



# Leczenie skojarzone

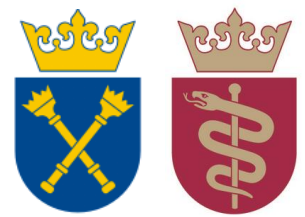
# Wielodyscyplinarność leczenia onkologicznego

**Paweł Potocki**

Katedra i Klinika Onkologii

[www.onkologia.cm-uj.krakow.pl](http://www.onkologia.cm-uj.krakow.pl)

[pawel.potocki@uj.edu.pl](mailto:pawel.potocki@uj.edu.pl)



# Jak leczymy?

## Leczenie radykalne vs paliatywne

### Leczenie radykalne

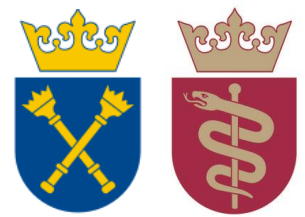
- Wyleczenie – najwyższy priorytet
- Agresywna, skojarzona terapia
- Stosunkowo krótki czas leczenia
- Jakość życia w trakcie leczenia – drugorzędowa (leczenie wspomagające – tak, redukcja intensywności – w ostateczności)



### Leczenie paliatywne

- Równowaga: długość vs jakość życia
- Kontrola objawów choroby, zatrzymanie progresji, uniknięcie powikłań
- Leczenie bezterminowe – „chronicyzacja”
- Minimalizacja toksyczności (redukcja intensywności i leczenie wspomagające)

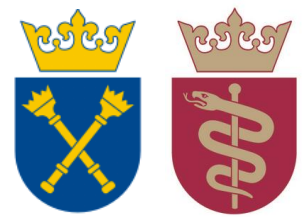




# Jak leczymy?

## Aksjomaty

- **Choroba przerzutowa jest nieuleczalna – można leczyć tylko paliatywnie**
  - Typowo: dostępne metody leczenia nie mają wystarczającego stosunku skuteczności do toksyczności by zniszczyć wszystkich ogniska choroby
  - Wyjątki: nowotwory o wielkiej chemiowrażliwości; nowotwory o powolnej biologii dające pojedynczy przerzut; immunoterapia; „cuda terapeutyczne” (ekstremum krzywej prawdopodobieństwa)
- **Jeśli widać jeden przerzut – jest ich więcej**
  - Typowo: nie widać całej objętości choroby (część ognisk jest poniżej rozdzielczości przestrzennej lub tkankowej dostępnych metody obrazowania)
  - Wyjątki: nowotwory o powolnej biologii dające pojedynczy przerzut

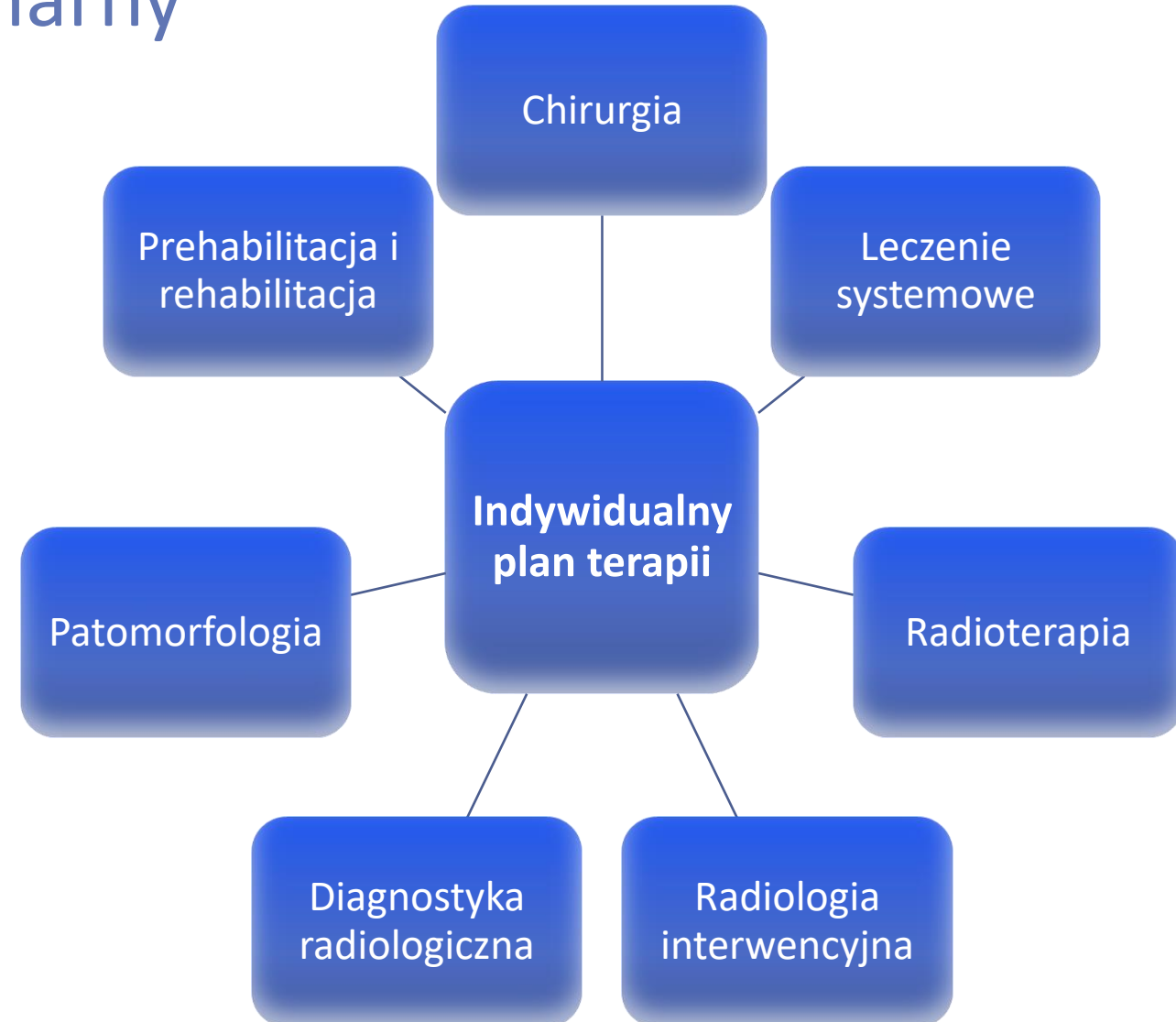


# Kto leczy?

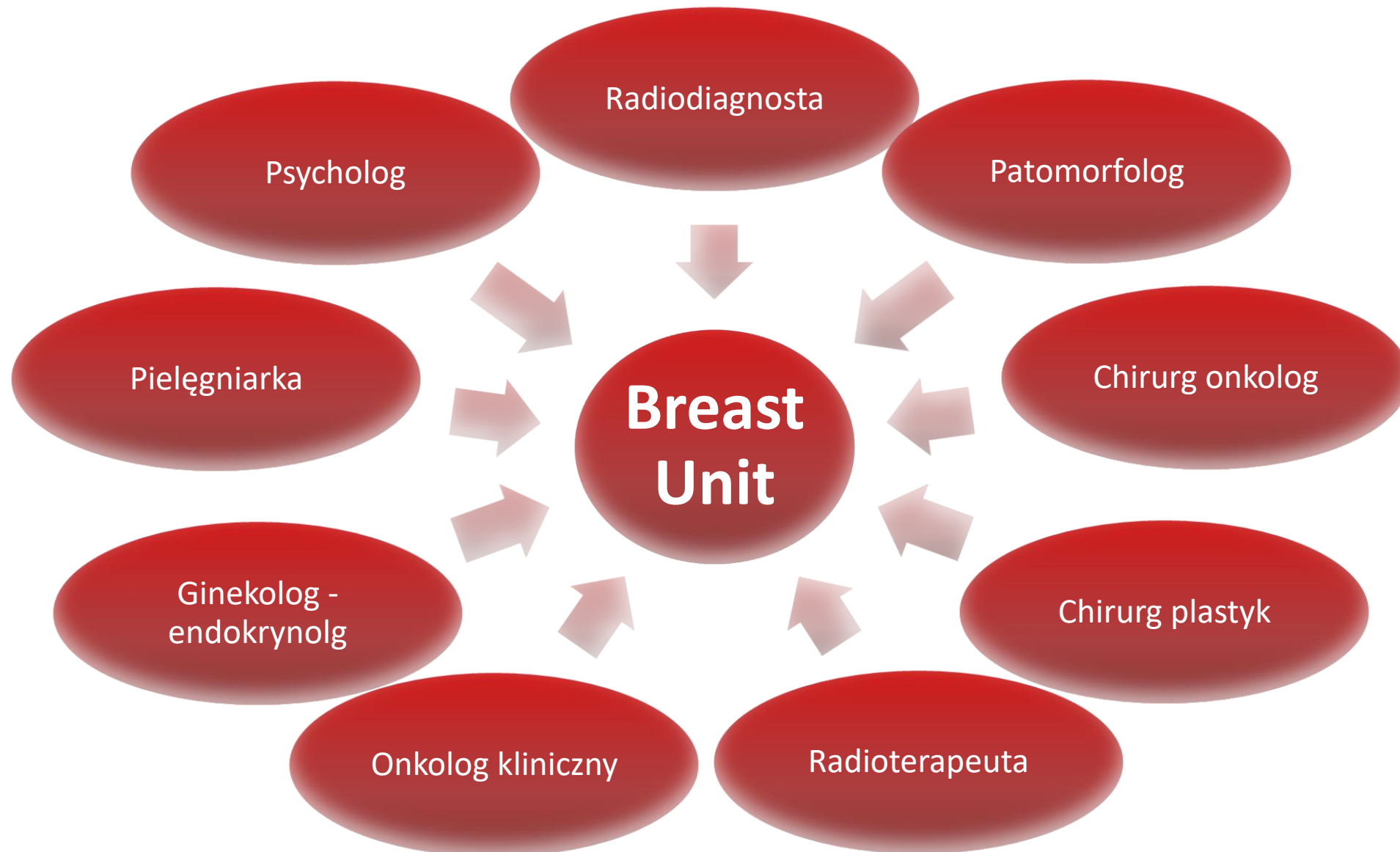
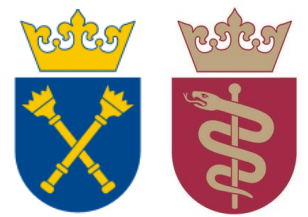
## MDT – zespół wielodyscyplinarny

### MDT:

- Specjaliści różnych dziedzin
- Podspecjalizacja w danej grupie chorób – rola „high volume centers”
- Infrastruktura
  - Ludzka
  - Sprzętowa
  - Organizacyjna
- Bliska współpraca



# MDT na przykładzie „Breast unit”





# Jak leczymy?

## Na jakiej podstawie powstaje plan leczenia

### Biologia nowotworu:

- Ocena histopatologiczna
- Molekularne czynniki prognostyczne/predykcyjne
- Konsekwencje metaboliczne

### Stopień zaawansowania:

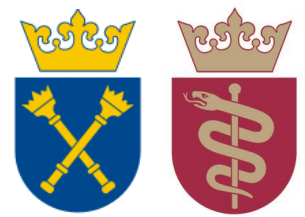
- Ocena kliniczna
- Guz pierwotny
- Regionalne LN
- Przerzuty odległe

### Kondycja pacjenta:

- Stan sprawności
- Obciążenia
- Wiek biologiczny
- Wsparcie społeczne

### PLAN LECZENIA:

- Cel terapii (radykalny /paliatywny)
- Priorytety
- Sekwencja modalności leczenia
- Spodziewane problemy
- Co po wyleczeniu?
- Co w przypadku nawrotu?



# Biologia nowotworu

## Skąd wziąć te informacje? Co z nich mamy?

### ■ Jakie typy badań wykonujemy:

- Histopatologiczne – ocena morfologii tkanki nowotworu i jej stosunku do sąsiednich tkanek zdrowych
- Immunohistochemiczne – ocena ekspresji błonowych markerów związanych z poszczególnymi ścieżkami karcynogenezy (np. ekspresji receptorów hormonalnych, receptorów czynników wzrostu czy cytokeratyn)
- Molekularne – ocena ekspresji genów i obecności patologicznych białek w tkance guza (np. mutacje aktywujące w EGFR, RAS, RAF i innych)

### ■ Jaki materiał i skąd:

- Tkankowy = histopatologiczny. Cytologia (BAC) jest najczęściej niedostateczna do pełnego rozpoznania.
- Z ogniska pierwotnego lub regionalnych LN lub przerzutów. W przypadku różnych lokalizacji – kierujemy się spodziewaną jakością materiału oraz minimalizacją powikłań przy pobraniu (np. lepiej z płytko położonego przerzutu w wątrobie niż z patologicznego węzła przy wnące śledziony)

### ■ Co z tego mamy:

- Wiedza o rokowaniu (nowotwór agresywny vs indolentny)
- Wrażliwość na leczenia (czynniki predykcyjne – na jakie terapie nowotwór ma szansę zareagować)
- Informacja o zmianie powyższych parametrów w czasie (rola powtórnych biopsji)



# Zaawansowanie nowotworu

## Skąd wziąć te informacje? Co z nich mamy?

### ■ Jakich informacji potrzebujemy:

- T – guz pierwotny: umiejscowienie; wielkość; stosunek do narządów sąsiednich; operacyjność.
- N – regionalne węzły chłonne: zajęte przez nowotwór czy odczynowe; umiejscowienie; wielkość, stosunek do narządów sąsiednich, operacyjność.
- M – przerzuty odległe: obecne czy tylko tak się nam wydaje (łagodne zmiany guzkowe u chorego ze znanym nowotworem); ilość; umiejscowienie; wielkość, stosunek do narządów sąsiednich; operacyjność.
- Stopień uszkodzenia narządów zajętych przez nowotwór (wydolne, skompensowane, niewydolne)
- Zespoły paranowotworowe: metaboliczne, hormonalne i immunologiczne konsekwencje obecności nowotworu

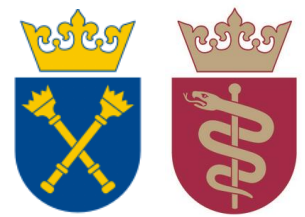
### ■ Jakie badania wykonujemy:

- Wywiad + badanie przedmiotowe
- Badania czynnościowe – określenie funkcji zajętych narządów (np. transaminazy i bilirubina przy zajęciu wątroby)
- **Obrazowe**

### ■ Co z tego mamy:

- Wiedza o rokowaniu (nowotwór wczesny vs miejscowo zaawansowany vs uogólniony)
- Lokalizacja ognisk pod kątem zaplanowania leczenia miejscowego

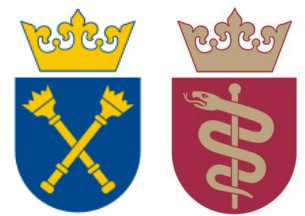




# Zaawansowanie nowotworu

## Jakie badania obrazowe

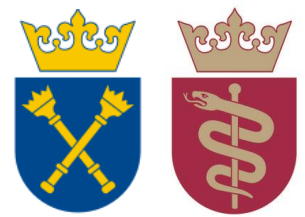
- **Tomografia komputerowa – „koń roboczy”**
  - Zalety: dobrze zbalansowana między rozdzielczością przestrzenną i tkankową, dostępnością, inwazyjnością, powtarzalnością
  - Wady: kontrast (ryzyko toksyczności a bez niego TK bezużyteczna dla onkologa); promieniowanie jonizujące; rozdzielczość tkankowa niedostateczna do różnicowania między drobnymi ogniskami nowotworu, a zmianami odczynowymi
- **MRI – „jeśli ciasno i możliwość leczenia miejscowego niepewna”**
  - Zalety: świetna rozdzielczość tkankowa; sekwencje specyficzne dla niektórych tkanek; brak ekspozycji na promieniowanie jonizujące, kontrast mniej toksyczny i nie zawsze konieczny
  - Wady: uzyskanie wysokiej rozdzielczości przestrzennej wydłuża czas badania; podobnie liczne sekwencje; niezadowalająca dostępność; implanty metaliczne; wyższy koszt



# Zaawansowanie nowotworu

## Jakie badania obrazowe

- **PET** – „nowotwór vs łagodny guzek – jeśli TK i MRI zawiodą”
  - Zalety: coraz więcej znaczników o coraz wyższej specyficzności (w standardzie FDG; cholina, octan; fluorek, oktreotyd; PSMA; liczne inne w trakcie badań); 2w1 - mapa gromadzenia znacznika + TK
  - Wady: liczne czynniki wpływające na gromadzenie znaczników; logistyka i dostępność; koszt.
- **scyntygrafia** – „starsza kuzynka PET”
  - Zalety: liczniejsze i lepiej sprawdzone niż w PET znaczniki; lepsza dostępność; trwalsze i powszechniejsze izotopy
  - Wady: obraz typowo w 2D; również liczne czynniki wpływające na gromadzenie znaczników;
- **Badania nieprzekrojowe (non-cross sectional): USG, RTG**
  - „jeśli nie spodziewamy się nic znaleźć lub wystarczy nam bardzo zgrubna ocena”
  - Zalety: bardzo dobra dostępność; mała inwazyjność; niski koszt; możliwość częstego powtarzania
  - Wady: niska dokładność, niska wartość porównawcza; tylko wyjątkowo dostateczne do stageru



# Stan chorego

## Skąd wziąć te informacje? Co z nich mamy?

### ■ Cele:

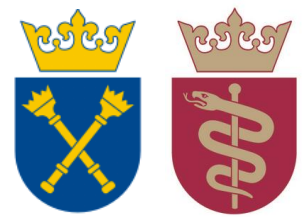
- Ocena możliwości znoszenia działań niepożądanych leczenia
  - chory zniesie wszystkie opcje terapii – mogę wybrać najskuteczniejszą
  - chory nie zniesie wielu spośród opcji terapii – muszę wybrać bezpieczną
- Przygotowanie chorego do diagnostyki i leczenia – zapobieganie przewidywalnym problemom

### ■ Interwencje – prehabilitacja czyli podniesienie sprawności chorego przed wystąpieniem działań niepożądanych terapii:

- Optymalizacja leczenia chorób współistniejących (np. czy optymalna kontrola nadciśnienia czy cukrzycy)
- Ocena występowania typowych zaburzeń wtórnych do nowotworu (np. kacheksja, depresja, koagulopatia)
- Przygotowanie się na typowe kroki diagnostyczne

### ■ Co z tego mamy:

- Dobór terapii odpowiedniej do możliwości chorego
- Zmniejszenie ilości powikłań (w tym śmiertelnych)
- Poprawa jakości życia



# Jak leczymy?

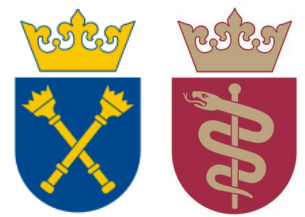
## Wybór modalności leczenia

### Chorobę uogólnioną leczymy systemowo

- Chemioterapia cytotoksyczna
- Leczenie celowane:
  - Hormonoterapia
  - Terapia antyproliferacyjna
  - Terapia antyangiogenna
  - Immunoterapia

### Chorobę zlokalizowaną leczymy miejscowo

- Chirurgia
- Igłowe techniki ablacyjne
- Radioterapia
  - Teleterapia
  - Brachyterapia
  - Radiochirurgia (SBRT, Gamma Knife, Cyber Knife etc)
- Radiologia interwencyjna



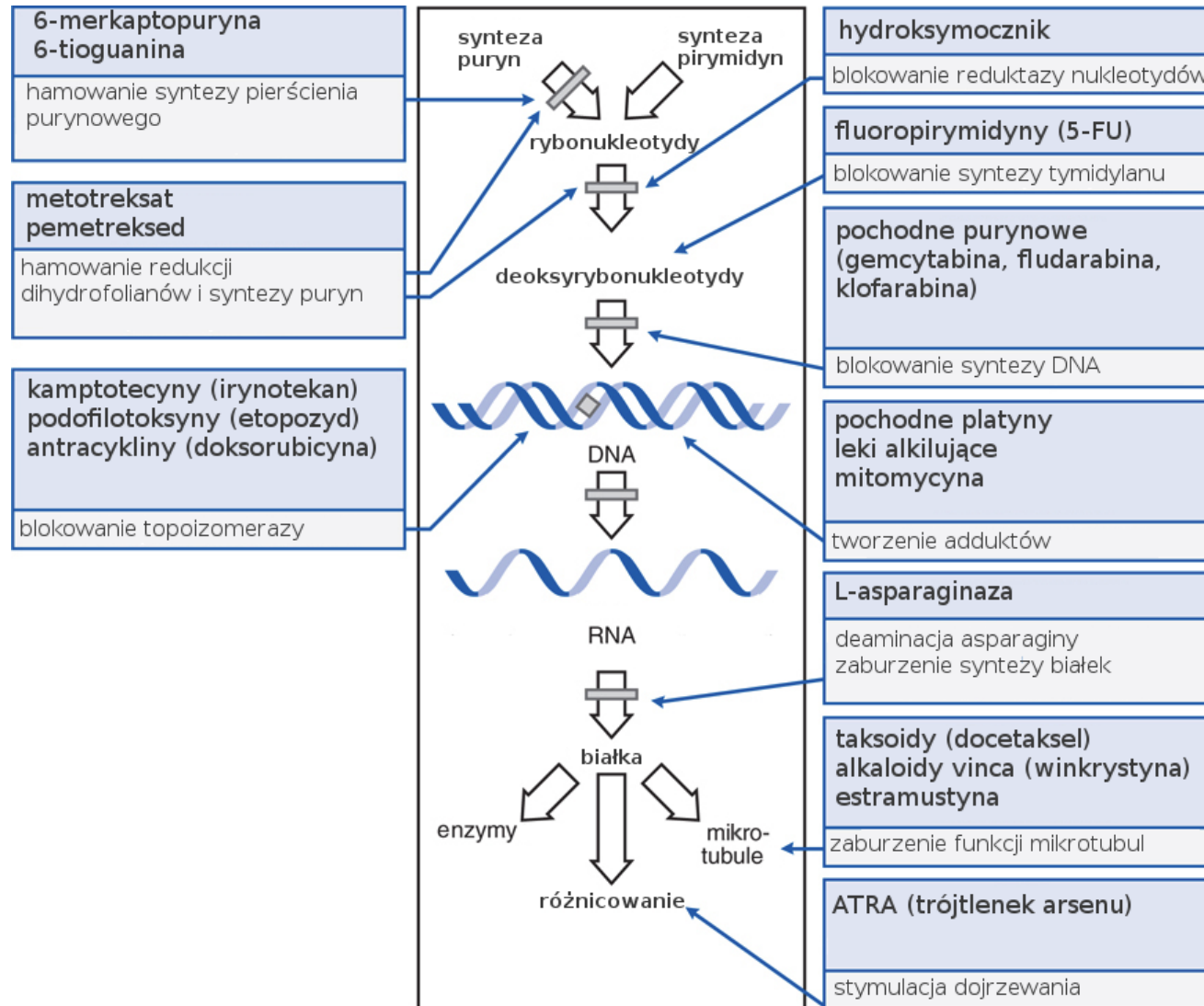
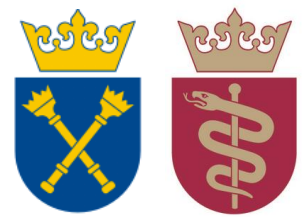
# Leczenie celowane – w opozycji do chemioterapii

## ■ Chemioterapia

- Chemiczne (często kowalencyjne) uszkodzenie DNA, RNA, białek.
- zahamowanie podziałów
- wymuszenie nekrozy lub apoptozy
- Rozwój: od cząsteczki do poznania mechanizmu jej działania

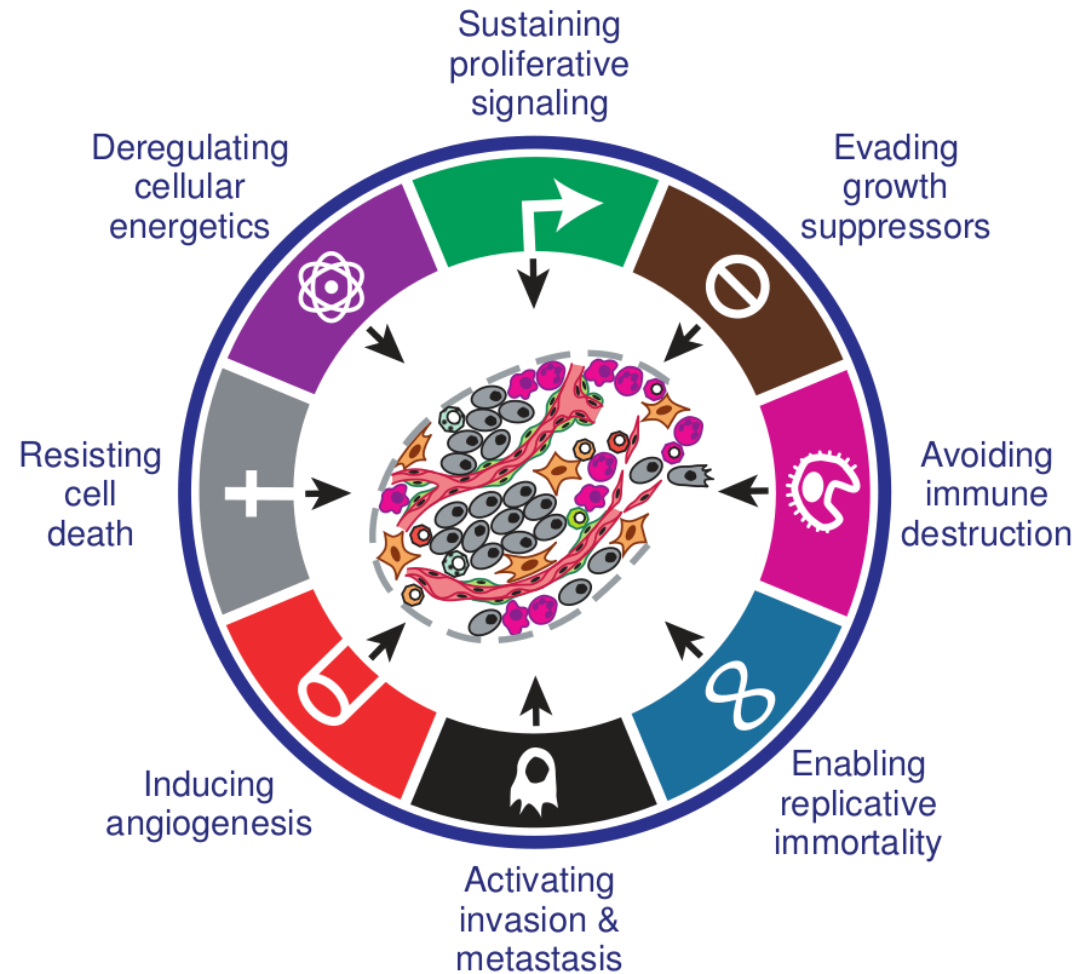
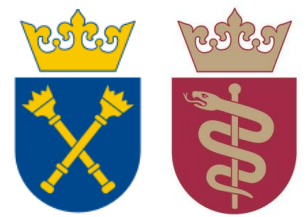


# Chemioterapia cytotoksyczna – mechanizmy działania.

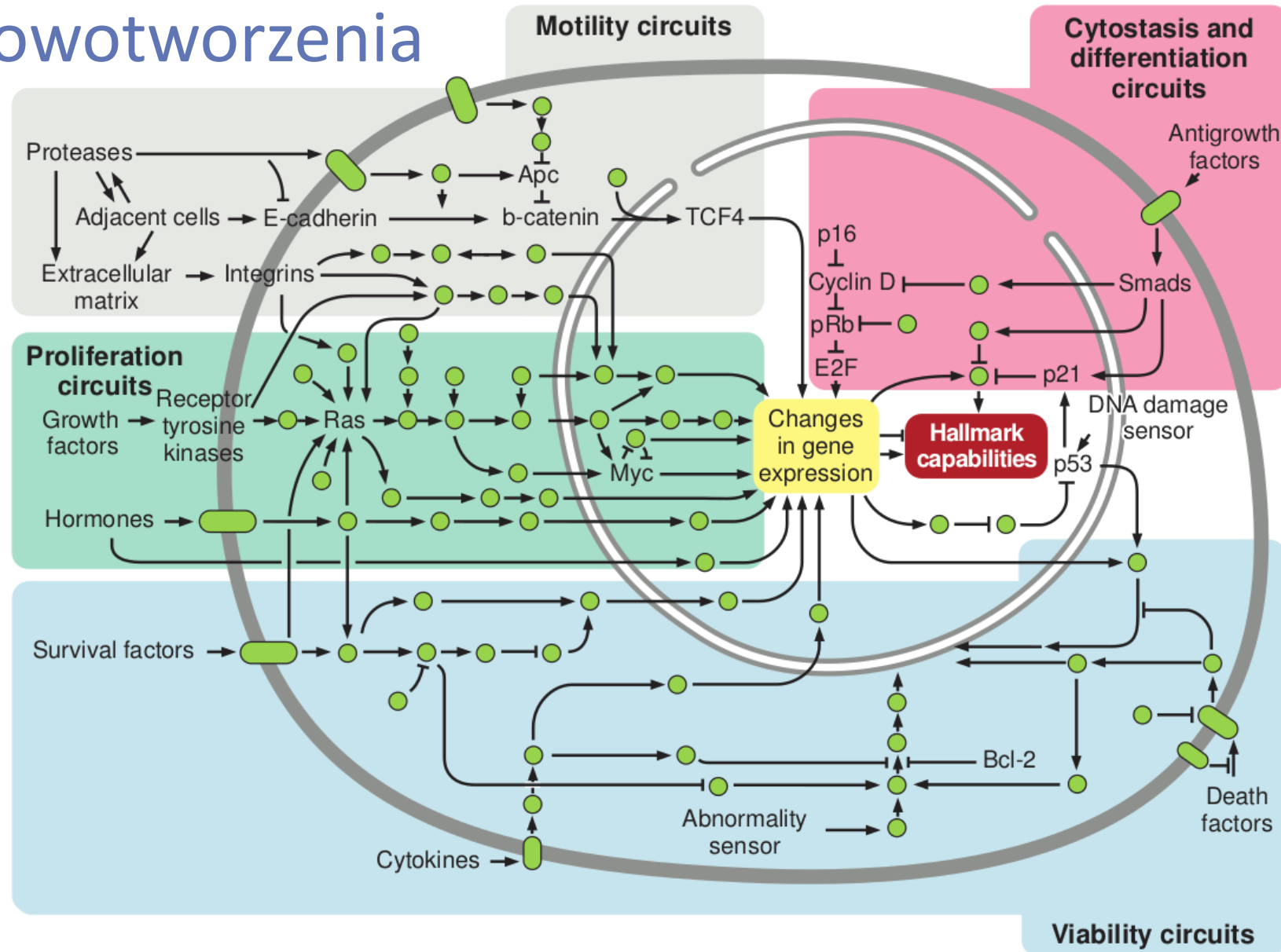
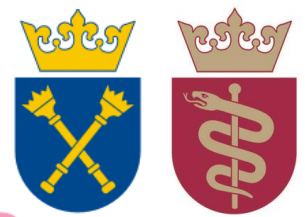


Powtórzcie farmakologię  
do egzaminu z onkologii

# Biologiczne podstawy karcynogenezy - “hallmarks of cancer”.

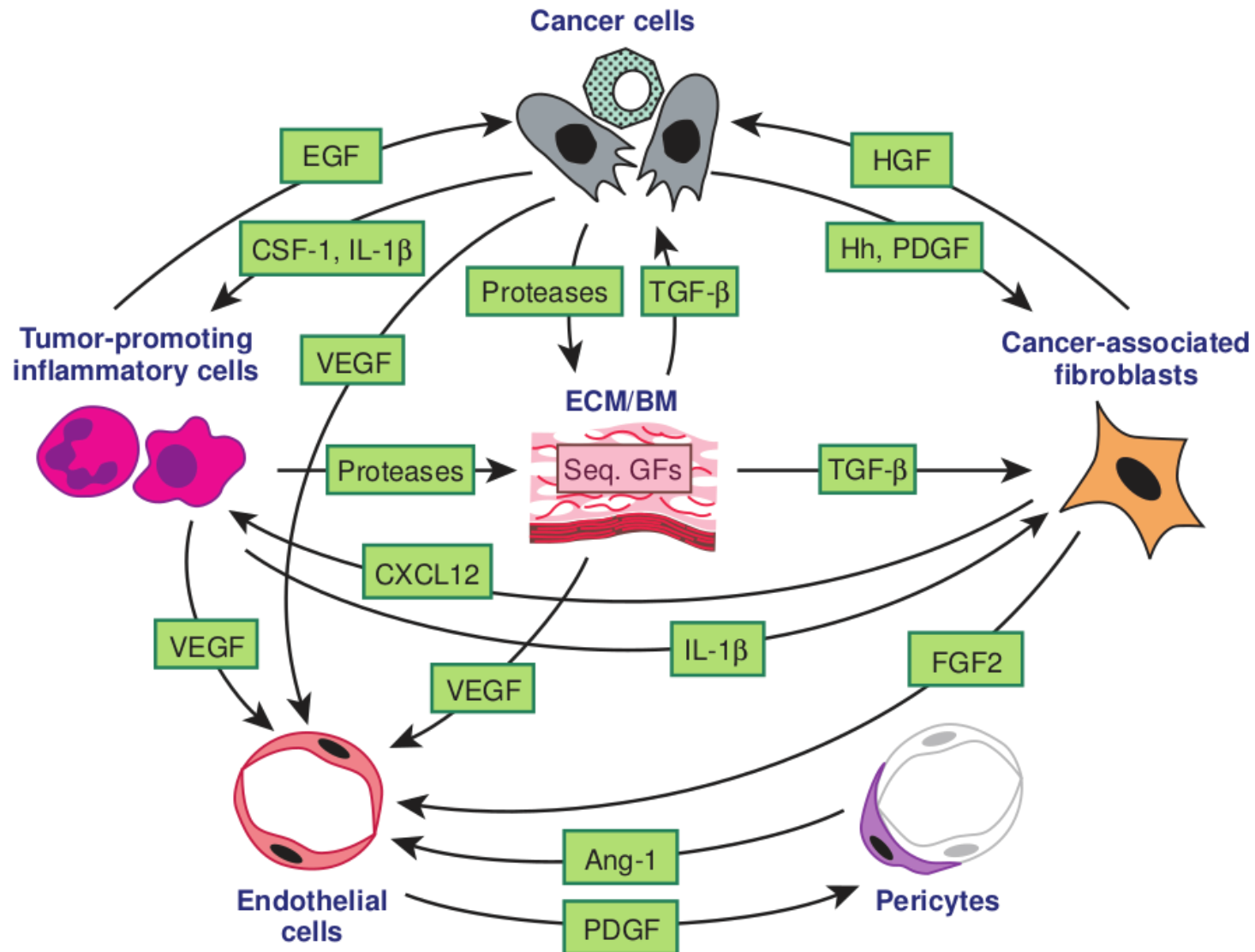


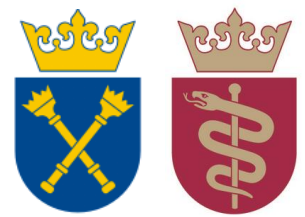
# Biologiczne podstawy karcynogenezy – “drivery” nowotworzenia





# Biologiczne podstawy karcynogenezy – komórka nowotworowa a mikrośrodowisko





# Leki celowane

trastuzumab, pertuzumab, cetuksymab,  
panitumumab, erlotynib, gefitynib,  
afatynib, ozymertynib,

palbocycylib, rybocycylib  
abemacyclic

ritonawir  
metformina

Leki cytotoksyczne  
wenetoklaks

Olaparyb, weliparyb,  
rupakaryb, niraparyb

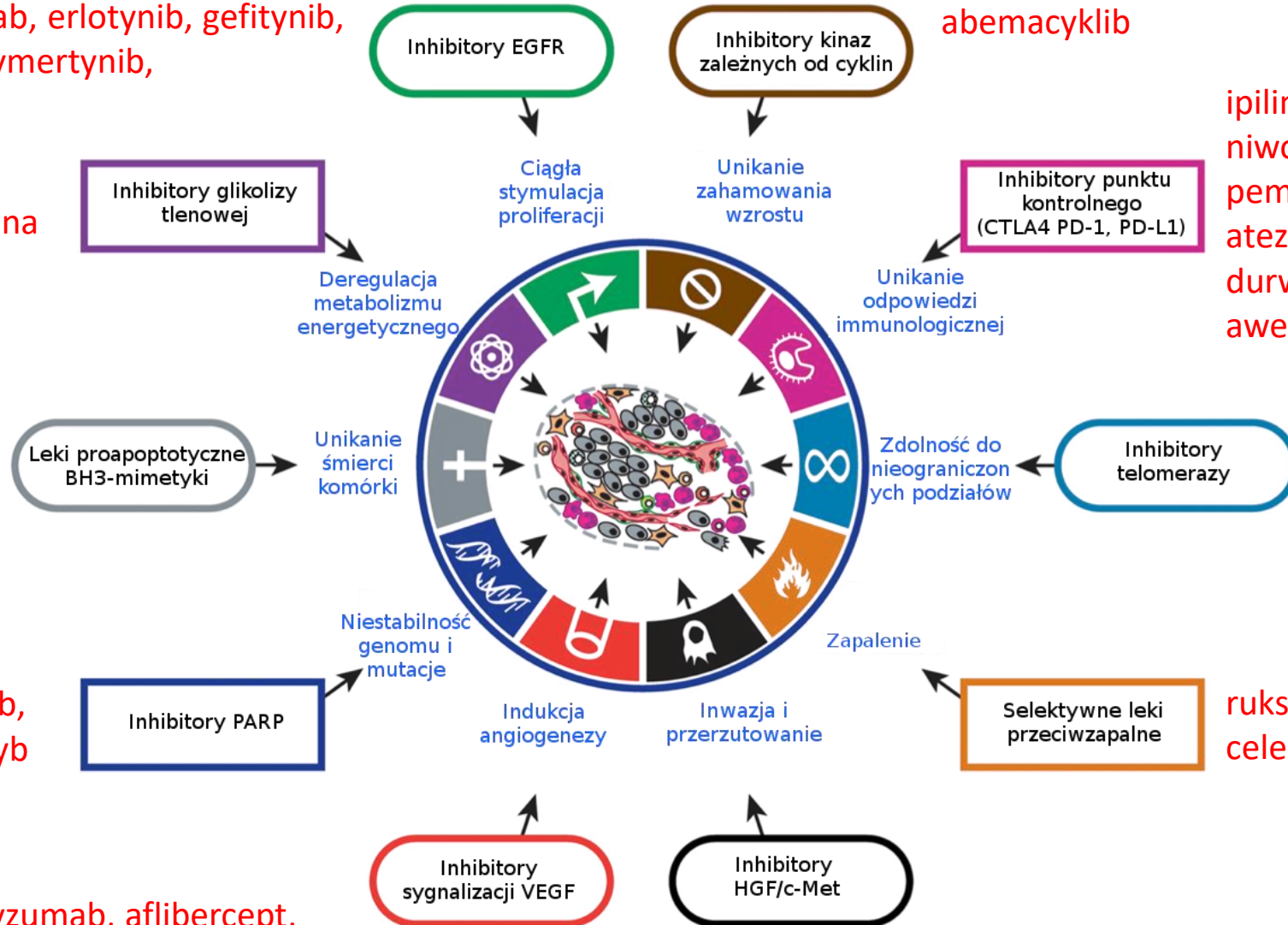
bewacyzumab, aflibercept,  
ramucyrumab, sunitynib, pazopanib, aksytynib,

kabozantynib

ipilimumab,  
niwolumab,  
pembrolizumab,  
atezolizumab,  
durwalumab  
awelumab

daunorubicyna

ruksolitynib,  
celekoksyb



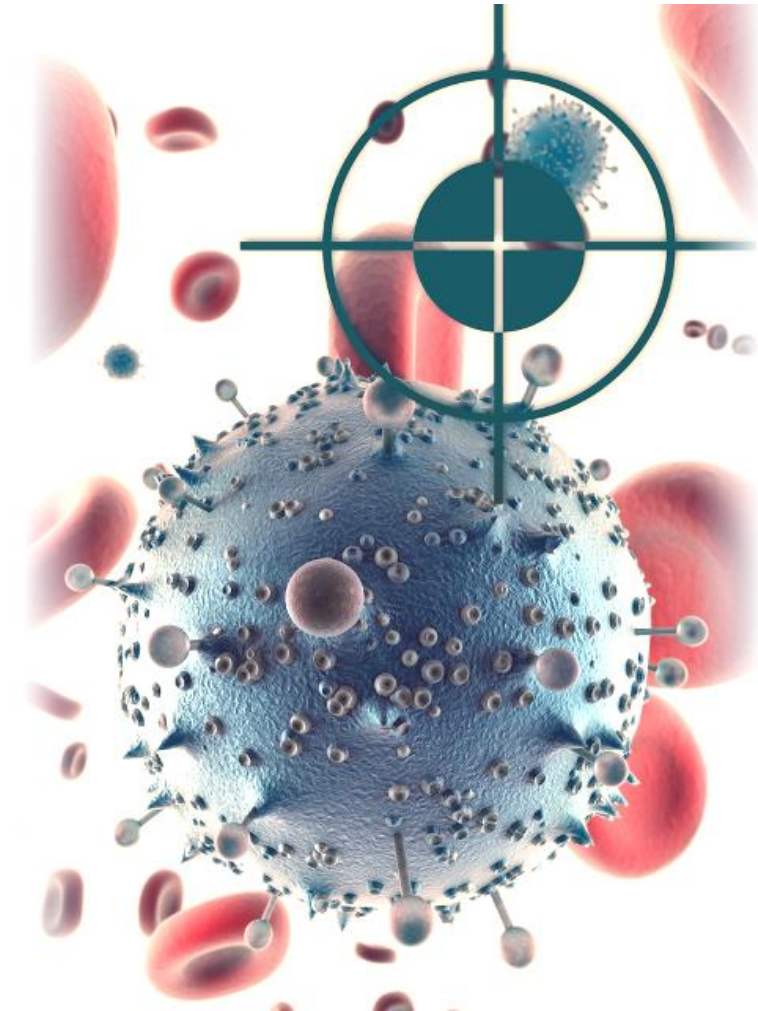
Na podstawie  
Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer.  
Cell 2000;100:57–70; Hanahan D, Weinberg RA.  
Hallmarks of cancer: the next generation.  
Cell 2011;144:646–674

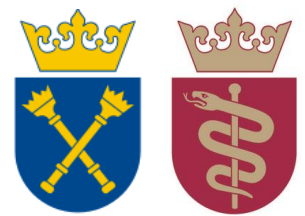
# Leczenie celowane

## – w opozycji do chemioterapii

### ■ Leczenie celowane:

- Blokada konkretnej reakcji/interakcji w mechanizmach regulujących proliferację, przeżycie czy inwazyjność komórki nowotworowej.
- Zahamowanie podziałów lub inwazyjności
- wymuszenie apoptozy, autolizy lub różnicowania.
- Rozwój: od teoretycznego mechanizmu działania do zaprojektowania cząsteczki





# Jak leczymy?

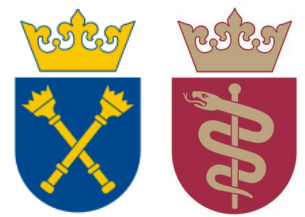
## Wybór modalności leczenia

**Chorobę uogólnioną (systemową)  
leczymy systemowo ... chyba, że:**

- Mniejszość masy choroby odpowiada za większość obrazu klinicznego (niedrożność narządów rurowych; deficyt neurologiczny; ból; krwawienie; nawracające infekcje; zmiany szpecące)
- Nieliczne przypadki nowotworów z dobrymi wynikami miejscowego leczenia choroby oligometastatycznej (rak j. grubego; NET low grade; rak nerki; rak stercza)

**Chorobę zlokalizowaną (miejscową)  
leczymy miejscowo ... chyba, że:**

- Odsetki wyleczeń można poprawić przez eradykację mikroprzerzutów – systemowe leczenie uzupełniające
  - Typowo po leczeniu miejscowym
  - Czasem przed leczeniem miejscowym (przełyk, żołądek, odbytnica, pęcherz moczowy, niektóre podtypy raka piersi)
- Leczenie miejscowe technicznie niewykonalne – systemowe leczenie indukcyjne
- Wyniki leczenia systemowego są lepsze niż metod miejscowych – nowotwory „chemio-wyleczalne” (chłoniaki, SCLC, raki germinalne)



# Jak leczymy?

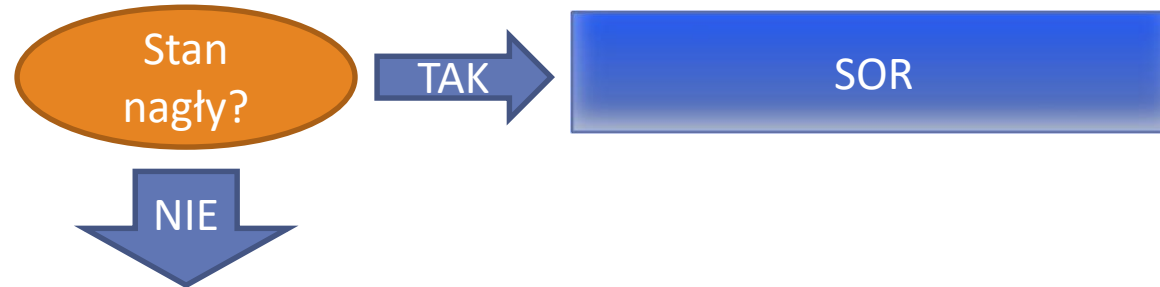
## Nowotwory szczególnie terapeutycznie

- **„Chemo-first”**: Chemioterapię z intencją eradykacji mikroprzerzutów i zmniejszenia ryzyka nawrotu korzystniej jest podać przed leczeniem miejscowym ogniska pierwotnego (nawet jeśli jest ono wyjściowo operacyjne):  
rak przełyku; rak żołądka; rak odbytnicy (NIE całego j. grubego);  
rak pęcherza moczowego; najagresywniejsze podtypy raka piersi.
- **„Chemio-wyleczalne”**: leczenia systemowe zawsze lepsze niż miejscowe. Chorobę wczesną i tak leczy się systemowo. Jest szansa wyleczyć chorobę przerzutową.  
chłoniaki; rak jądra (i inne nowotwory germinalne); ciężowa choroba trofoblastyczna.
- **„OMD-eligible”**: Nieliczne przypadki nowotworów z dobrymi wynikami miejscowego leczenia choroby oligometastatycznej. Jeśli wystąpi pojedynczy przerzut – jego wycięcie ma szansę w tych nowotworach doprowadzić do wyleczenia.  
rak jelita grubego; rak nerki; rak stercza;  
dobrze zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne;



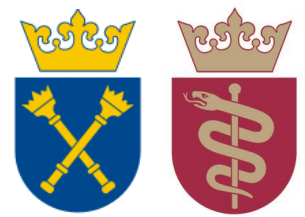
# Jak leczymy? – algorytm decyzyjny

Obraz kliniczny sugeruje  
nowotwór

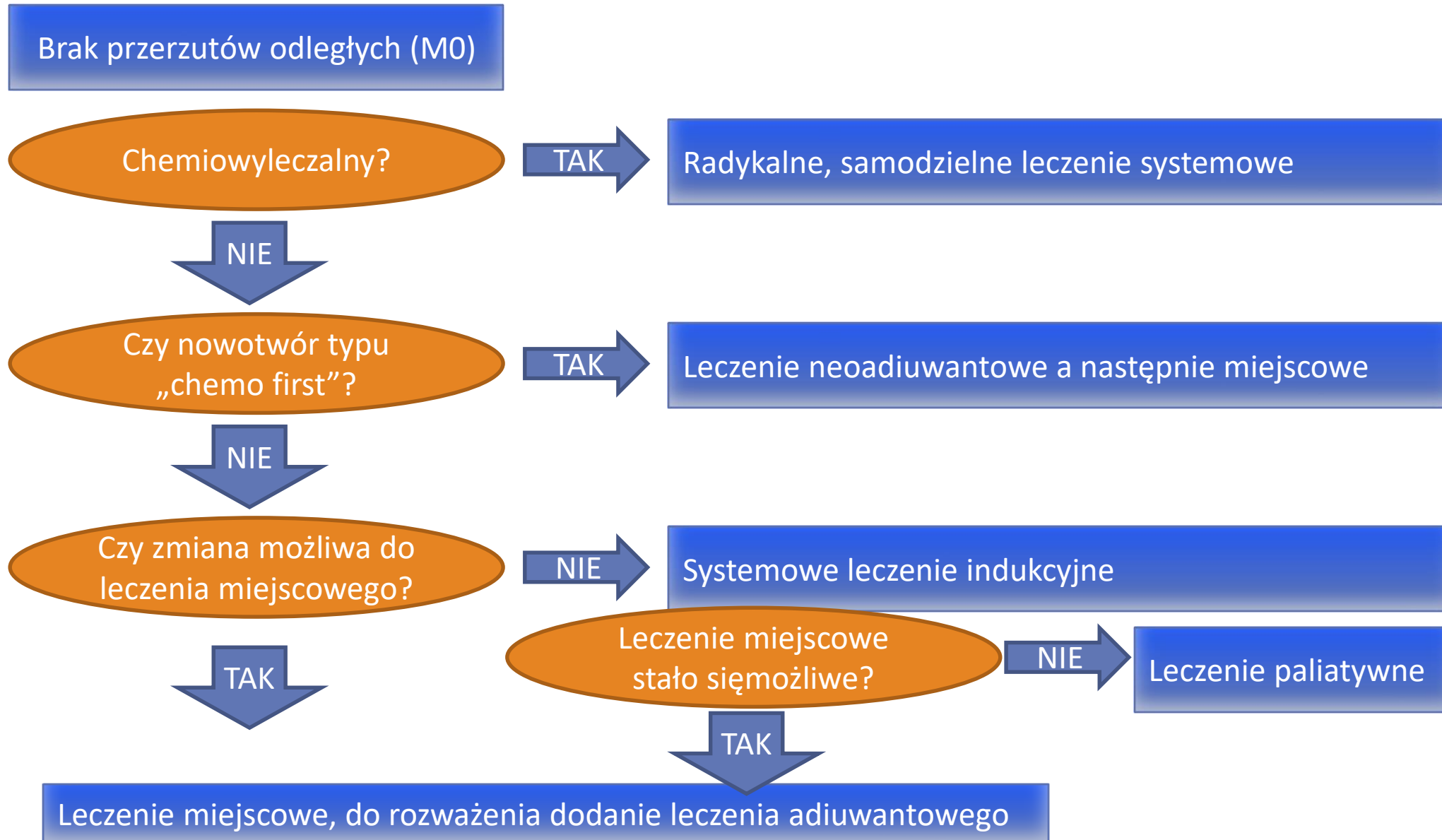


- Poinformować chorego
- Skierować do MDT z wynikami:
  - Morfologii, krzepnięcia, gr. krwi, wirusów
  - Kreatyniny, TSH, informacjami o implantach metalowych
- Prehabilitować

- Diagnostyka w MDT
  - Materiał tkankowy do HP i badań molekularnych
  - Określenie zaawansowania (TK, ew. inne badania)



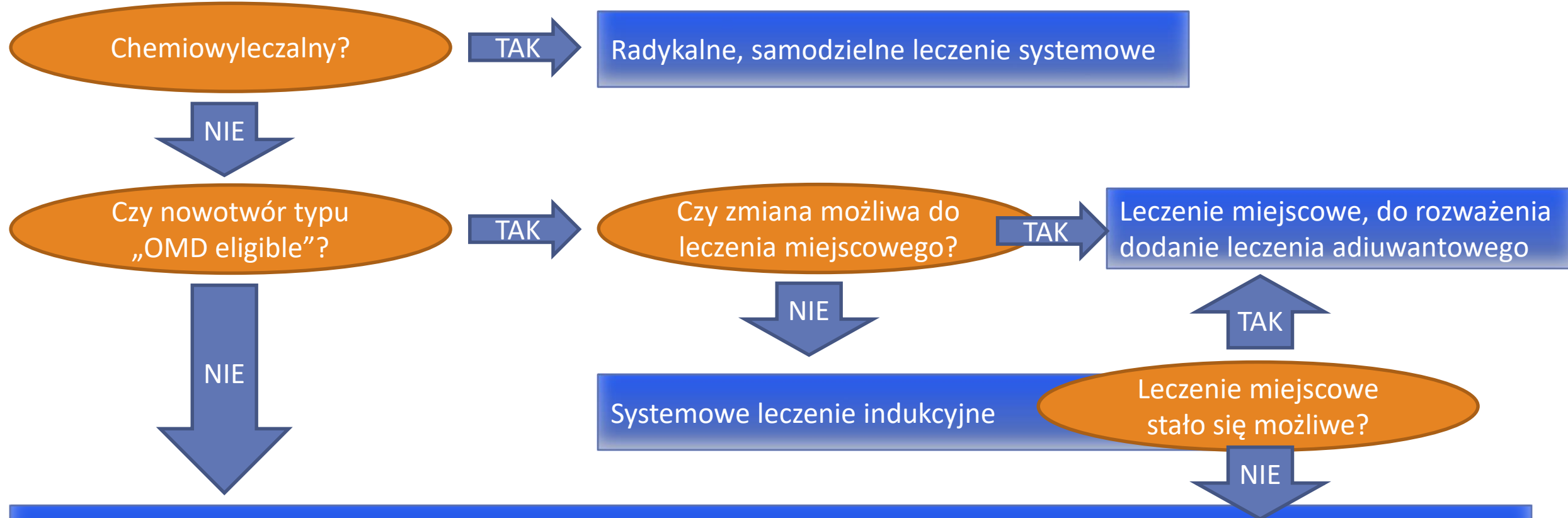
# Jak leczymy? – algorytm decyzyjny





# Jak leczymy? – algorytm decyzyjny

Obecne przerzuty odległe (M1)



**Systemowe leczenie z intencją paliatywną +/- inercje miejscowe na zmiany objawowe**

- Preferowane leczenie celowane
- Chemioterapia jeśli leczenie celowane niedostępne w danej sytuacji





# Problemy onkologiczne i opieki paliatywnej w geriatrici

## Nowotwory układu pokarmowego



**Paweł Potocki**

Katedra i Klinika Onkologii

[www.onkologia.cm-uj.krakow.pl](http://www.onkologia.cm-uj.krakow.pl)

[pawel.potocki@uj.edu.pl](mailto:pawel.potocki@uj.edu.pl)

Dziękuję za uwagę