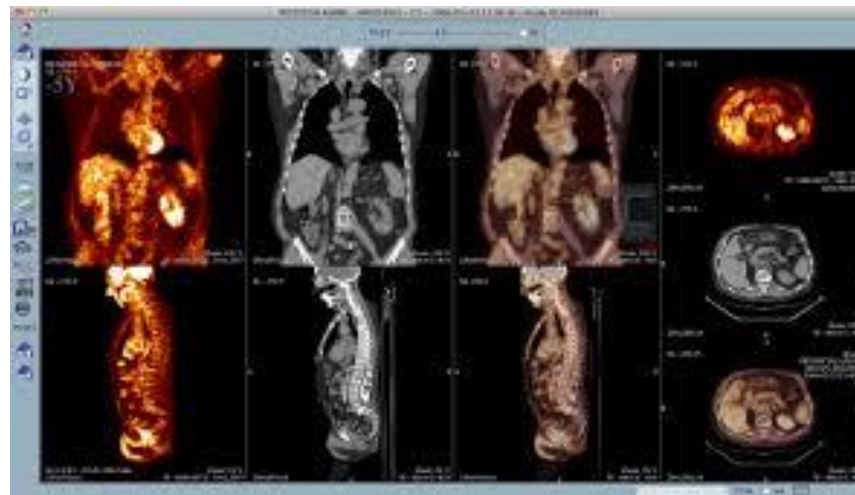
Diagnostyka NGS

badania obrazowe:

- rentgenogramy przeglądowe czaszki, zatok i podstawy czaszki
- usg szyi
- pantogram
- rentgenogramy z kontrastem przełyku
- CT, NMR, PET-CT, PET-MRI ocena zaawansowania, planowanie radioterapii



Diagnostyka NGS



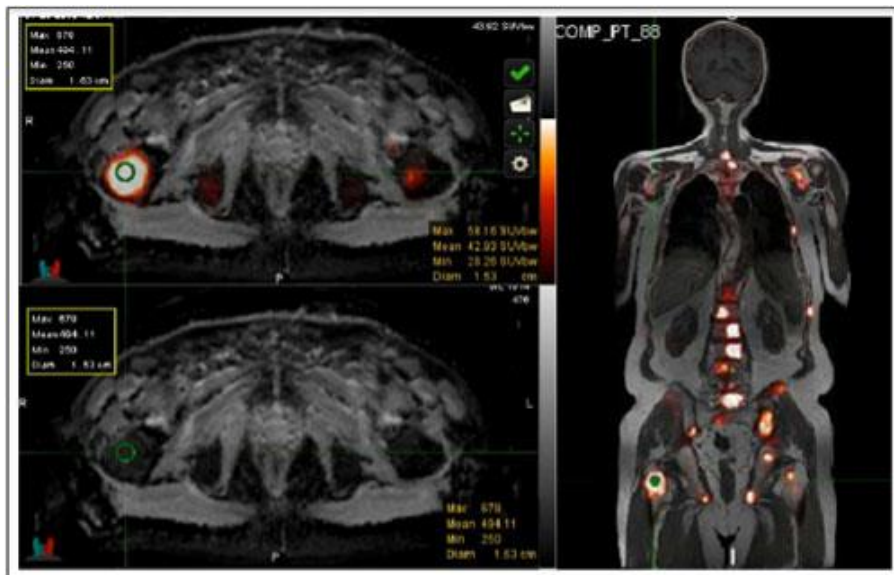
KRYTERIA KWALIFIKACJI NFZ

Choroby nowotworowe:

11. nowotwory nabłonkowe głowy i szyi, w celu wczesnego rozpoznania nawrotu i w ocenie miejscowo-regionalnego zaawansowania, jeżeli wyniki innych badań są niejednoznaczne;

15. planowanie radykalnej radioterapii o modulowanej intensywności wiązki, w celu oceny rozkładu żywotnych komórek nowotworowych, hipoksji lub proliferacji guza, jeżeli inne badania nie pozwalają na dokonanie takiej oceny;

Diagnostyka obrazowa



PET MRI



PET w planowaniu/modyfikowaniu RT

- planowanie
- określenie terenu dla eskalacji dawki
- wykrywanie oporności
- możliwość modyfikacji RT

Nowe znaczniki w badaniu PET

- ocena hipoksji
- oceny proliferacji

Patomorfologia NGS

Nowotwory pochodzenia nabłonkowego (raki) – 95%

- Raki wywodzące się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego
- Raki gruczołowe
- Raki typu nosogardłowego

Inne nowotwory

- Rak drobnokomórkowe typu neuroendokrynnego
- Nienabłonkowe
 - Nerwiak węchowy
 - Przyzwojaki
 - Szkliviaki
 - Mięsaki tkanek miękkich
 - Mięsaki kości
 - Chłoniaki



Patomorfologia NGS

Raki płaskonabłonkowe

(r. krtani, r. ustnej cz. gardła, r. j.ustnej, r. wragi dolnej, r. krtaniowej cz. gardła, r. zatok obocznych nosa, r. jamy nosowej)

G1 – cechy rogowacenia (gł. r. głośni, r. krtaniowej cz. gardła, r. wargi dolnej); głównie progresja miejscowa, rzadziej przerzuty do węzłów chłonnych

G3 – brak cech rogowacenia (gł. r. ustnej cz. gardła, r. górnej cz. krtani); przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty odległe; wrażliwość na CHTH i RTH

Zaburzenia molekularne – mutacje genów zaangażowanych w proces apoptozy, amplifikacji genów

Ekspresja czynników wzrostu i ich receptorów - stymulacja angiogenezy, proliferacji, inwazji, migracji komórek nowotworowych , hamowanie apoptozy

Nasilona ekspresja **EGFR** – niekorzystny czynnik prognostyczny; występuje w 90% przyp. raków płaskonabłonkowych

EGFR, kinaza tyrozynowa EGFR - punkty uchwytu leczenia molekularnego

Patomorfologia NGS

Raki gruczołowe wywodzą się nabłonków gruczołowych dużych ślinianek i małych gruczołów ślinowych; ponad 20 podtypów

- Nowotwory o niskiej złośliwości
 - powolna progresja
 - rzadko przerzuty do ww.chł., przerzuty odległe
 - niskie ryzyko nawrotu miejscowego po leczeniu chirurgicznym
- Nowotwory o wysokiej złośliwości
 - wysoka dynamika progresji miejscowej
 - naciekanie wzdłuż przebiegu nerwów (gł. rak gruczołowo-torbielowaty, r. przewodów ślinowych)
 - po leczeniu chirurgicznym konieczność uzupełniającej RTH
 - przerzuty do płuc

Zaburzenia molekularne – nadmierna ekspresja receptorów czynników wzrostu
HER2, c-KIT, VEGFR

Patomorfologia NGS

Raki typu nosogardłowego (nosowa cz. gardła, jama nosowa, zat. szczękowa, zat. Siołowa, ustna cz. gardła)

- rogowaciejące (WHO I)
 - przebieg typowy dla raków płaskonabłonkowych
- nierogowaciejące (WHO II)
- niezróżnicowane (WHO III)
 - dynamiczna progresja miejscowa, naciek podstawy czaszki, ekspansja wewnątrzczaszkowa, nacieki nn. czaszkowych, przerzuty do węzłów chłonnych, często przerzuty odległe , naciek szpiku kostnego
 - wrażliwe na CHTH, RTH

Zaburzenia molekularne – niespecyficzne zaburzenia molekularne

Nadmierna ekspresja czynników wzrostu i ich receptorów

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku)

Ocena zaawansowania ogniska pierwotnego — cecha T
Wspólne dla wszystkich lokalizacji Tx — guz pierwotny nie może być oceniony T0 — brak klinicznych cech guza pierwotnego Tis — rak <i>in situ</i>
Rak wargi, jamy ustnej i ustnej części gardła T1 — guz o średnicy ≤ 2 cm w największym wymiarze T2 — guz o średnicy > 2 cm, ale ≤ 4 cm w największym wymiarze T3 — guz o średnicy > 4 cm w największym wymiarze T4 T4a — Wargi: guz naciekają warstwę korową kości, nerw żębodołowy dolny, dno jamy ustnej lub skórę twarzy (np. podbródka lub nosa) W przypadku raka wychodzącego z wyrostka żębodołowego powierzchowne naciekanie kości lub kieszonki żębowej nie jest wystarczające do zakwalifikowania guza jako T4 T4a — Jama ustna: guz naciekają warstwę korową kości, głębokie (zewnętrzne) mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienne-językowy i rylcowo-językowy), zatokę szczękową, skórę twarzy T4a — Ustna część gardła: guz naciekają krtani, głębokie/zewnętrzne mięśnie języka, mięsień skrzydłowy przyszkowowy, podniebienie twarde lub żuchwę T4b — Rak wargi i jamy ustnej: guz naciekają przestrzeń żwaczy, wyrostki skrzydłowe albo podstawę czaszki i/lub obejmuje tętnicę szyjną wewnętrzną T4b — Rak ustnej części gardła: guz naciekają mięsień skrzydłowy boczny, wyrostki skrzydłowe, boczną ścianę nosowej części gardła lub podstawę czaszki bądź obejmuje tętnicę szyjną
Rak nosowej części gardła T1 — guz ograniczony do nosowej części gardła lub naciekają ustną część gardła bądź jamę nosową T2 — guz z cechami naciekania przestrzeni przygardłowej* T3 — guz naciekają struktury kostne lub zatoki przynosowe T4 — guz szerzący się śródczaszkowo lub naciekający nerwy czaszkowe, dół podskroniowy, krtaniową część gardła, oczodół lub przestrzeń żwaczy *Naciekanie struktur przygardłowych oznacza szerzenie się nowotworu w kierunku tylnobocznym poza powięź gardłowo-podstawną
Rak krtaniowej części gardła T1 — guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego krtaniowej części gardła i osiąga- cy w największym wymiarze < 2 cm T2 — guz obejmuje więcej niż jeden obszar anatomiczny krtaniowej części gardła lub tkanki miękkie sąsiednich okolic albo osiąga w największym wymiarze > 2 cm, ale < 4 cm, bez unieruchomienia połowy krtani T3 — guz osiąga w największym wymiarze > 4 cm lub powoduje unieruchomienie połowy krtani bądź naciekają górny odcinek przełyku T4a — guz naciekają chrząstkę tarczowatą lub pierścieniową, kość gnykową, gruczoł tarczowy, przełyk lub centralny przedział tkanek miękkich* T4b — guz naciekają powięź przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpier- sia *Przedział centralny tkanek miękkich obejmuje mięśnie przedkrtaniowe i tłuszcz pod- skórny

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku) (cd.)

Rak krtani — górne piętro T1 — guz ograniczony do jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtani z prawidłową ruchomością fałdów głosowych T2 — guz naciekają błonę śluzową więcej niż jednego obszaru anatomicznego górnego piętra krtani lub głośni albo rejon położony poza głośnią (np. błonę śluzową podstawy języka, dółek zajączykowy, przyszkową ścianę zachyłka gruszkowatego), bez unieruchomienia krtani T3 — guz ograniczony do krtani powodujący unieruchomienie strun głosowych lub naciekający jedną z wymienionych struktur: okolice zapierścienne, tkanki położone przed głośnią, przestrzeń okołogłosniową lub powierzchownie, w ograniczonym zakresie naciekający chrząstkę tarczowatą (np. warstwę wewnętrzną) T4a — guz rozległe naciekają chrząstkę tarczowatą lub naciekają tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienne-językowy, rylcowo-językowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk T4b — guz naciekają przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury śródpiercia
Rak krtani — głośnia T1 — guz ograniczony do jednego lub obu fałdów głosowych (może naciekają spoidło przednie lub tylne), których ruchomość jest zachowana T1a — guz ograniczony do jednego fałdu głosowego T1b — guz zajmuje oba fałdy T2 — guz naciekają górne piętro krtani lub okolice podgłosniową bądź powoduje upośledzenie ruchomości fałdów głosowych T3 — guz ograniczony do krtani powodujący unieruchomienie fałdów głosowych lub naciekają- cy przestrzeń okołogłosniową albo płytko, ogniskowo naciekający chrząstkę tarczowatą T4a — guz rozległe naciekają chrząstkę tarczowatą, przechodząc przez jej warstwę zewnętrzną, lub naciekają tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie lub zewnętrzne mięśnie języka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podnie- bienne-językowy, rylcowo-gnykowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk T4b — guz naciekają przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury górnego śródpiercia
Rak krtani — podgłosnia T1 — guz ograniczony do okolicy podgłosniowej T2 — guz naciekają jeden lub oba fałdy głosowe, których ruchomość jest prawidłowa lub upo- śledzona T3 — guz ograniczony do krtani, powodujący unieruchomienie fałdów głosowych T4a — guz przechodzi chrząstkę pierścieniową lub tarczowatą bądź naciekają tkanki położone poza krtanią, np. tchawicę, tkanki miękkie szyi, w tym głębokie zewnętrzne mięśnie je- zyka (bródkowo-językowy, gnykowo-językowy, podniebienne-językowy, rylcowo-językowy), mięśnie podgnykowe, tarczycę, przełyk T4b — guz naciekają przestrzeń przedkręgową, obejmuje tętnicę szyjną lub zajmuje struktury górnego śródpiercia
Rak zatoki szczękowej T1 — guz ograniczony do błony śluzowej zatoki szczękowej, który nie powoduje nadzerek lub niszczenia kości T2 — guz powodujący nadzerek lub niszczenie kości, w tym szerzący się na podniebienie twarde lub przewód nosowy środkowy, z wyjątkiem szerzenia się na tylną ścianę zatoki szczękowej i wyrostek skrzydłowy T3 — guz naciekający jedną z następujących struktur: kość tylną ściany zatoki szczękowej, tkankę podskórną, dno lub przyszkową ścianę oczodołu, dół skroniowy

T4a — guz naciekają zawartość przedniej części oczodołu, skórę policzka, wyrostki skrzydłowe, dół podskroniowy, blaszkę sitową, zatokę klinową lub czołową T4b — guz naciekają jedną z następujących struktur: szczyt oczodołu, oponę twardą, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza gałęzią szczękową nerwu trójdzielnego V2, nosową część gardła lub stok
Rak jamy nosowej i zatoki sitowej T1 — guz ograniczony do jednej anatomicznej części jamy nosa lub sitowia, z naciekaniami kości lub bez T2 — guz zajmujący 2 części w jednej lokalizacji anatomicznej lub szerzący się na obszar sąsiadujący w obrębie kompleksu nosowo-sitowego, z naciekaniami kości lub bez T3 — guz szerzy się na przyszkową ścianę lub dno oczodołu, zatokę szczękową, podniebie- nie lub blaszkę sitową T4a — guz naciekają jakkolwiek z następujących struktur: zawartość przedniej części oczodołu, skórę nosa lub policzka, minimalnie naciekają przedni dół czaszki, wyrostki skrzydłowe, zatokę klinową lub czołową T4b — guz naciekają jakkolwiek z następujących struktur: szczyt oczodołu, mózg, środkowy dół czaszki, nerwy czaszkowe poza V2, nosową część gardła lub stok
Rak dużych gruczołów ślinowych T1 — guz osiąga w największym wymiarze < 2 cm i nie naciekają poza mięśnię gruczołu* T2 — guz osiąga w największym wymiarze > 2 i < 4 cm i nie naciekają poza mięśnię gruczołu* T3 — guz osiąga w największym wymiarze > 4 cm lub naciekają poza mięśnię gruczołu* T4a — guz naciekają skórę, żuchwę, przewód słuchowy lub nerw twarzowy T4b — guz naciekają podstawę czaszki lub wyrostki skrzydłowe albo obejmuje tętnicę szyjną *Szerzenie się poza mięśnię narządu jest klinicznym lub makroskopowym dowodem naciekania tkanek miękkich albo nerwów innych niż wymienione w punktach T4a i T4b. Do celów klasyfikacji zmiany jedynie mikroskopowe nie świadczą o szerzeniu się nowo- tworu poza mięśnię gruczołu
Ocena węzłów chłonnych szyi — cecha N
Wspólne dla wszystkich lokalizacji Nx — regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione N0 — brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
Wszystkie lokalizacje raka, z wyjątkiem nosowej części gardła N1 — przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze < 3 cm N2 — przerzuty o zaawansowaniu jak poniżej: N2a — przerzut w pojedynczym węźle chłonnym po stronie guza, osiągający w największym wymiarze > 3 cm, ale < 6 cm N2b — przerzuty w wielu węzłach chłonnych po stronie guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm N2c — przerzuty obustronnie lub do węzła/węzłów chłonnych po stronie przeciwnej do guza, z których żaden nie osiąga w największym wymiarze > 6 cm N3 — przerzuty do węzłów chłonnych osiągające w największym wymiarze > 6 cm

Tabela 1. Klasyfikacja stopnia klinicznego zaawansowania raków narządów głowy i szyi (UICC/AJCC TNM 7 z 2009 roku) (cd.)

Rak nosowej części gardła N1 — jednostronny przerzut w węźle/węzłach chłonnych szyi powyżej dołu nadobojczykowego lub jedno- bądź obustronne przerzuty w węzłach chłonnych zagardłowych, osiągające w największym wymiarze < 6 cm N2 — obustronne przerzuty w węźle/węzłach chłonnych umiejscowionych ponad dołem nad- obojczykowym osiągające w największym wymiarze < 6 cm N3 — przerzuty w węźle/węzłach chłonnych osiągające > 6 cm lub umiejscowione w dole nadobojczykowym N3a — średnica przerzutów > 6 cm N3b — zajęcie dołu nadobojczykowego
Ocena przerzutów w odległych narządach — cecha M
Wspólne dla wszystkich lokalizacji Mx — przerzuty odległe nie są ocenione M0 — przerzuty odległe nieobecne M1 — przerzuty odległe obecne

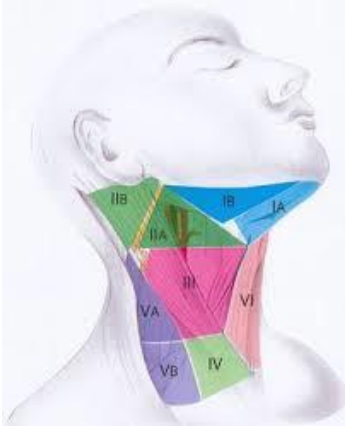


Tabela 2. Grupy stopni zaawansowania wszystkich guzów narządów głowy i szyi, z wyjątkiem nosowej części gardła i tarczycy

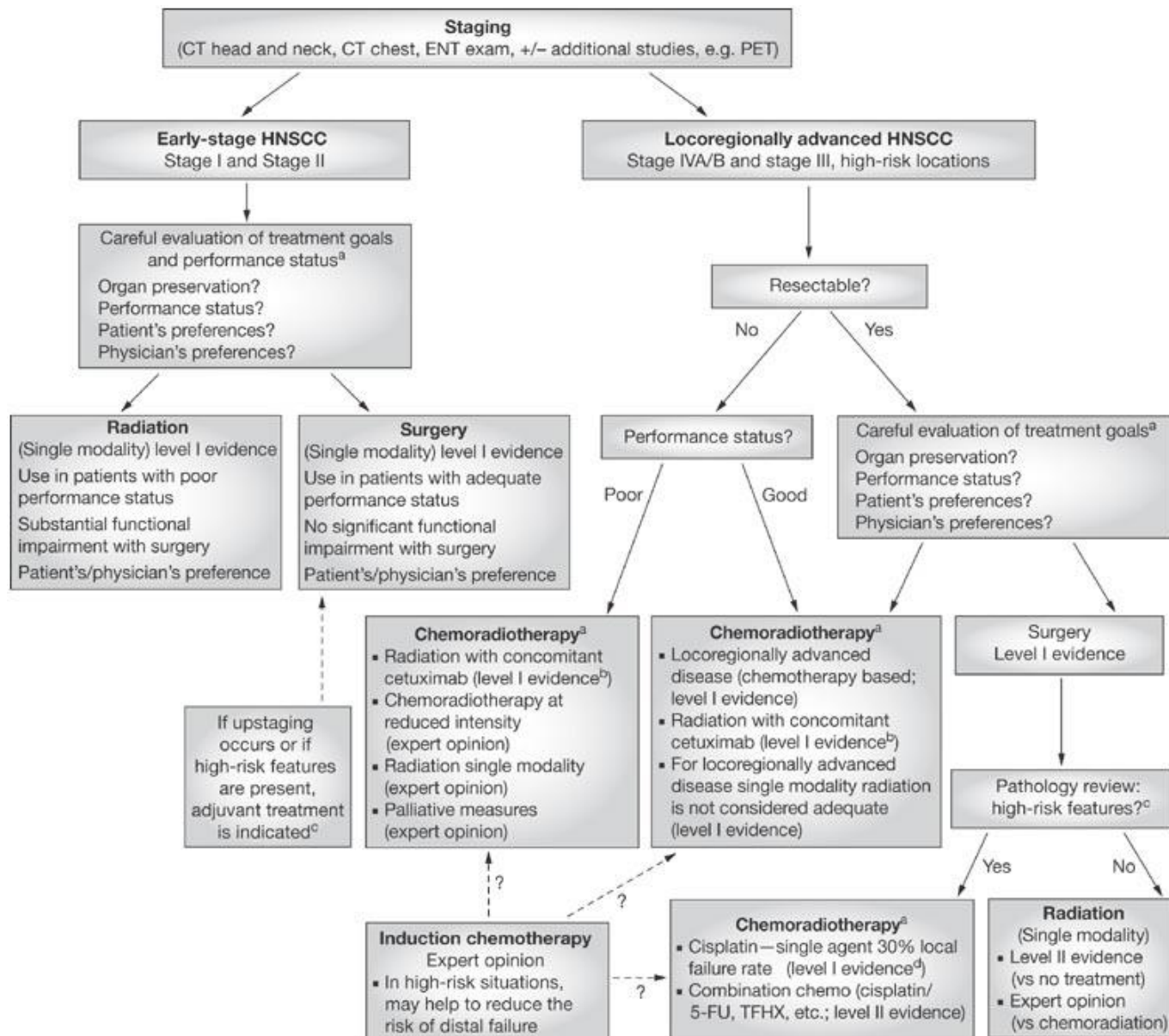
Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3 T1 T2 T3	N0 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0
IVA	T4a T4a T1 T2 T3 T4a	N0 N1 N2 N2 N2 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0
IVB	T4b	Każde N	M0
IVC	Każde T Każde T	N3 Każde N	M0 M1

Tabela 3. Grupy stopni zaawansowania guzów nosowej części gardła

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T1 T2a T2b T2b	N1 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0
III	T1 T2a T2b T3 T3 T3	N2 N2 N2 N0 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0
IVA	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
IVB	Każde T	N3	M0
IVC	Każde T	Każde N	M1







Czynniki zależne od Pacjenta, które należy brać pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia onkologicznego:

- stan sprawności Pacjenta
- stan odżywienia (czynniki predykcyjny dla tolerancji i skuteczności terapii)
- schorzenia współistniejące



wyniszczenie

ból

zakażenia

problemy psychologiczne

SKUTECZNOŚĆ PIERWOTNEGO LECZENIA

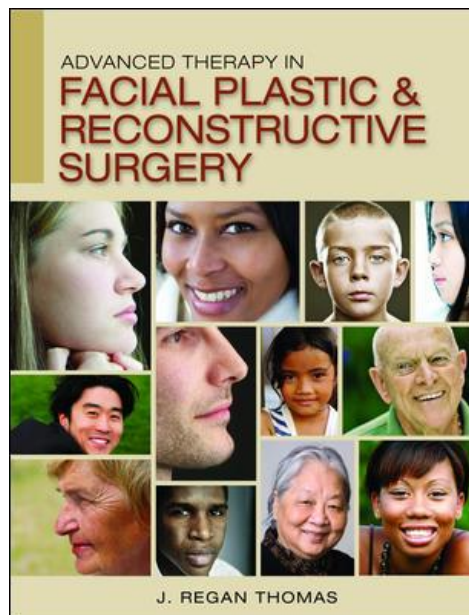
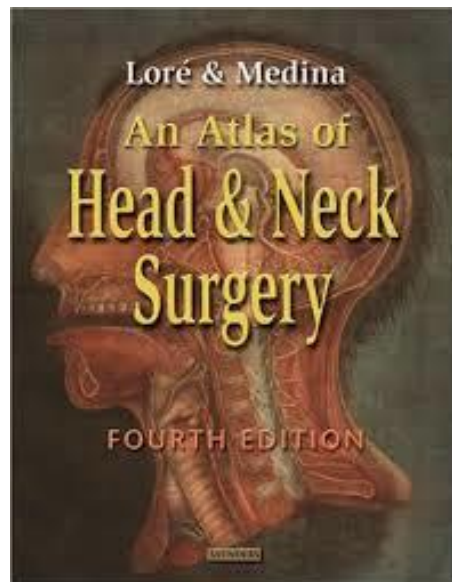
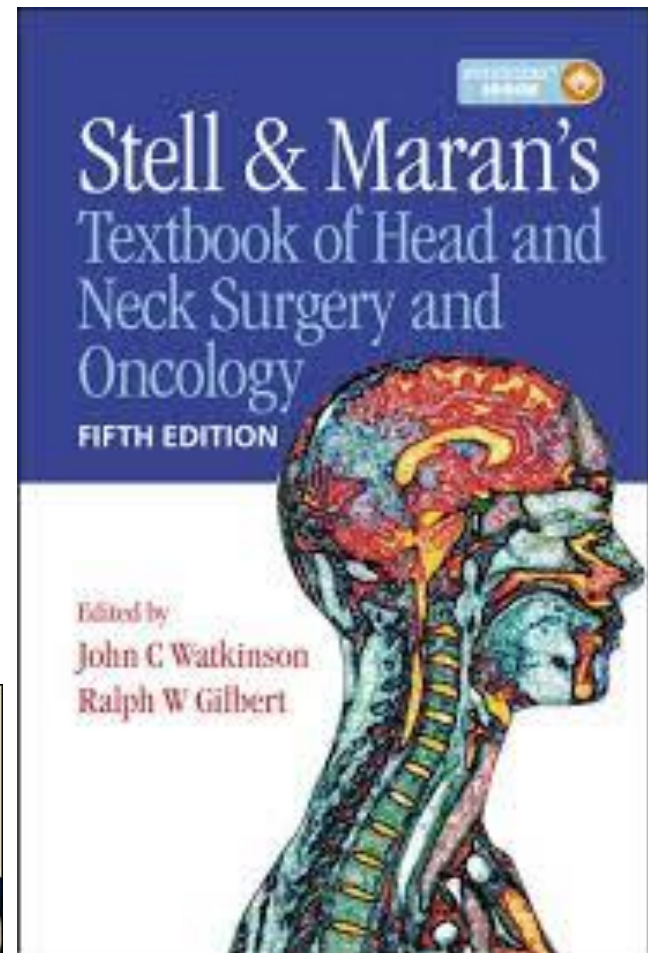
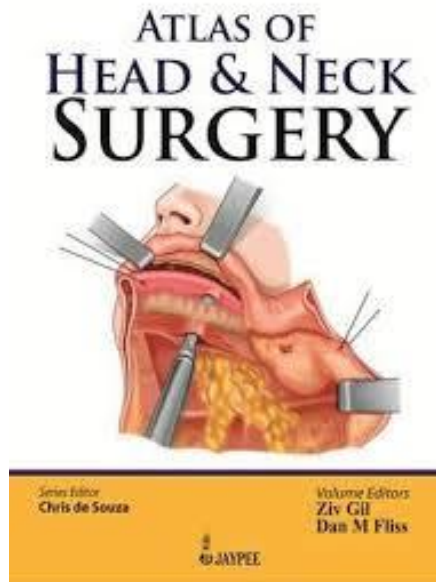
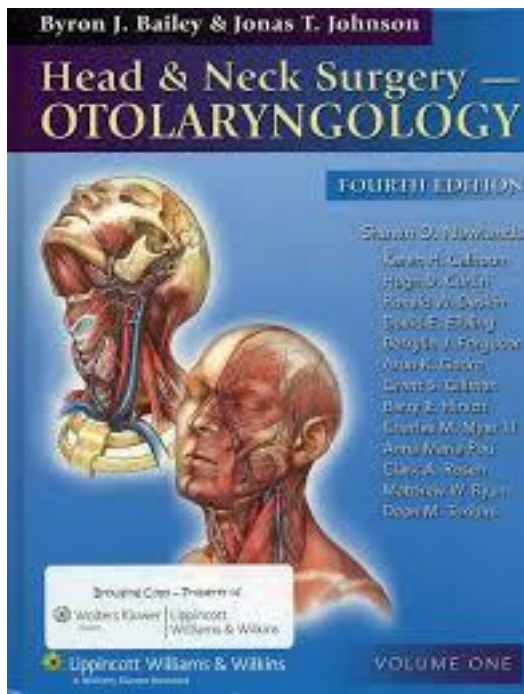
PRZESĄDZA O ROKOWANIU

Leczenie chirurgiczne



- postępowanie z wyboru w przypadku r. jamy ustnej, r. zatok obocznych nosa, r. gruczołowe, wybrane przypadki r. krtani, r. krtaniowej cz. gardła
- może być okaleczające z uwagi na swój zasięg anatomiczny
- potrzeba oszczędzania funkcji połykowych, mowy, wzroku, zachowanie aspektów kosmetycznych
- wymaga uzupełniającej RTH/CHRTH
- zabiegi odtwórcze
- radykalne usuwanie węzłów chłonnych *en block* lub selektywne





Radioterapia





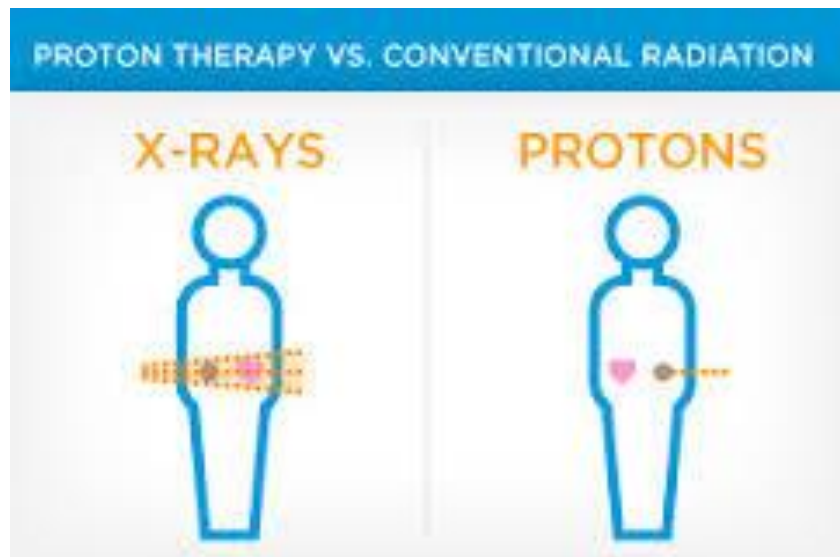
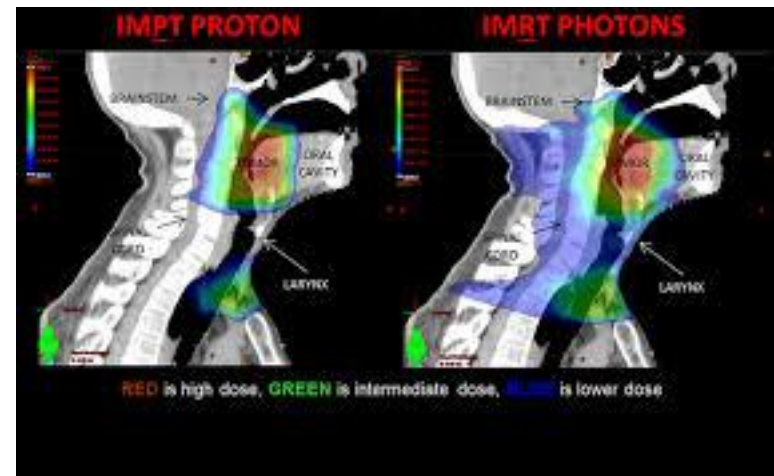
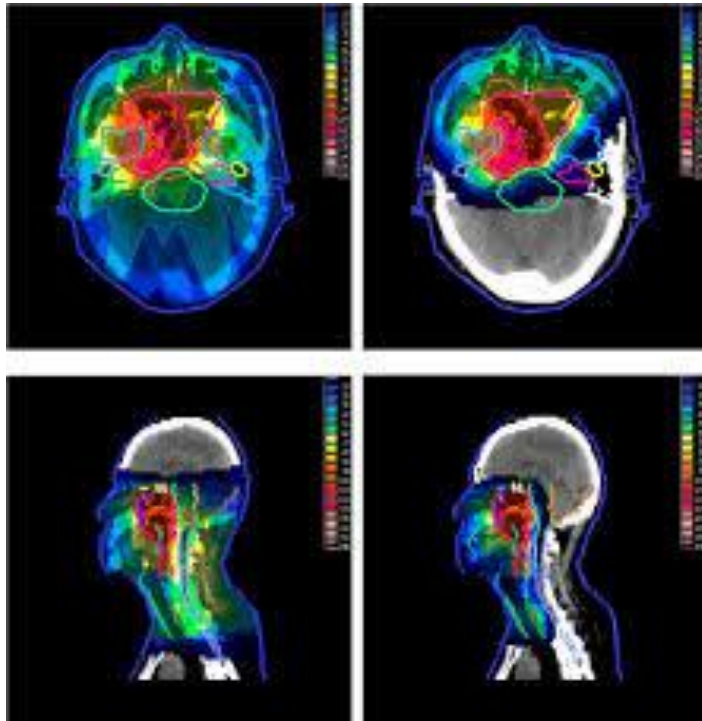




Fig. 1. 1a y 1b: T1 squamous carcinoma, manifesting an ulcerous and





GRADE 1



GRADE 2



GRADE 3



GRADE 4





Leczenie systemowe



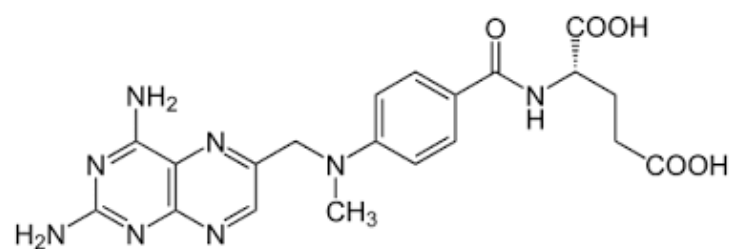
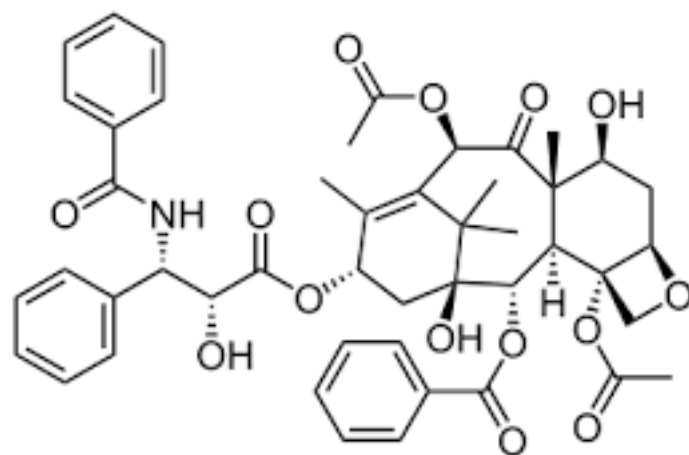
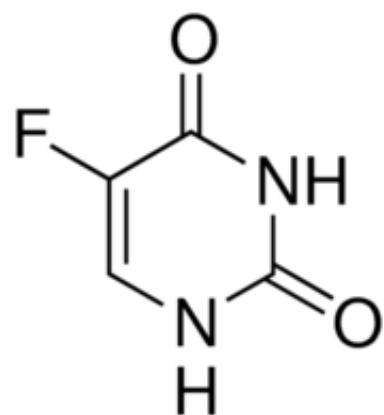
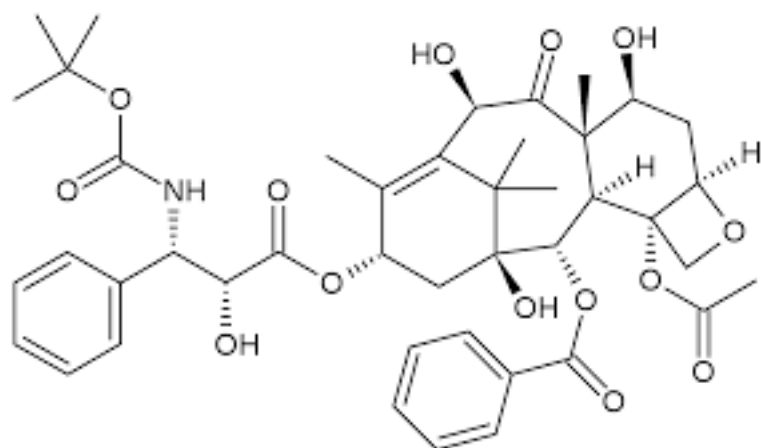
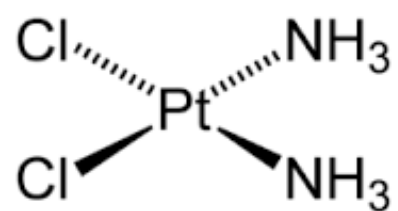
Chemioterapia

neoadiuwantowa

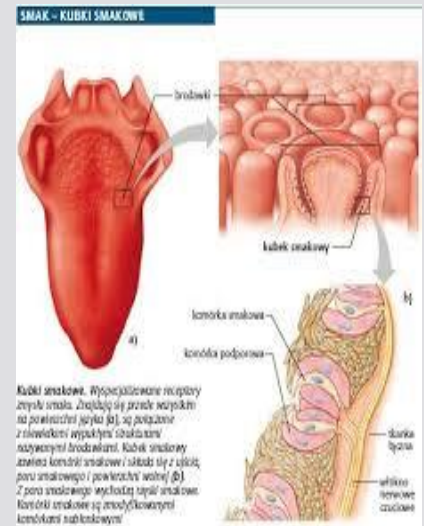
uzupełniająca (w skojarzeniu z radioterapią)

paliatywna

schematy jedno/wielolekowe

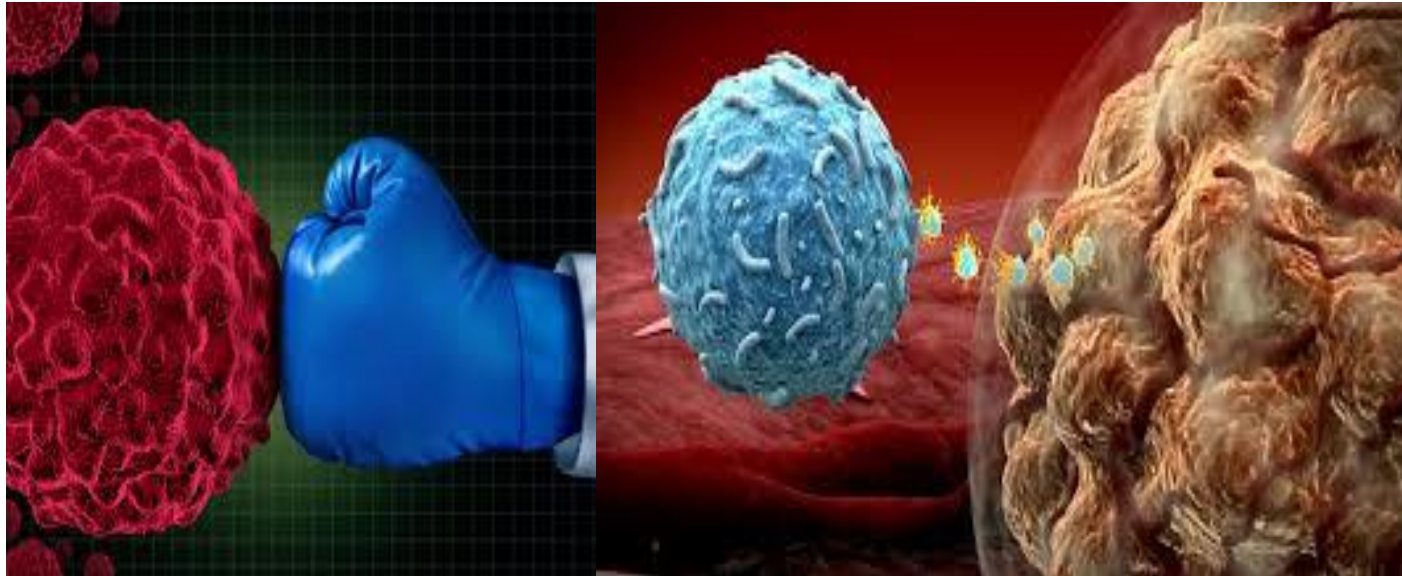








Immunoonkologia









PATHWAYS IN CANCER

www.avivasysbio.com

Colorectal cancer

Pancreatic cancer

Glioma

Thyroid cancer

Acute myeloid leukemia

Chronic myeloid leukemia

Basal cell carcinoma

Melanoma

Renal cell carcinoma

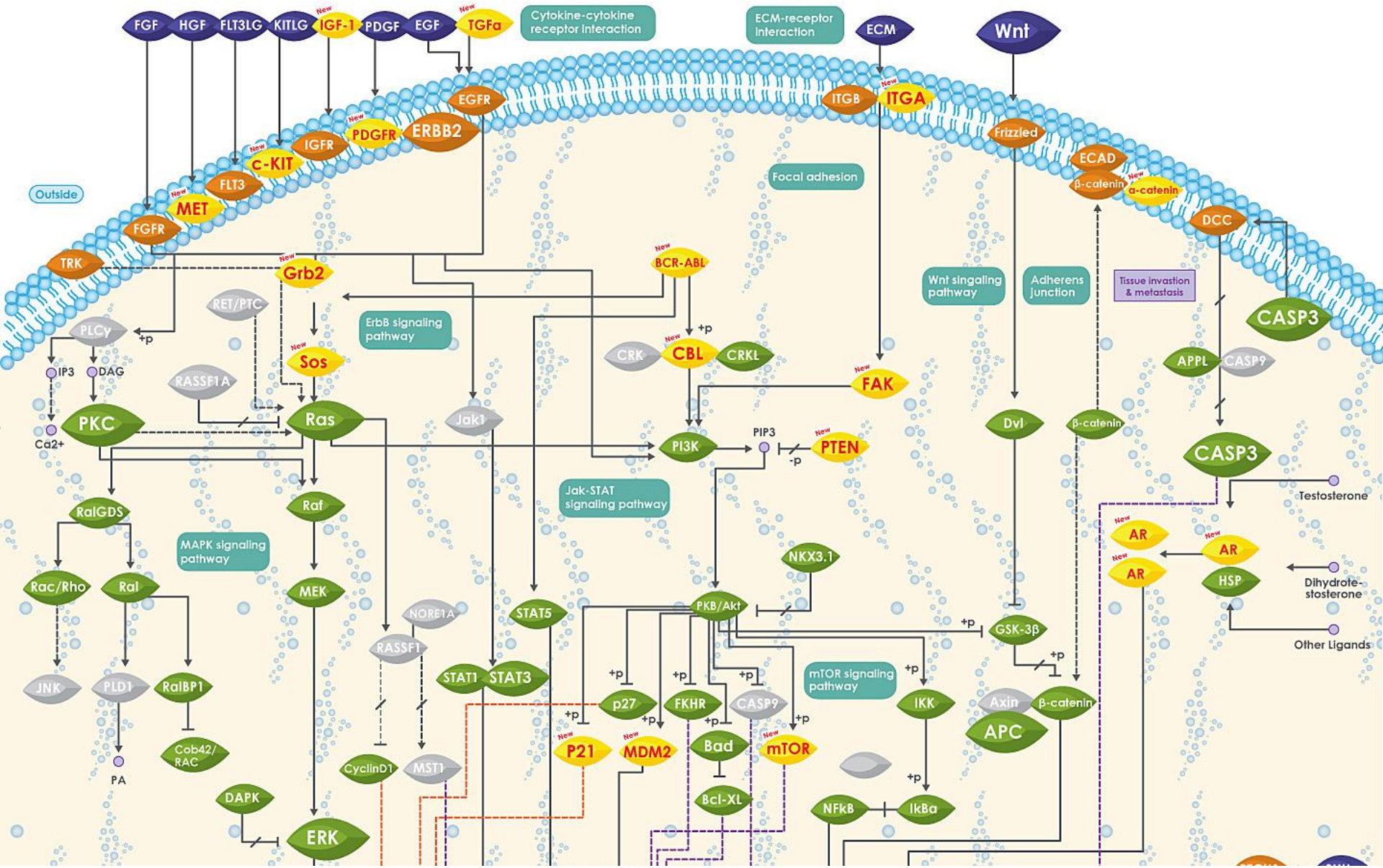
Bladder cancer

Prostate cancer

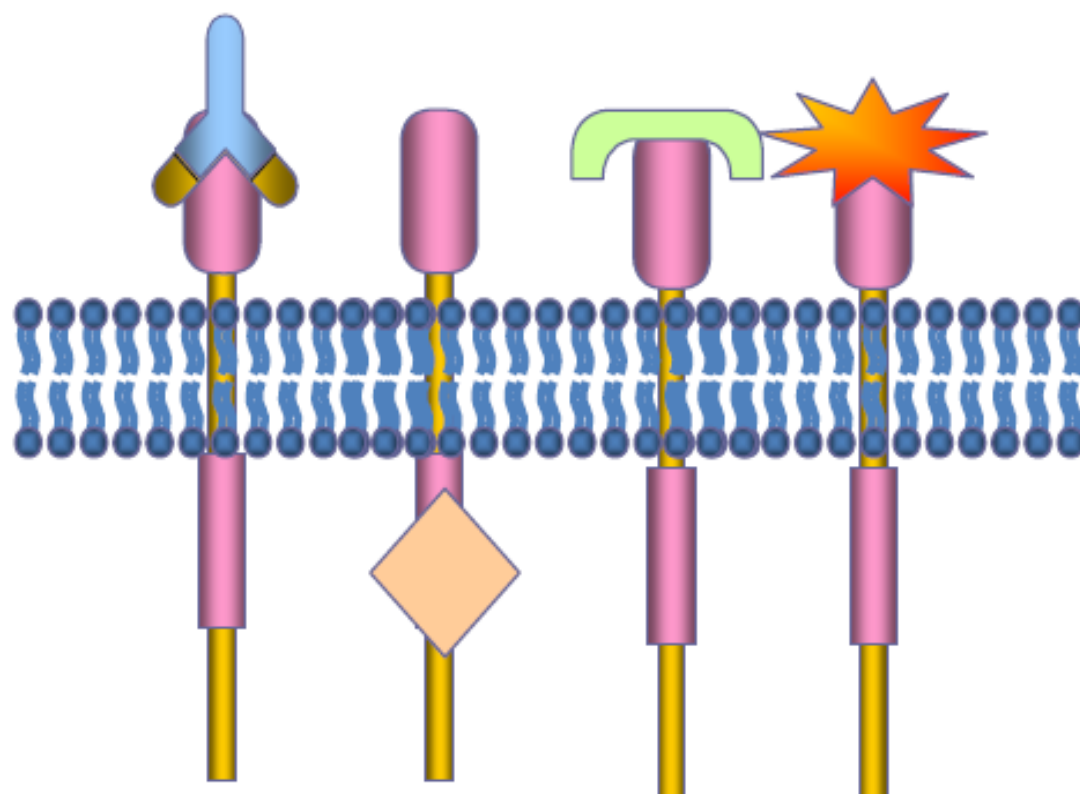
Endometrial cancer

Small cell lung cancer

Non-small cell lung cancer



Strategie blokowania EGFR

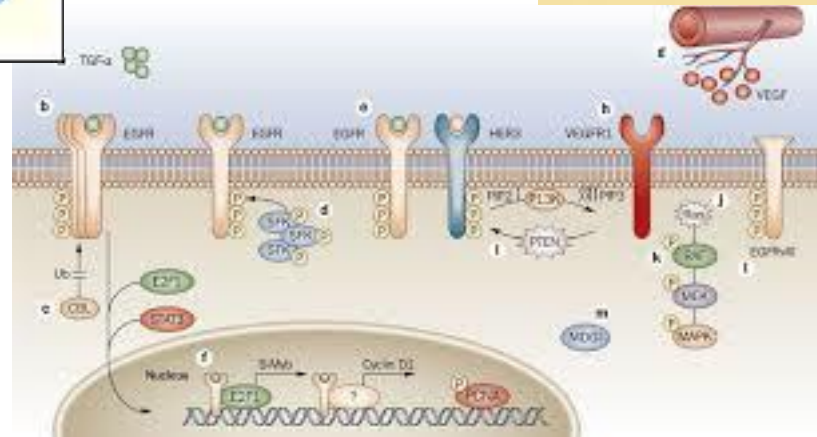
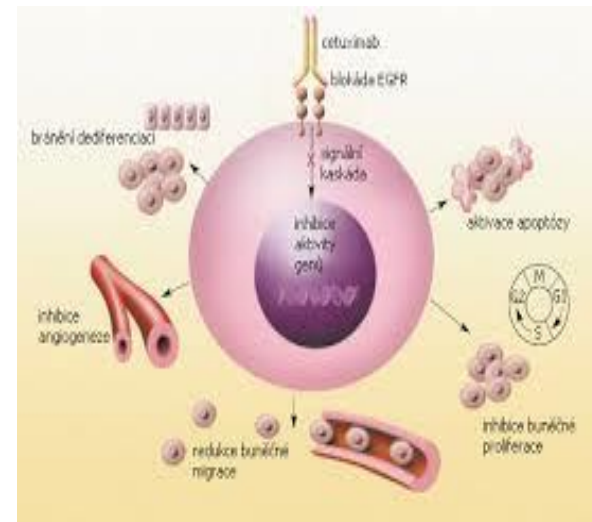
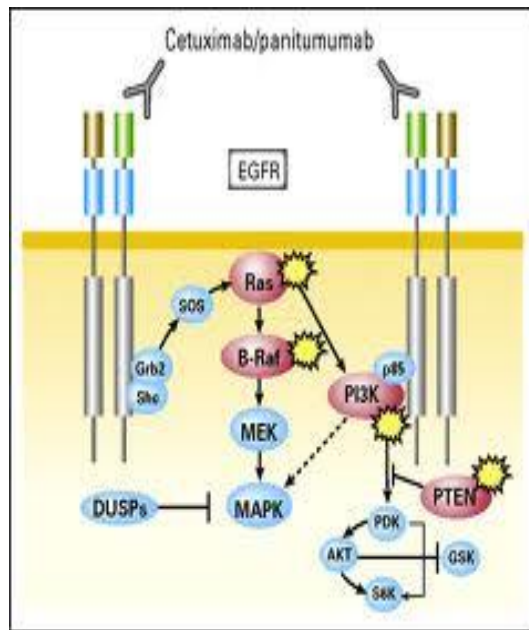


przeciwciała

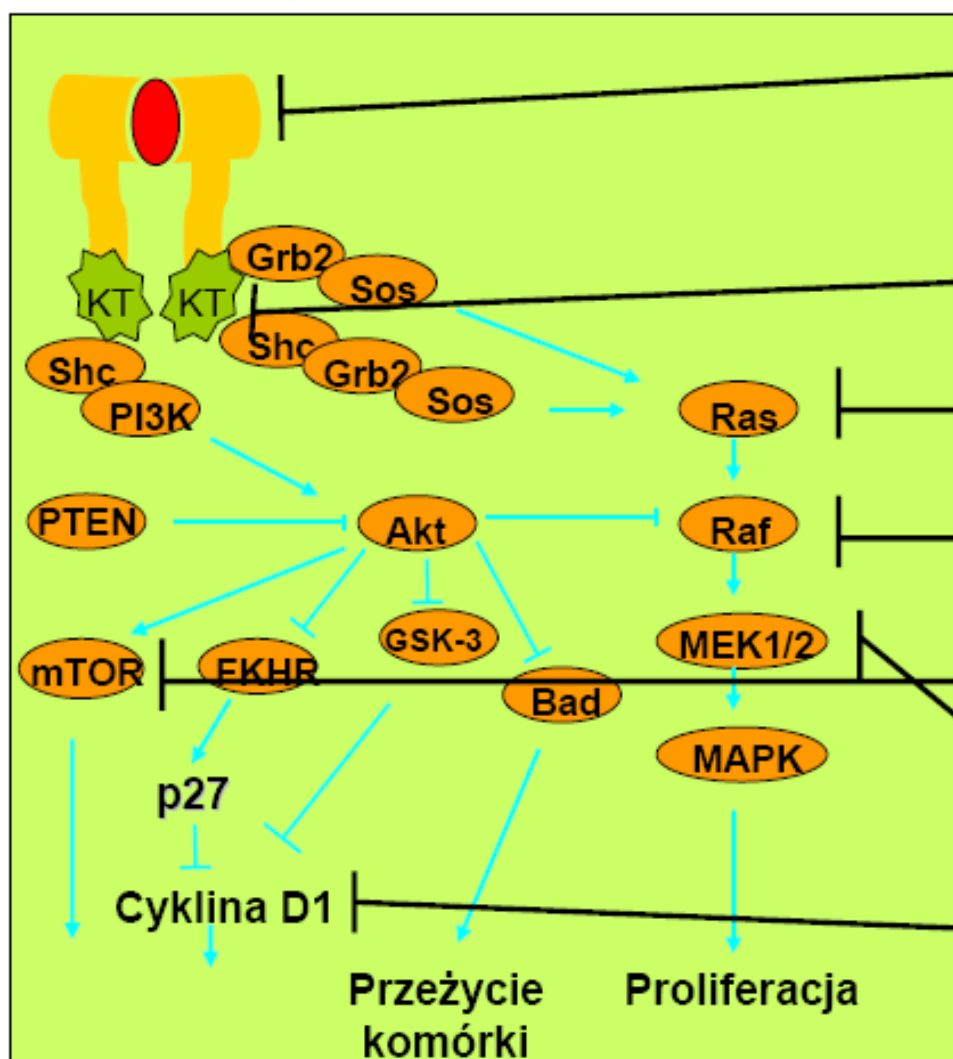
Inhibitory
kinazy
tyrozynowej

antagoniści

Ligand
-toksyna



Terapia celowana ukierunkowana na EGFR



P/ciała Anty-EGFR

(Cetuksymab, panitumumab, EMD 72000, h-R3, MDX-447)

TKIs Anty-HER1, HER2, HER4

(Gefitynibu, Erlotynibu ZD1839, OSI-774, EKB-569, PKI-166 GW-572016, CI-1033)

Inhibitory transferazy farnezylowej

(BMS214662, R115777, SCH66336)

Inhibitory RAF

(BAY 43-9006, L-779450)

Inhibitory mTOR

(CCI-779, RAD001)

Inhibitory MEK

(CI-1040, U-0126)

Inhibitory cykliny

(E7070, Flavopiridol, HMR 1275)



FIGURE 1. Grade 3 rash on the chest of a patient taking erlotinib



FIGURE 3: Localization of the inflammatory process in the ciliary unit (image magnified using non-contact epifluorescence microscopy – DermLite 100)



Figure 3:
Paronychia with granulation tissue during treatment with the EGFR-inhibitor cetuximab



onkogeny: ras
 raf
 src

nadregulacja = $\uparrow$ VEGF

von Hippel-Lindau – utrata = $\uparrow$ ekspresji VEGF

BAX = gen apoptozy
 Bcl-2 = gen hamujący apoptozę

} modulowane przez p53

Gen supresorowy p53:

ma działanie antyproliferacyjne
 antyangiogenne
 pobudzające apoptozę

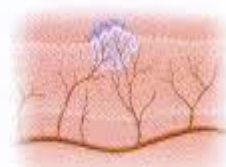
p53 = hamuje cykl komórkowy przez aktywację p21
 (gen inhibitor cyklozależnej kinazy)

p53 = pobudza apoptozę w mechanizmie niezależnym od p21



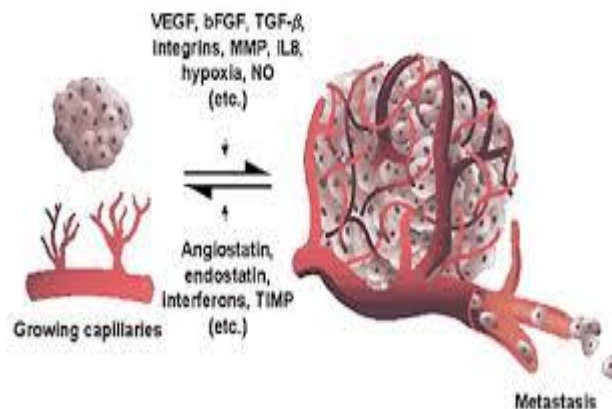
Ryc. 4 A

Angiogeneza to proces tworzenia nowej siatki naczyń krwionośnych. Proces ten przekształca małą grupę komórek rakowych (guz in situ) w potężną masę, zdolną do ogarnięcia innych narządów.



Ryc. 4 B

Procesy, które spowalniają angiogenezę, mogą zmniejszyć guz i utrzymać go w stanie utajonym.

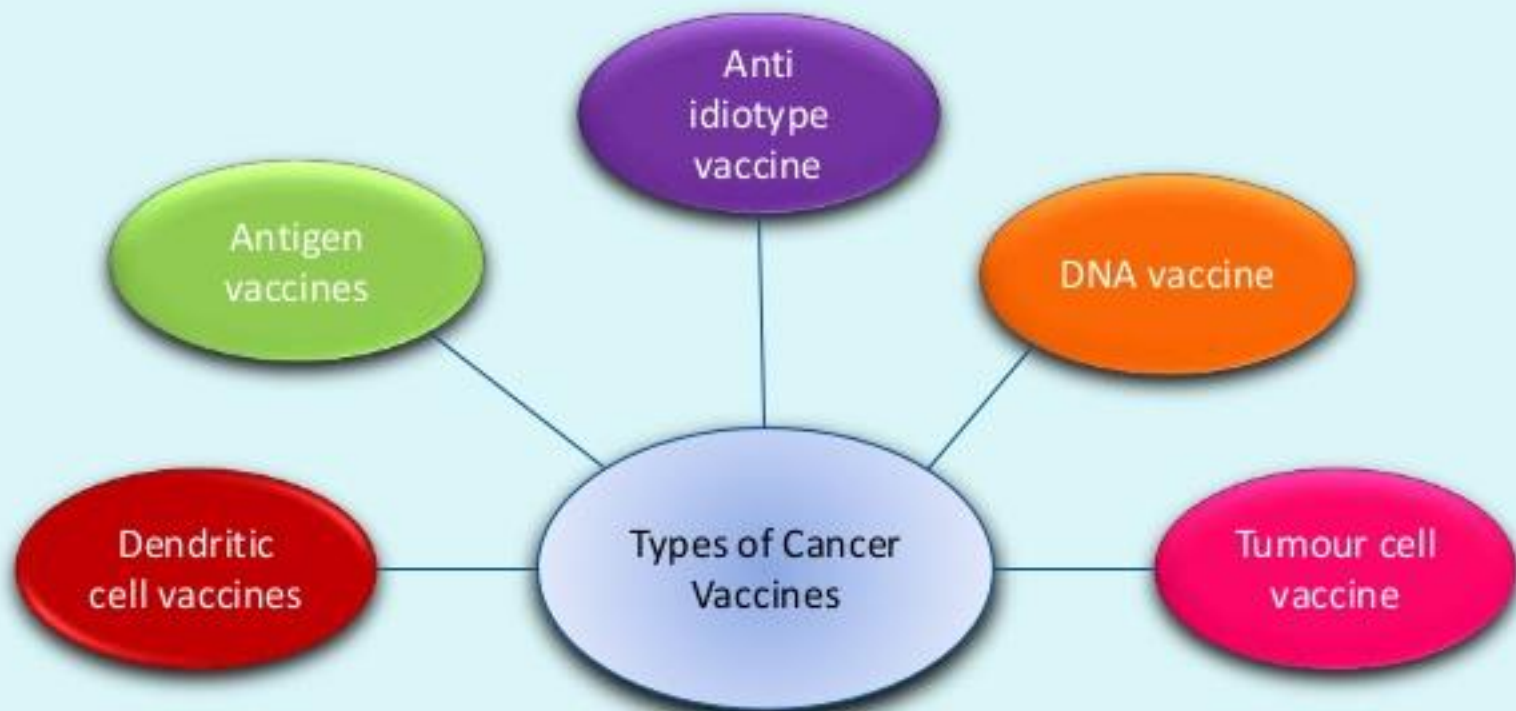


VEGF Pathway

The VEGF family stimulates cellular responses by binding to TK receptors on the cell surface, causing them to dimerize and become activated through transphosphorylation.^[34] Antiangiogenic therapy is becoming a fundamental strategy in the treatment of solid tumors. **Inhibitors of VEGF and its receptor (VEGFR)** have proven efficacy in treating non-small-cell lung cancer (NSCLC), colorectal cancer, breast cancer and renal cell carcinoma. They include **mAbs such as bevacizumab, ranibizumab or orally available small molecules that inhibit the TKs that are stimulated by VEGF: lapatinib, sunitinib, sorafenib, axitinib and pazopanib.** At the 2009 ASCO meeting, preliminary results of clinical trials using VEGF and VEGFR inhibitors were presented showing that, in general, these inhibitors were associated with an elevated rate of bleeding even though one small trial did not report any such bleeding complications.^[35–38]



TYPES OF CANCER VACCINES:



Anti-tumor vaccines in head and neck cancer: targeting immune responses to the tumor.

Abstract

Immune therapies aiming at the destruction of a residual tumor and inducing tumor-specific memory responses are gaining acceptance among clinicians treating head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). This solid tumor lends itself remarkably well to currently popular vaccination strategies. Immune suppression is a hallmark of HNSCC, and its reversal accompanied by the **vaccine-mediated restoration of antitumor immunity might be a promising approach to achieving improved survival of HNSCC patients.** To date, few antitumor vaccines for HNSCC have been clinically evaluated. The reasons for this slow start are discussed, and the ongoing phase I clinical vaccination trials for HNSCC patients are briefly described. The emphasis is on dendritic cell (DC)-based vaccines, largely because of enhanced immunogenicity of epitopes presented by adoptively-transferred DC to responder T cells in vivo. Delivery of such antitumor vaccines in combination with conventional therapies and in the setting of a minimal residual disease to HNSCC patients takes advantage of exquisite specificity of the immune system at the time when tumor-induced suppression is reduced. Vaccine-driven generation, long-term survival and maintenance of tumor-specific immune cells are the objectives that antitumor vaccines have to realize to be clinically beneficial in HNSCC.



WORLD HEAD & NECK

CANCER DAY

'DECODING CANCER' PUBLIC TALK:

HPV, CANCER AND VACCINATION - TIME FOR A REALITY CHECK

Professor James Paul O'Neill, a specialist in head and neck cancer, will look at the links between **HEAD AND NECK CANCER** and HPV, and identify methods of prevention such as the HPV vaccination.

18:15 - 19:45 THURS 27 JULY 2017

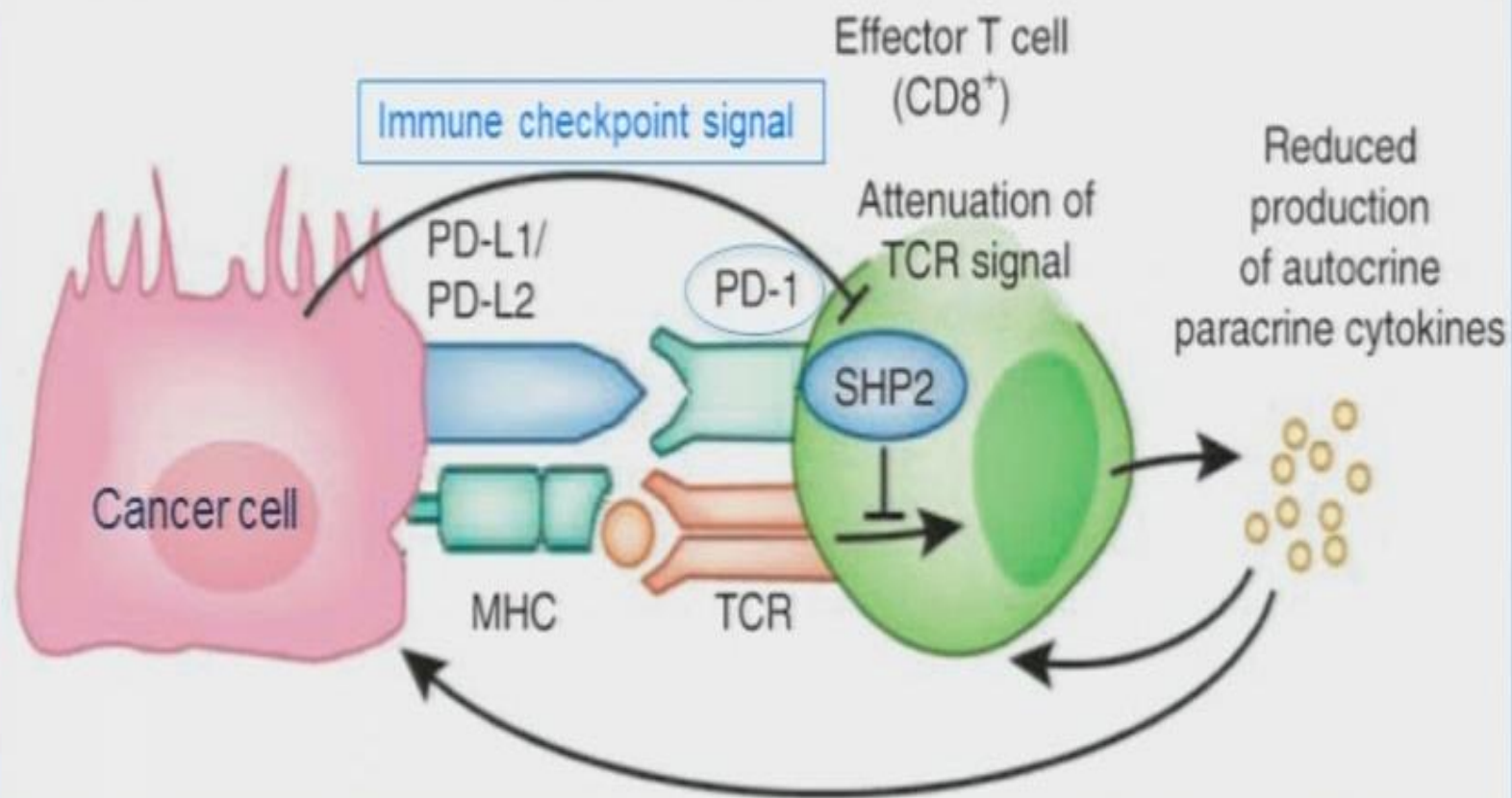
ROYAL COLLEGE OF SURGEONS, ST STEPHENS GREEN, DUBLIN

Study: HPV vaccine may prevent head and neck cancer in men

The **vaccine for cancer-causing human papillomavirus may reduce the rate of oral HPV infections by more than 80 percent**, according to a study recently presented in advance of the American Society of Clinical Oncology's 2017 Annual Meeting to be held in Chicago June 2-6.







(Okazaki, Honjo et al. Nat Rev Immunol 2013, modified)



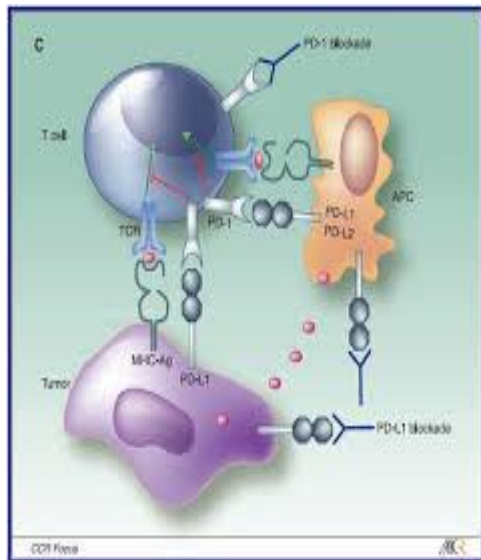
FDA Approves Keytruda (Pembrolizumab) for Head and Neck Cancer

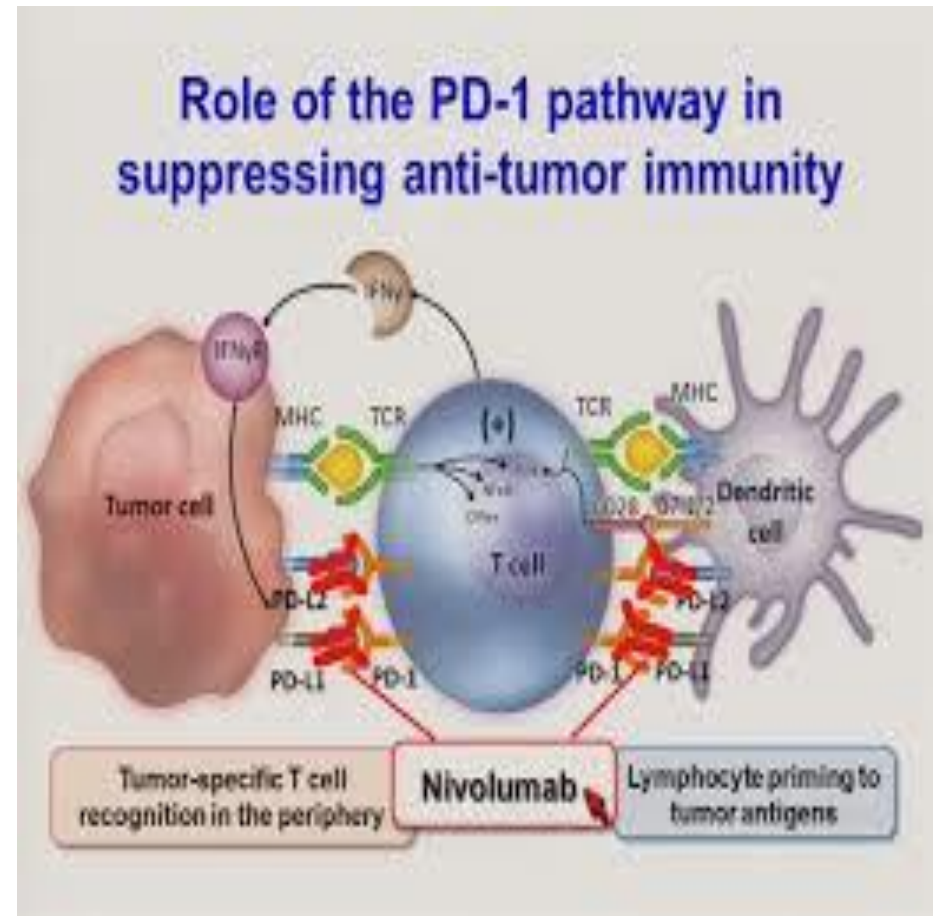
Article date: August 9, 2016

By Stacy Simon

The US Food and Drug Administration (FDA) has approved Keytruda (pembrolizumab) to treat people with head and neck squamous cell carcinoma that has spread or come back after previous chemotherapy treatment. It's the first immunotherapy drug approved for head and neck cancer. Keytruda is already approved for melanoma and non-small cell lung cancer.

The FDA based its approval on a clinical trial of 174 people with head and neck squamous cell carcinoma that had spread or come back after they were treated with platinum-based chemotherapy. Tumors shrank or disappeared in 16% of the participants who were given

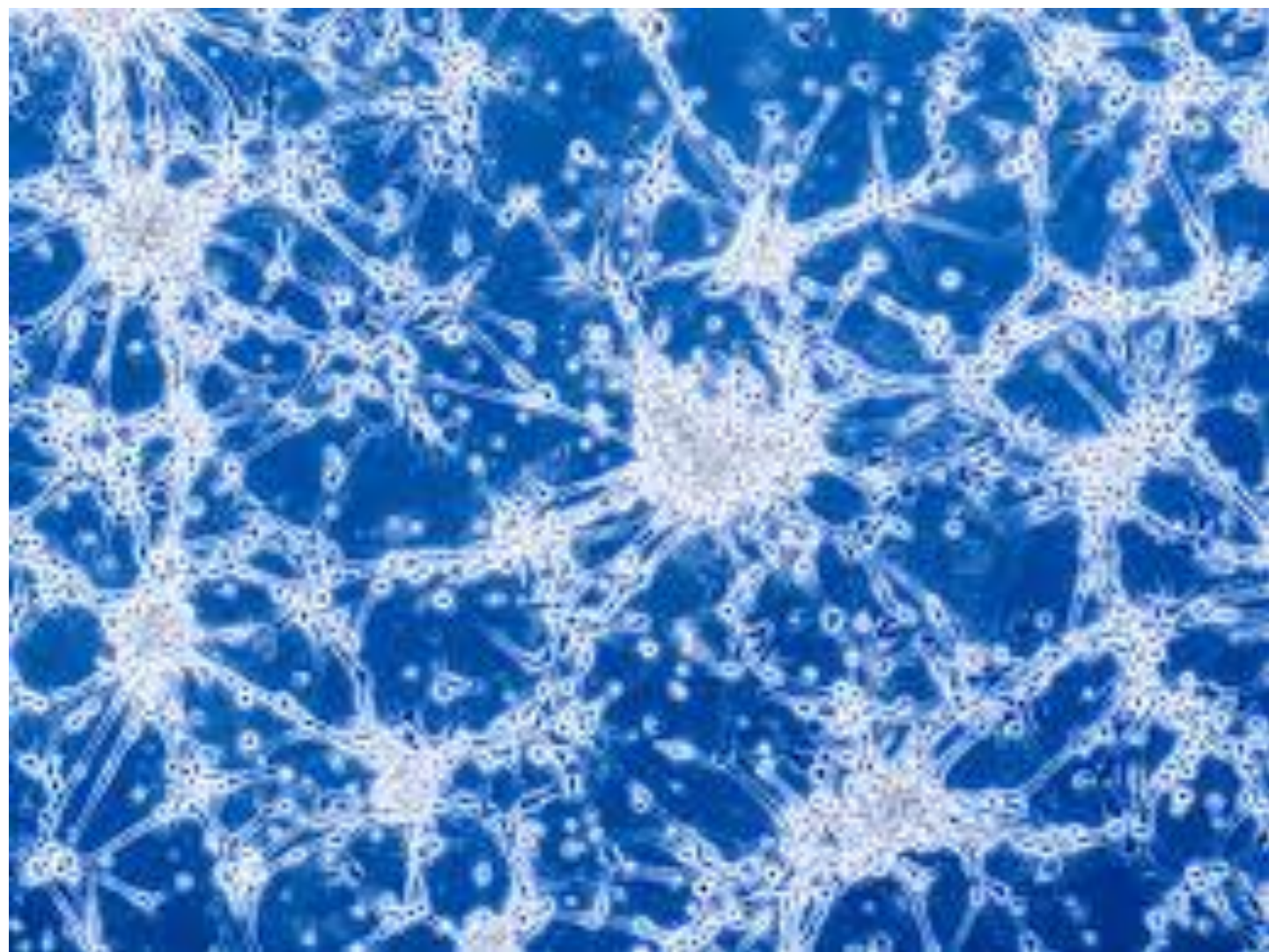




Nivolumab: New Standard of Care for Progressive Head and Neck Cancer After Platinum Therapy

May 10, 2016

Nivolumab is the first agent to demonstrate a significant survival benefit in this population [resistant head and neck squamous cell carcinoma] in a randomized phase III trial. This is an incredible finding.





Nowotwory oun - epidemiologia

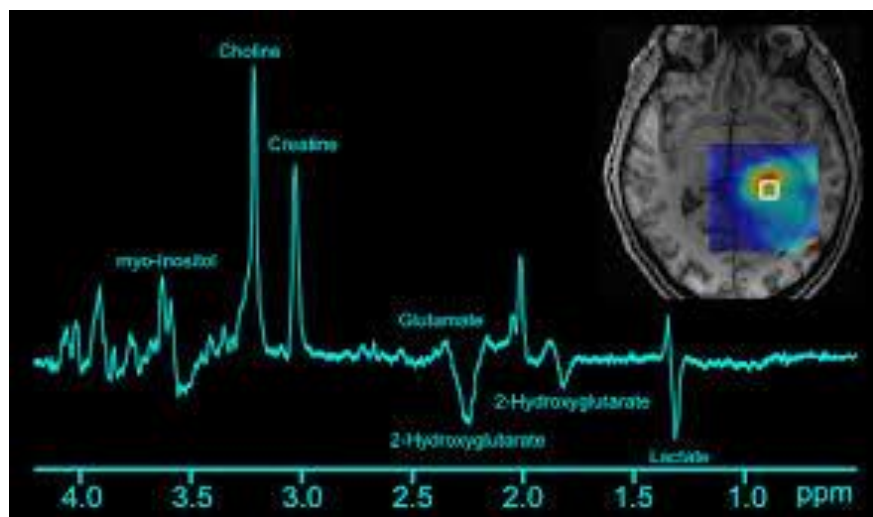
2,3% nowotworów

głównie mężczyźni

zachorowania 2800/rok zgony 2300/rok

Nowotwory oun - diagnostyka

- MRI/KT
- PET-CT
- MRS –spektroskopowy MRI
- badanie okulistyczne, laryngologiczne/audiometryczne
- badanie CSF/ ocena stężenia markerów nowotworowych w CSF
- badanie hormonów przysadkowych w krwi obwodowej



MR spectroscopy- analizuje metabolity lub produkty metabolizmu

Observable Proton Metabolites

ppm	Metabolite	Properties
0.9-1.4	Lipids	Products of brain destruction
1.3	Lactate	Product of anaerobic glycolysis
2.0	NAA	Neuronal marker
2.2-2.4	Glutamine/GABA	Neurotransmitters
3.0	Creatine	Energy metabolism
3.2	Choline	Cell membrane marker
3.5	myo-inositol	Glial cell marker, osmolyte, hormone receptor mechanisms
1.2	Ethanol	Triplet
1.48	Alanine	Present in meningiomas
3.4&3.8	Glucose	Increased in diabetes
3.8	Mannitol	Rx for increased ICP

Zróżnicowanie pomiędzy różnymi typami guzów mózgu – częstotliwość metabolitów jest mierzona i zapisywana w postaci graficznej

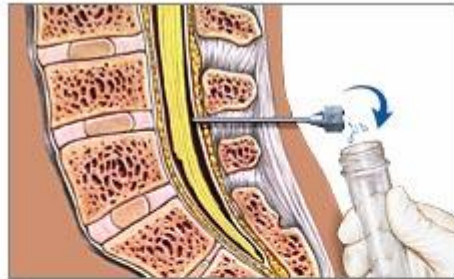
glejaki – podwyższony poziom choliny oraz poziomu lipidów

meningioma – podwyższony poziom alaniny

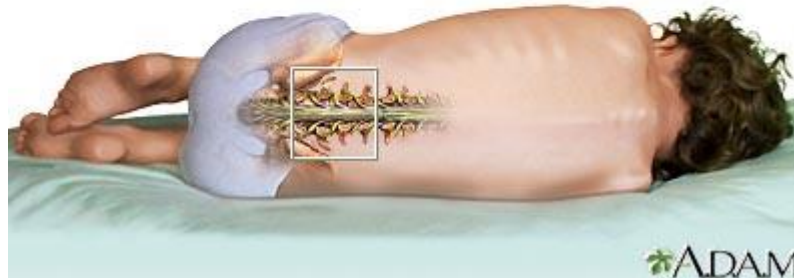
martwica popromienna – prawidłowy poziom choliny

Punkcja L4/L5 ; L5/S1

5-10 ml płynu



Spinal fluid
is collected
for testing



ocena prędkości wypływu; barwa płynu

badanie biochemiczne – podwyższony poziom białka oraz niski poziom glukozy ->
zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez np.

badanie cytologiczne; badanie FACS (białaczki, chłoniaki)

Nowotwory oun – etiologia

- promieniowanie jonizujące * (oponiaki, gwiaździaki, mięsaki)
- środki chemiczne (pestycydy, herbicydy, nitrozaminy, PCV)
- pole elektromagnetyczne
- uraz okołoporodowy
- zakażenie HIV
- uwarunkowanie genetyczne

Nowotwory OUN



40 % PIERWOTNE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE OUN

- **GLEJAKI** 40% (GBM-56%, skąpodrzewiaki-9%, gwiaździaki anaplastyczne – 8%)
- **OPONIAKI** 30%
- **GRUCZOLAKI PRZYSADKI** 15-20%
- **CHŁONIAKI** 5-7%
- **inne** : czaszkogardlaki, wyściółczaki, rdzeniaki, zarodczaki, mięsaki

Nowotwory OUN

60% PRZERZUTY NOWOTWOROWE



pojawiają się u ok 15% pacjentów z chorobą nowotworową
m OS 2,3-7,1 msc

- Rak płuca (30-70%) *
- FPI (5-13%)
- Inne: rak piersi, czerniaki, RCC, nowotwory jąder, rak jelita grubego

* Ok 10% pacjentów z SCLC wyjściowo rozsiew do mózgu; nast. 20-25% w dalszym przebiegu choroby

Uwarunkowanie genetyczne

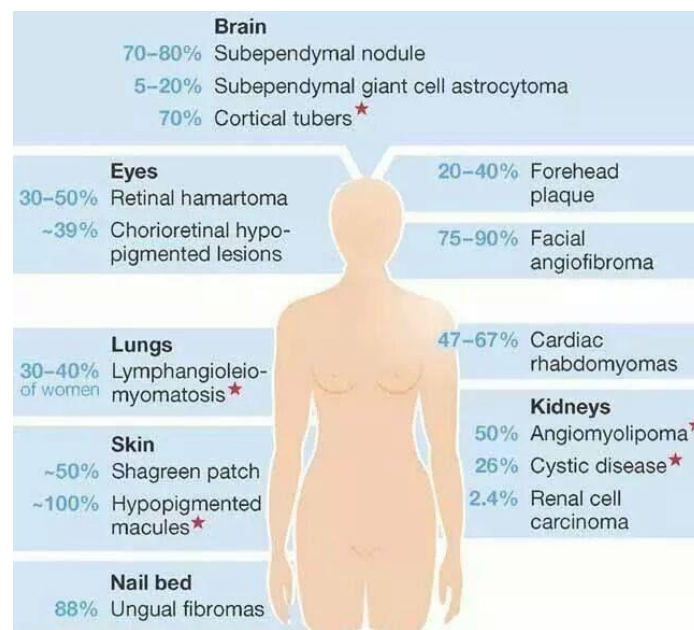
- Tuberous sclerosis
- NF1, NF2
- Turcot syndrome
- mutacje TP53
- mutacje Rb

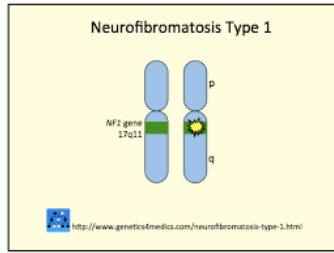
Tuberous sclerosis-stwardnienie guzowate

AD; wieloukładowe schorzenie; rozsiane guzy hamartomatyczne w różnych narządach (mózgu – gwiaździak olbrzymiokomórkowy, skórze, m. sercowym, nerkach, wątrobie)

Mut. TSC1 – produkuje hamartynę

Mut. TSC2 – produkuje tuberynę

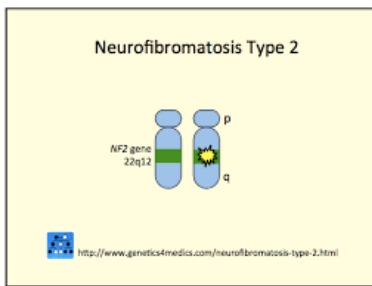




NF-1 Ch. Recklinghausena

- 1/4000, AD; chr 17
- zmiany skórne- cafe au lait
- nerwiakowłókniaki
- guki Lisha na tęczęwce
- pobróżdżenia w okolicy pachowej, pachwinowej
- predyspozycja do rozwinięcia nowotworów złośliwych (MPNST, glejaki, włosowatokomórkowy gwiaździak skrzyżowania nn wzrokowego, pheochromocytoma, AML, GIST)

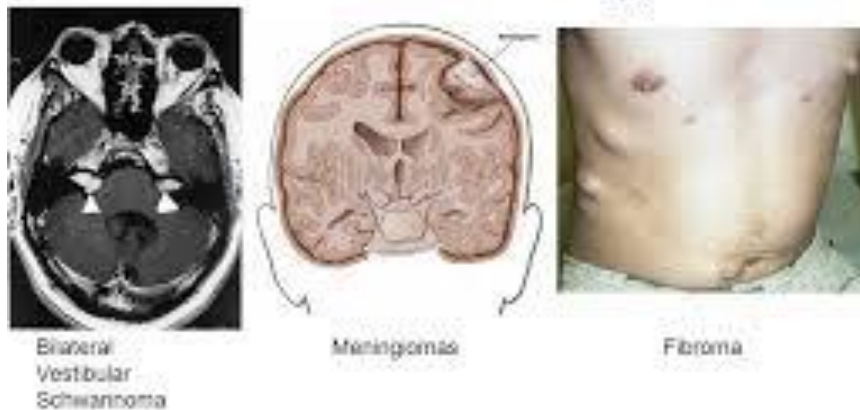




NF-2

- 1/40-50 000, AD; Chr 22
- nerwiakowłóknikowatość ośrodkowa - obustronny Schwannoma n VIII

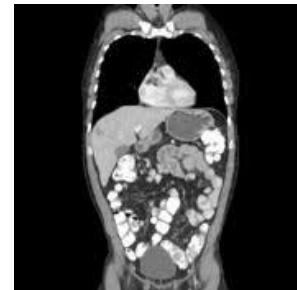
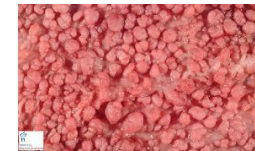
Neurofibromatosis Type 2



- Typical age of onset from late teen to early 20's.
- Tumor don't transform into malignant form yet shows significant morbidity.

Zespół Turcota

- nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (medulloblastoma, wyściółczaki, gwiaździaki, GBM)
- zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego, raka tarczycy, raka nadnerczy
- zmiany skórne – cafe au lait, tłuszczaki, rak podstawnokomórkowy skóry



- Typ 1 – AR; mutacja genów naprawczych MLH1 (chr 3), PMS2 (chr 7)
- Typ 2 – AD; mutacja genu APC (chr 5)– związany z polipowatością rodzinną

Nowotwory oun – glejaki

WHO G1

przeżycia >10 lat

- gwiaździak włosowatokomórkowy (astrocytoma pilocyticum)
u dzieci i młodzieży; NF1

WHO G2

przeżycia 5-10 lat

- gwiaździaki o wzroście rozlanym (włókienkowy, gemistocytarny, protoplazmatyczny, skąpodrzewiaki, glejaki mieszane)

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego – glejaki

WHO G3

przeżycie 2-5 lat; m OS 36 msc

- glejak anaplastyczny
- skąpodrzewiak anaplastyczny

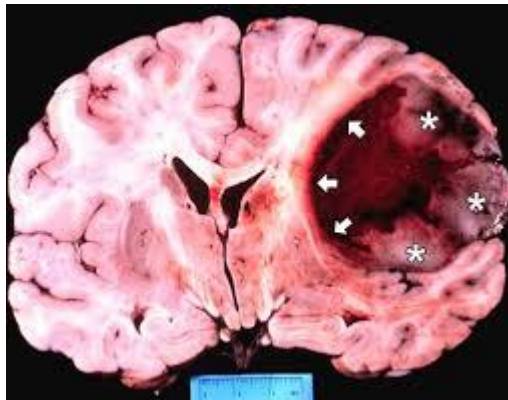
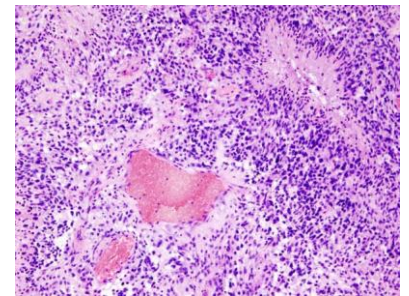
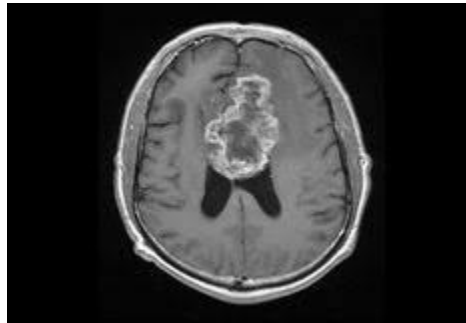
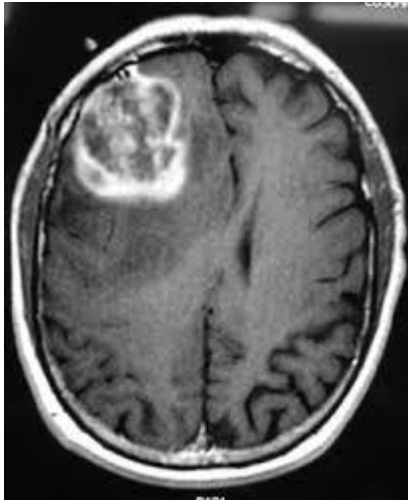
WHO G4

przeżycie <2 lat; m OS 9-12 msc

(po TMZ +RTH m OS 14msc); 1-2% przeżyć 5 l

- GBM

Glioblastoma multiforme



Prognostyczna i predykcyjna rola czynników molekularnych w glejakach mózgu

- Del 1p/19q

Wolniejszy wzrost, dłuższy czas odpowiedzi na leczenie, można przewidzieć odpowiedź na leczenie oraz PFS

- Mutacja IDH1/IDH2

Częściej u młodych pacjentów, w glejakach G2,G3 korzystny marker prognostyczny- poprawa OS

- Hipermetylacja MGMT (metylotransferaza O6 metyloguaniny DNA)

Glejaki G3 – rola prognostyczna

Glejaki G4 – rola predykcyjna



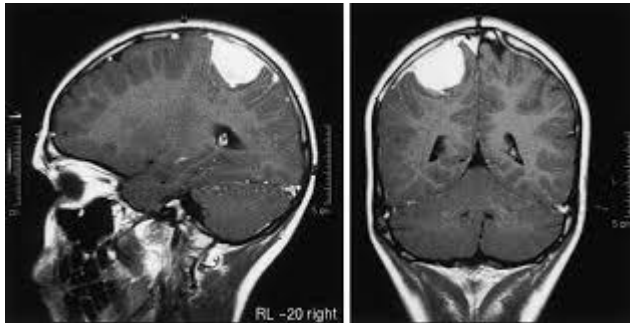
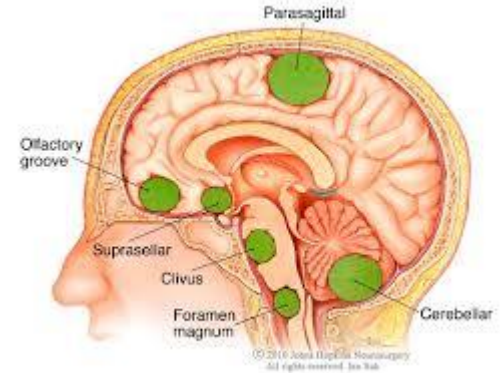
MGMT – enzym naprawy DNA przed działaniem leków alkilujących

Nadmierna aktywność - oporność na CHTH

Metylacja promotora MGMT powoduje wzrost wrażliwości na leki alkilujące

Nowotwory oun – oponiaki

- oponiak łagodny
- oponiak atypowy (5-7%)
- oponiak anaplastyczny (1-3%)



Nowotwory oun – gruczolaki przysadki

- PRL (22-73%)
- GH (15-20%)
- ACTH (5-10%)
- gruczolaki nieczynne hormonalnie (30-40%)

MEN 1 (nowotwór trzustki, pierwotna nadczynność przytarczyc, guz przedniego płata przysadki)

Pierwotne lub wtórne zajęcie OUN w przebiegu nowotworów układu chłonnego

- ALL
- LBL
- BL
- PMLBCL
- DLBCL

profilaktyka oun- Depocyte



Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego

częstość występowania (3-5%) wzrasta w miarę wydłużania czasu przeżycia pacjentów z chorobą nowotworową

umiejscowienie

- podstawa mózgu
- grzbietowa powierzchnia rdzenia kręgowego
- ogon koński

przyczyny

- >70% pats - uogólniony proces npl
- 20% pats będących w okresie remisji
- 5-10% pats pierwszy objaw choroby nowotworowej

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego - patogeneza

- drogą krwi – splot żylny kręgowy, drogą krwi tętniczej
- bezpośrednio naciekanie przez ciągłość
- układowe przemieszczanie w przestrzeni okołonерwowej i okołonaczyniowej

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego - objawy

Objawy kliniczne

- wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego
- wodogłowie (zlepne zapalenie opon-upośledzony odpływ csf)
- neuropatia nn czaszkowych
- zespół ogona końskiego (L1-L2)- niemożność oddania moczu, niedowład wiotki kkd, objawy rozciągowe, zaburzenia czucia
- zespół stożka końcowego (S3-S5)- zaburzenia zwieraczy, rozszczepienne zaburzenia czucia

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego – objawy cd

- zaburzenia funkcji poznawczych
- upośledzony stan świadomości
- nudności, wymioty
- napady padaczkowe
- obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
- zaburzenia równowagi
- niedowłady kończyn
- objawy zbliżone do udaru niedokrwiennego
- zmieniony status mentalny

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego – objawy cd

- Objawy zajęcia rdzenia kręgowego
 - parestezje
 - zaburzenia czucia
 - sztywność karku
 - ból pleców
 - ból o charakterze korzonkowym
 - ogniskowe niedowłady
 -
- Objawy uszkodzenia nn. czaszkowych
 - podwójne widzenie
 - oczopląs
 - trudności w połykaniu
 - drętwienie twarzy
 - pogorszenie wzroku, słuchu
 - zaburzenia równowagi

Leczenie

Neurochirurgia

- szybkie ustąpienie objawów
- możliwość usunięcia zmian >4cm
- usunięcie ogniska nowotworowego – uzyskanie hp
- szybka redukcja GKS
- odbarczenie wodogłowa (VP shunt)

Leczenie

RADIOTERAPIA

mechanizm działania – uszkodzenie DNA

zmiany w unaczynieniu – RTH nasila apoptozę komórek śródbłónka, zaburza mikrokrazenie, indukuje odpowiedź kom T w stosunku do guza

system klasyfikacji wyróżniający podgrupy pacjentów przed radioterapią

Graded Prognostic Assessment (GPA)

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

	Score		
	0	0.5	1.0
1 – Age	> 60	50–59	< 50
2 – KPS	< 70	70–80	90–100
3 – Number of CNS metastases	> 3	2–3	1
4 – Extracranial metastases	Present	--	None
GPA Score (Sum of the 4 scores above)	Median Survival (months)		Number of patients*
0 – 1	2.6		143
1.5 – 2.5	3.8		666
3	6.9		168
3.5 – 4	11		102

KPS = Karnofsky Performance Status; CNS = central nervous system.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:510–4.

stan sprawności Pacjenta
wiek w chwili rozpoznania
współistnienie przerzutów pozaczaszkowych

WBRT

30Gy/10 fr

- > 3 przerzutów

u pacjentów w złym stanie ogólnym nie powinno się stosować RTH – **nie przynosi efektu paliatywnego**

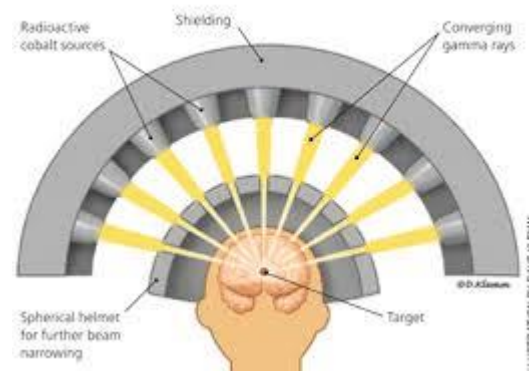
- do 3 przerzutów

WBRT dodana do leczenia SRCH lub leczenia chirurgicznego – **brak wpływu na przeżycie, poprawa wyleczalności miejscowej**

- pojedynczy przerzut – WBRT dodana do leczenia SRCH lub chirurgicznego - **wpływa na przeżycie ! (40 tyg vs 15 tyg)**

Radiochirurgia stereotaktyczna (SRS)

- do 3 zmian, których sumaryczna wlk < 4cm
- pacjenci w dobrym stanie ogólnym (PS 0/1)
- brak przerzutów odległych lub są one dobrze kontrolowane
- skuteczność wobec wszystkich typów pierwotnych nowotworów oun

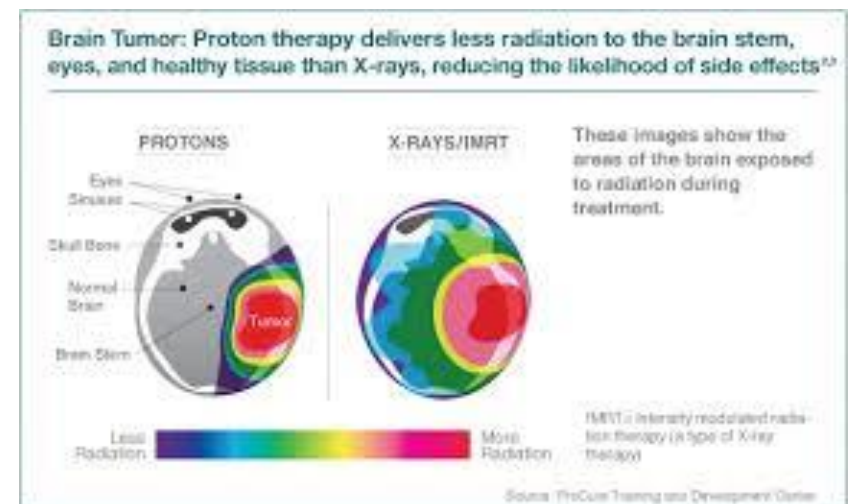
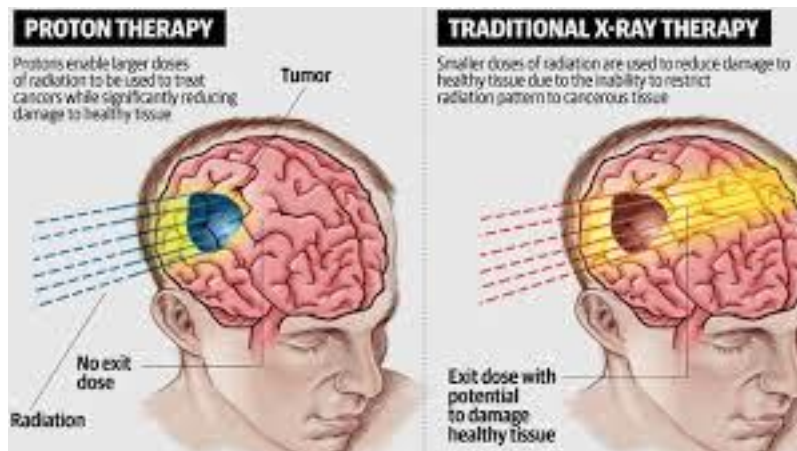


SRS – zalety

- możliwość leczenia ambulatoryjnego
- nie wymaga znieczulenia ogólnego
- metoda minimalnie inwazyjna
- możliwość leczenia kilku zmian jednocześnie
- możliwość leczenia małych zmian położonych w strukturach głęboko położonych lub ważnych życiowo okolic mózgu
- uniknięcie napromieniowania całego mózgowia
- szybki powrót do wyjściowej sprawności



Terapia protonowa



CHTH (kapecytabina; inhibitory EGFR)

Terapia dokanałowa (cytarabina, Depocyte, MTX, ARA-C; *rituximab, trastuzumab*)

Leczenie wspomagające

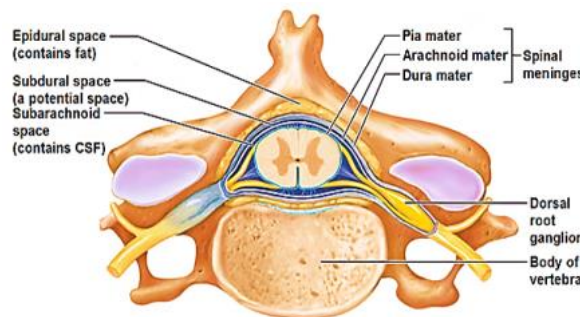
- Leczenie przeciwozrzętkowe - GKS
- Leczenie przeciwdrgawkowe
- Leczenie przeciwlękowe/przeciwdepresyjne
- Leczenie przeciwzakrzepowe > wysokie ryzyko VTE !
- Leczenie zakażeń oportunistycznych
- Rehabilitacja – sprawność

Nowotwory rdzenia kręgowego

Stanowią < 5% nowotworów ośrodkowego układu nerwowego

wewnątrzprzestrzennokowe

- zewnątrzprzestrzennokowe (80%)
- wewnątrzprzestrzennokowe (20%)



zewnątrzprzestrzennokowe

- pierwotne nowotwory kręgosłupa (osteoma, osteochondroma, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, chondrosarcoma, MM)
- struniak
- przerzuty nowotworowe (**20x częstsze** niż pierwotne nowotwory kręgosłupa).

Najczęstsza lokalizacja przynasadowa część trzonu kręgu





zespół ucisku rdzenia kręgowego

- kompresja torebki rdzenia kręgowego przez guz w przestrzeni nadtwardówkowej
- 65% przerzut (rak płuca, rak gruczołu krokowego, rak piersi, rak nerki)
 - 70% kr TH (rak płuca, rak piersi)
 - 20% kr L (rak j. grubego, nowotwory miednicy)
 - 10% kr C
- naciek rdzenia przez bezpośrednią inwazję części kostnych kręgów

Neurologiczne stany nagłe zespół ucisku rdzenia kręgowego



Leczenie :



odbarczenie rdzenia kręgowego – laminektomia
stabilizacja kręgosłupa

leczenie p/bólowe
GKS
RTH



Złamania patologiczne w przebiegu przerzutów nowotworowych do kości



wyst. u 20% pacjentów (wśród nich 50% w przebiegu raka piersi)

złamania dotyczą kk kręgosłupa, miednicy, żeber

Leczenie:

RTH, zabieg neuroortopedyczny, bifosfoniany, CHTH, HTH

w przypadku istniejących lub zagrażających złamań patologicznych ->
RTH + zabiegi stabilizujące

Neurologiczne stany nagłe - wzrost ciśnienia śródczaszkowego



Przyczyny :

pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

przerzuty nowotworowe (r. płuca; czerniak, r. kosmówki, r. nerki, r. tarczycy, r. piersi, chłoniaki, białaczki)

Objawy:

ból głowy

nudności wymioty

senność

spowolnienie

zaburzenia poznawcze

Leczenie:

20% mannitol

hiperwentylacja (zwiększenie naczyń mózgowych)

GKS



Neurologiczne stany nagłe stan drgawkowy

Definicja :

Długotrwały (20-30 min) napad drgawek ciągłych lub powyżej dwa epizody drgawkowe bez pełnej normalizacji stanu ogólnego Pacjenta

Przyczyny:

przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego

leki MTX, IFO, ARA-C, DDP

Leczenie:

Diazepam

Fenobarbital

Neurologiczne stany nagłe krwotok mózgowy



Powoduje wzrost ciśnienia śródczaszkowego -> wgłobienie

W onkologii wynika najczęściej z naciekania naczyń mózgowych przez nowotwór (najczęściej przerzut), koagulopatii (w nowotworach układu krwiotwórczego), leukostazy (kumulacja komórek białaczkowych w drobnych naczyniach mózgowych)

Najczęściej w przebiegu czerniaka , nowotworów zarodkowych, kosmówczaka, RCC

Objawy:

Ostre krwawienie – drgawki, objawy ogniskowe (afazja, hemiplegia, połowiczna utrata czucia, zaburzenia widzenia)

Powolne krwawienie - najczęściej w przebiegu koagulopatii

Leczenie:

kontrola CTK, leczenie onkologiczne, leczenie zaburzeń krzepnięcia , leczenie chirurgiczne

Kardiologiczne stany nagłe



ostra niewydolność krążenia

antracykliny >400mg/m² uszkodzenie/martwica kardiomiocytów;
pochodne fluoropirymidyn;
terapię anty HER2 (blokowanie szlaków ErbB2);
endoksan (HD); mitoksantron;
RTH



Niewydolność krążenia dotyczy ok 5% pacjentów

Objawy:

tachykardia , obniżona tolerancja wysiłku, objawy niewydolności LK, obniżenie EF LV

zaburzenia rytmu serca

ostra niewydolność krążenia w przebiegu rakowiaka, pheochromocytoma

wstrząs kardiogeny

nowotwory serca



Urologiczne stany nagłe - krwawienie z pęcherza moczowego

Przyczyny:

rak pęcherza moczowego

nowotwory naciekające drogi moczowe

połeczkowe (HD CTX, IFO) / popromienne zapalenie pęcherza moczowego

zaburzenia hemostazy

krwotoczne wirusowe zapalenie pęcherza

Objawy:

retencja moczu

tworzenie skrzepów

niedrożność dróg moczowych

Leczenie:

płukanie pęcherza - konsultacja urologiczna

MESNA

nawodnienie



Gastroenterologiczne stany nagłe

krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego

Nowotwory rzadko są bezpośrednią przyczyną

Owrzodzenia, nieżyt, żylaki przełyku

Masywne krwawienie – wstrząs (u 35% pats)

Leczenie:

Chirurgiczne

koagulacja drogą endoskopową

blokery rec H2

przetaczanie ME

RTH

krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego

Mniejsze zagrożenie życia, rzadziej prowadzi do wstrząsu.

Leczenie miejscowe -> kolonoskopia



Gastroenterologiczne stany nagłe

niedrożność przewodu pokarmowego

występuje u **25-40%** pacjentów

u pacjentów z zaawansowanym nowotworem niedrożność związana jest przyczynowo z nowotworem

najczęściej w przebiegu:

raka żołądka, raka jelita grubego, raka trzustki, raka jajnika

Pulmonologiczne stany nagłe



VCSS (vena cava superior syndrome)

zatorowość płucna

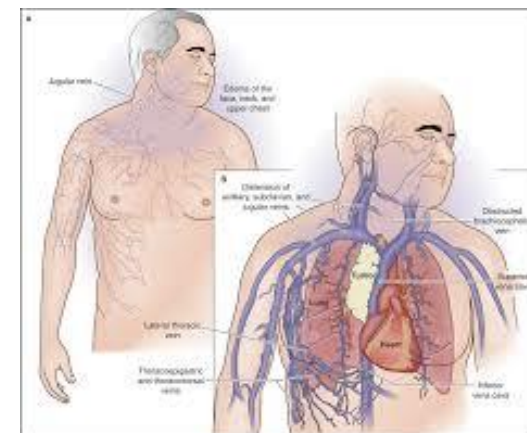
niedrożność dróg oddechowych

polekowe/popromienne choroby płuc

- rak płuca (75%; SCLC)
- chłoniaki przedniego śródpiersia
- przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia (r. piersi, nowotwory jądra)
- Inne – zakrzepica wtórna do cewników żylnych, sarkoidoza, gruźlica, wole zamostkowe

nasilenie dolegliwości w pozycji leżącej !

GKS



rokowanie –mOS 7-8msc

Source: U.S. Census Bureau, U.S. Census 10, U.S. Census 20.
 Census and Economic Statistics, www.census.gov/economic/



Pulmonologiczne stany nagłe

niedrożność dróg oddechowych

Przyczyny:

- zajęcie krtani przez nowotwór
- porażenie nerwów krtaniowych
- naciekanie nowotworowe tchawicy, oskrzeli
- ucisk z zewnątrz przez powiększone węzły chłonne

Leczenie:

- tracheostomia
- wycięcie zmiany
- protezowanie
- leczenie p/nowotworowe (CHTH/RTH)

Pulmonologiczne stany nagłe



zatorowość płucna

Przyczyny:

Wysokie ryzyko zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej uzależnione jest od rodzaju, zaawansowania choroby nowotworowej, leczenia p/nowotworowego, schorzeń współistniejących, rodzaju zaburzeń w układzie krzepnięcia

Uszkodzenie naczyń przez komórki nowotworowe – ekspozycja TF

Ryzyko wzrasta wraz z obecnością cewników centralnych, stosowaniem chemioterapii, HTH (TAM, progestageny)

Większa częstość incydentów zatorowo-zakrzepowych w przebiegu raka trzustki, raka płuca, raka gr. krokowego, raka jajnika, raka piersi

Diagnostyka:

D-dimery

KT/angio-KT

USG żył kkd

RTG klp

EKG

Leczenie:

profilaktyka nefarmakologiczna – pończochy

HDCz

leczenie trombolityczne

Zaburzenia metaboliczne i wodno-elektrolitowe w przebiegu chorób nowotworowych



Zespół ostrego rozpadu guza (ATLS)

Gwałtowne rozwijające się zaburzenia metaboliczne, będące powikłaniem terapii p/nowotworowej

Obecność masywnych zmian w obrębie jamy brzusznej, śródpiersia

Dotyczy nowotworów chemiowrażliwych

**Table 2: Risk of TLS
According to Tumor Type**

Degree of Risk	Tumor Type
High	Burkitt's lymphoma High-grade non-Hodgkin's lymphoma Lymphoblastic lymphoma T-cell acute leukemia Other acute leukemias
Moderate	Low-grade lymphoma treated with chemotherapy/radiation/corticosteroids Multiple myeloma Breast carcinoma treated with chemotherapy/hormonal therapy Small-cell lung carcinoma Germ-cell tumors (seminoma, ovarian)
Low	Low-grade lymphoma treated with interferon Merkel's cell carcinoma Medulloblastoma Adenocarcinoma of the gastrointestinal tract

TLS: tumor lysis syndrome.

Source: Reference 5.

Zaburzenia metaboliczne i wodno-elektrolitowe w przebiegu chorób nowotworowych - zespół ostrego rozpadu guza (ATLS)



LTLS (Laboratory Tumour Lysis Syndrome)/CTLS (Clinical Tumour Lysis Syndrome)

Table 1 Cairo-Bishop Definition of Laboratory Tumor Lysis Syndrome

Element	Value	Change from Baseline
Uric acid	≥ 476 micromol/L (8 mg/dL)	25% increase
Potassium	≥ 6.0 mmol/L (or 6 mEq/L)	25% increase
Phosphorous	≥ 2.1 mmol/L (6.5 mg/dL) for children or ≥ 1.45 mmol/L (4.5 mg/dL) for adults	25% increase
Calcium	≤ 1.75 mmol/L (7 mg/dL)	25% decrease

NOTE: Two or more laboratory changes within the period from 3 days before to 7 days after cytotoxic therapy are required to establish the diagnosis of tumor lysis syndrome.

From Coiffier et al.[43] Reproduced with permission.

Table 2 Cairo-Bishop Clinical Tumor Lysis Syndrome Definition* and Grading

Complication	Grade					
	0	1	2	3	4	5
Creatinine ^{b,c}	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$	$1.5 \times \text{ULN}$	$>1.5-3.0 \times \text{ULN}$	$>3.0-6.0 \times \text{ULN}$	$>6.0 \times \text{ULN}$	Death
Cardiac arrhythmia ^b	None	Intervention not indicated	Nonurgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically or controlled with device (eg, defibrillator)	Life-threatening (eg, arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	Death
Seizure ^b	None	-	One brief, generalized seizure; seizures(s) well controlled by anticonvulsants; or infrequent focal motor seizures not interfering with ADL	Seizures in which consciousness is altered; poorly controlled seizure disorder, with breakthrough generalized seizures despite medical intervention	Seizures of any kind which are prolonged, repetitive, or difficult to control (eg, status epilepticus, intractable epilepsy)	Death

* Clinical tumor lysis syndrome defined as laboratory tumor lysis syndrome plus at least one clinical complication

^b Not directly or probably attributable to therapeutic agent.

^c If no institutional ULN is specified, age/sex ULN creatinine may be defined as follows: >1 to <12 years of age, both male and female, 61.6 mmol/L; ≥ 12 to <16 years, both male and female, 88 mmol/L; ≥ 16 years, female, 105.6 mmol/L, male, 114.4 mmol/L.

ADL = activities of daily living; CHF = congestive heart failure; ULN = upper limit of normal.

From Coiffier et al.[40] Reproduced with permission.

Zaburzenia metaboliczne i wodno-elektrolitowe w przebiegu chorób nowotworowych - zespół ostrego rozpadu guza (ATLS)



Rozpadające się komórki uwalniają K^+ , kwas moczowy, fosfor

Kwas moczowy w kwaśnym środowisku cewek nerkowych może się odkładać w postaci kryształków w kanalikach zbiorczych i moczowodach -> ostra niewydolność nerek

Objawy:

ból brzucha

bezmocz, skąpomocz, ból kolkowy

hipokalcemia – tężyczka, wymioty, brak apetytu

hiperkaliemia – osłabienie, arytmie komorowe z zatrzymaniem akcji serca

Leczenie:

nawodnienie 24-48h przed i w trakcie CHTH

allopurinol – blokuje oksydazę moczanową i powstawanie kw moczowego

rasburykaza – rekombinowana forma oksydazy moczanowej – katalizuje enzymatyczne utlenianie kwasu moczowego do allantoiny (zmniejsza stężenie kwasu moczowego)

Zaburzenia metaboliczne i wodno-elektrolitowe w przebiegu chorób nowotworowych - hiperkalcemia



najczęściej obserwowane zaburzenie metaboliczne u chorych na nowotwory !!!

Przyczyny:

nasiloną aktywność resorpcyjną osteoklastów w obszarach sąsiadujących z przerzutami do kości

objaw zespołu paranowotworowego

nowotwór produkuje białko PTH podobne

ektopowe wydzielanie PTH przez nowotwór czynnej postaci wit D przez komórki nowotworowe (chłoniaki)

Objawy:

hipotonia

osłabienie mięśni

zaburzenia psychiczne, śpiączka

bradykardia, skrócenie QT, niemiaryowość

nudności, wymioty, niedrożność

wielomocz, odwodnienie, brak łaknienia, świąd

Leczenie:

nawodnienie – wyrównanie niedoborów płynów Furosemid – forsowanie diurezy

bifosfoniany iv – pamidronian, kwas zoledronowy

kalcytonina sc

GKS

Zaburzenia metaboliczne i wodno-elektrolitowe w przebiegu chorób nowotworowych - hiponatremia



Przyczyny:

sekwestracja płynów i sodu u pacjentów z masywnymi obrzękami
intensywne biegunki , wymioty, stan niedrożności, wysięki do jam ciała
nefropatia (np. po DDP)
niewydolność nadnerczy
zespół paranowotworowy SIADAH – bez hipowolemii lub obrzęku – często w przebiegu SCLC

Objawy:

osłabienie
brak łaknienia
splątanie, senność, śpiączka, zmiany zachowania

Leczenie:

u pacjentów z obrzękami i objawami retencji płynów – ograniczenie podaży płynów i NaCl !
ostra hiponatremia ($<125\text{mmol/l}$) – hipertoniczny roztwór NaCl + furosemid

zbyt szybki wzrost stężenia sodu – neurologiczne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego !!!

