



Wstęp do onkologii



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM



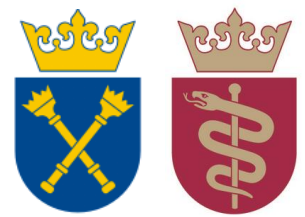
SZPITAL
UNIwersYTECKI
W KRAKOWIE



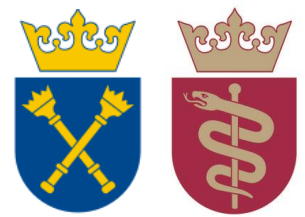
Polskie Towarzystwo
Onkologii Klinicznej

Paweł Potocki

Katedra i Klinika Onkologii
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
Onkologia.cm-uj.krakow.pl



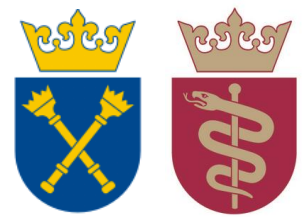
Organizacja kursu



Wykłady

- 1.03.2023 – Paweł Potocki
- 8.03.2023 – Kamil Konopka
- 15.03.2023 – Marcin Sobociński

- Wykłady będą prowadzone w ramach tego samego zespołu Teams.

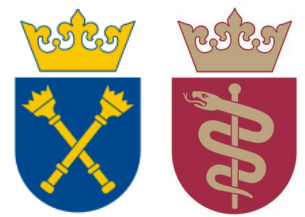


Wykłady

- onkologia.cm-uj.krakow.pl/
- hematologia.cm-uj.krakow.pl

- Harmonogramy zajęć, materiały dydaktyczne, kontakt do asystentów

- Koordynatorzy Kursu
 - Prof. Piotr Wysocki
 - Paweł Potocki (pawel.potocki@uj.edu.pl)
 - Do mnie proszę kierować sprawy studenckie



Seminaria i ćwiczenia

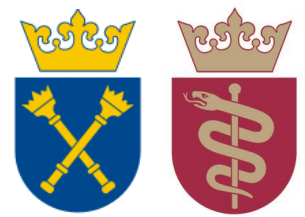
- onkologia.cm-uj.krakow.pl/
- hematologia.cm-uj.krakow.pl

- Harmonogramy zajęć, materiały dydaktyczne, kontakt do asystentów

- Koordynatorzy Kursu
 - Piotr Wysocki
 - Paweł Potocki (pawel.potocki@uj.edu.pl)
 - Do mnie proszę kierować sprawy studenckie



Nauka i praktyka - onkologia w liczbach

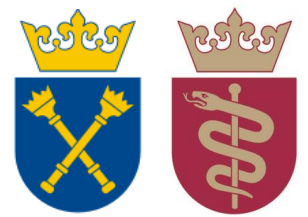


Nowotwory:

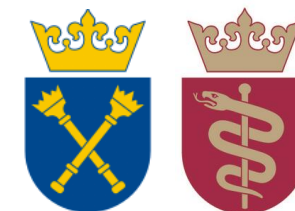
- Trzecia najczęstsza grupa chorób
(po zakaźnych i sercowo-naczyniowych)
- Druga najczęstsza przyczyna zgonu
(po sercowo-naczyniowych)
- Spodziewany awans o jedno miejsce w obu kategoriach w ciągu kolejnych dwu dekad.

Życiowe ryzyko nowotworu w krajach zachodnich:

- Na jakąś formę nowotworu złośliwego zachoruje ok 40% ludzi.
- Co trzecia kobieta
- Co drugi mężczyzna



Nowotwory w Polsce

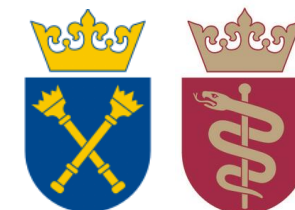


Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku

	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany ASW	Współczynnik standaryzowany ESP2013
Zachorowania				
Mężczyźni	82450	443,5	260,9	565,9
Kobiety	82425	415,6	219,1	400,6
Ogółem	164875	429,1	230,1	463,4
Zgony				
Mężczyźni	54560	293,5	158,6	400,6
Kobiety	45084	227,3	95,5	221,3
Ogółem	99644	259,3	121,3	289,6

Wyleczalność 40%
(średnia światowa ok. 50%)

Nowotwory w Polsce



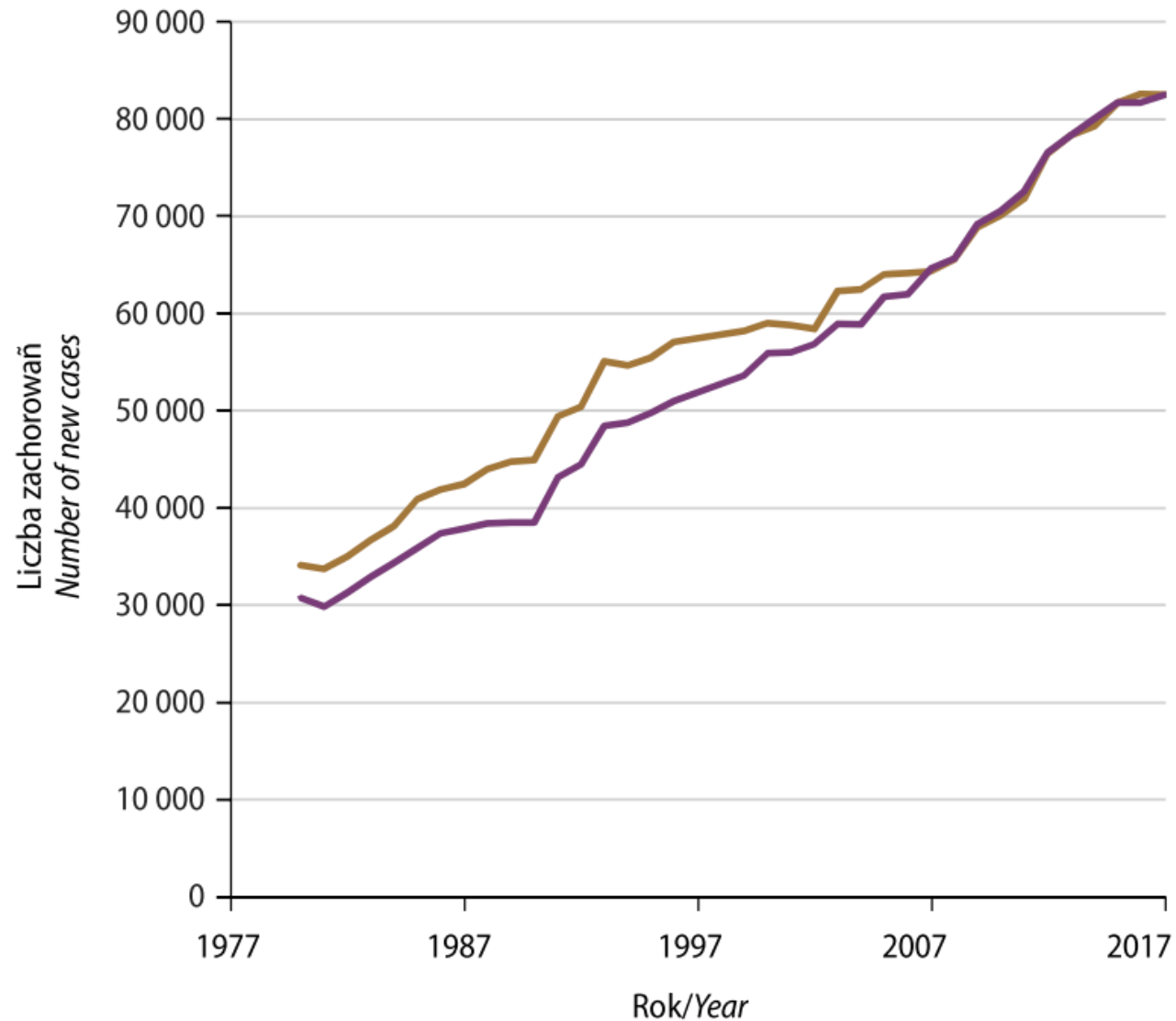
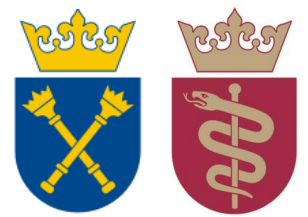
Zestawienie liczbowe lekarzy i lekarzy dentyistów wg dziedziny i stopnia specjalizacji
z uwzględnieniem podziału na lekarzy wykonujących i nie wykonujących zawodu - stan na 31.12.2017

Kardiologia	Lekarska (Podstawowa)	4 342	4 259	0	0	4 342	4 259
Kardiologia dziecięca	Lekarska (Szczegółowa)	142	142	0	0	142	142
Medycyna lotnicza	Lekarska (Wojskowa)	26	19	63	44	89	63
Medycyna morska	Lekarska (Wojskowa)	11	9	7	4	18	13
Medycyna nuklearna	Lekarska (Podstawowa)	303	285	14	13	317	298
Medycyna paliatywna	Lekarska (Szczegółowa)	464	460	0	0	464	460
Medycyna pracy	Lekarska (Podstawowa)	2 022	1 758	2 039	1 623	4 061	3 381
Medycyna ratunkowa	Lekarska (Podstawowa)	998	992	0	0	998	992
Medycyna rodzinna	Lekarska (Podstawowa)	11 090	10 787	401	327	11 491	11 114
Medycyna sądowa	Lekarska (Podstawowa)	157	143	62	53	219	196
Medycyna sportowa (cywilna)	Lekarska (Szczegółowa)	295	275	0	0	295	275
Medycyna sportowa (wojskowa)	Lekarska (Wojskowa)	7	3	2	2	9	5
Medycyna tropikalna	Lekarska (Podstawowa)	180	166	6	6	186	172
Mikrobiologia lekarska	Lekarska (Podstawowa)	102	80	48	30	150	110
Nefrologia	Lekarska (Szczegółowa)	1 264	1 251	1	1	1 265	1 252
Nefrologia dziecięca	Lekarska (Inna)	78	78	0	0	78	78
Neonatologia	Lekarska (Podstawowa)	1 584	1 519	1	1	1 585	1 520
Neurochirurgia	Lekarska (Podstawowa)	577	556	36	32	613	588
Neurologia	Lekarska (Podstawowa)	3 611	3 441	1 026	861	4 637	4 302
Neurologia dziecięca	Lekarska (Szczegółowa)	457	428	1	1	458	429
Neuropatologia	Lekarska (Szczegółowa)	28	24	0	0	28	24
Ochrona radiologiczna	Lekarska (Wojskowa)	0	0	1	0	1	0
Okulistyka	Lekarska (Podstawowa)	3 869	3 598	1 190	1 016	5 059	4 614
Onkologia	Lekarska (Podstawowa)	893	879	0	0	893	879
Onkologia i hematologia dziecięca	Lekarska (Szczegółowa)	202	200	0	0	202	200
Ortopedia i traumatologia narządu ruchu	Lekarska (Podstawowa)	3 610	3 498	562	507	4 172	4 005
Otorynolaryngologia	Lekarska (Podstawowa)	2 388	2 201	1 371	1 199	3 759	3 400
Otorynolaryngologia dziecięca	Lekarska (Szczegółowa)	204	190	0	0	204	190
Patomorfologia	Lekarska (Podstawowa)	637	582	233	192	870	774
Pediatria	Lekarska (Podstawowa)	8 427	7 378	8 730	7 598	17 157	14 976
Pediatria metaboliczna	Lekarska (Inna)	18	17	0	0	18	17
Perinatologia	Lekarska (Inna)	58	58	0	0	58	58
Położnictwo i ginekologia	Lekarska (Podstawowa)	6 834	6 389	1 621	1 373	8 455	7 762
Psychiatria	Lekarska (Podstawowa)	3 730	3 573	705	582	4 435	4 155
Psychiatria dzieci i młodzieży	Lekarska (Podstawowa)	400	362	42	41	442	403
Radiologia i diagnostyka obrazowa	Lekarska (Podstawowa)	3 197	2 964	715	557	3 912	3 521

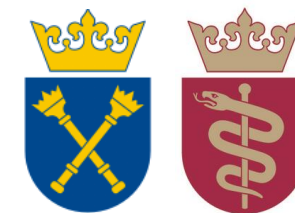
~ 180 nowych chorych
rocznie/onkologa*

*jeśli wszyscy lekarze pracują w Polsce,
a pacjenci rozkładają się po równo

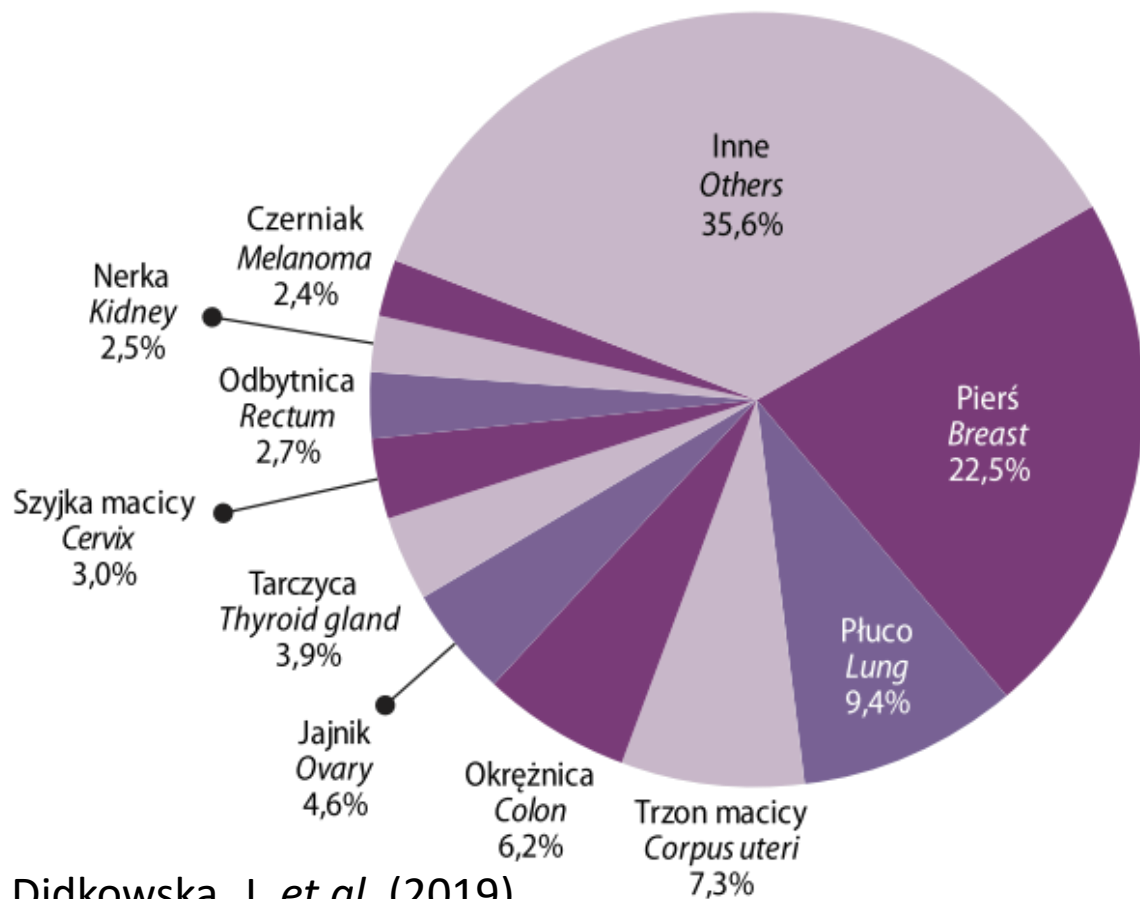
Nowotwory w Polsce



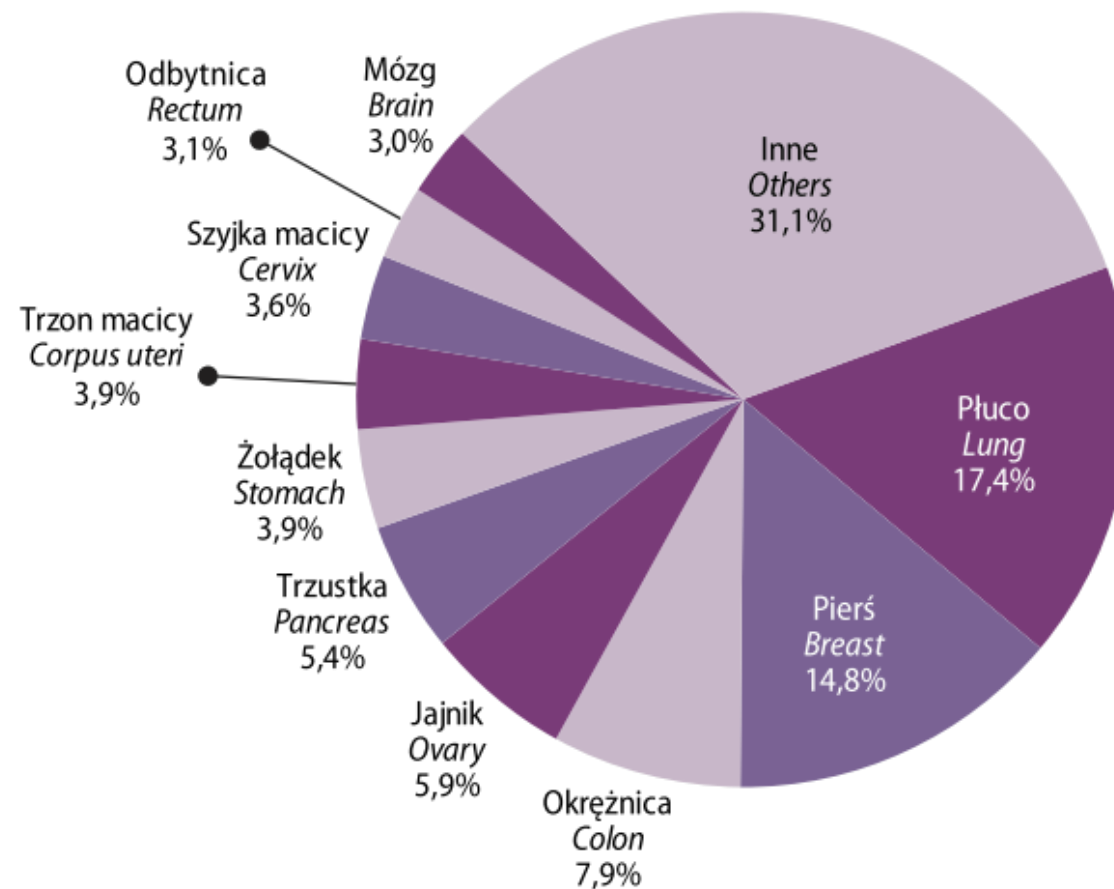
Epidemiologia RJG



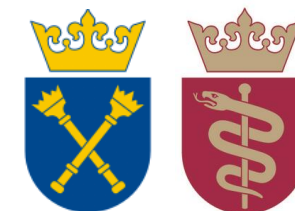
RYSUNEK 2.2. Struktura zachorowań kobiet
FIGURE 2.2. The structure of incidence, females



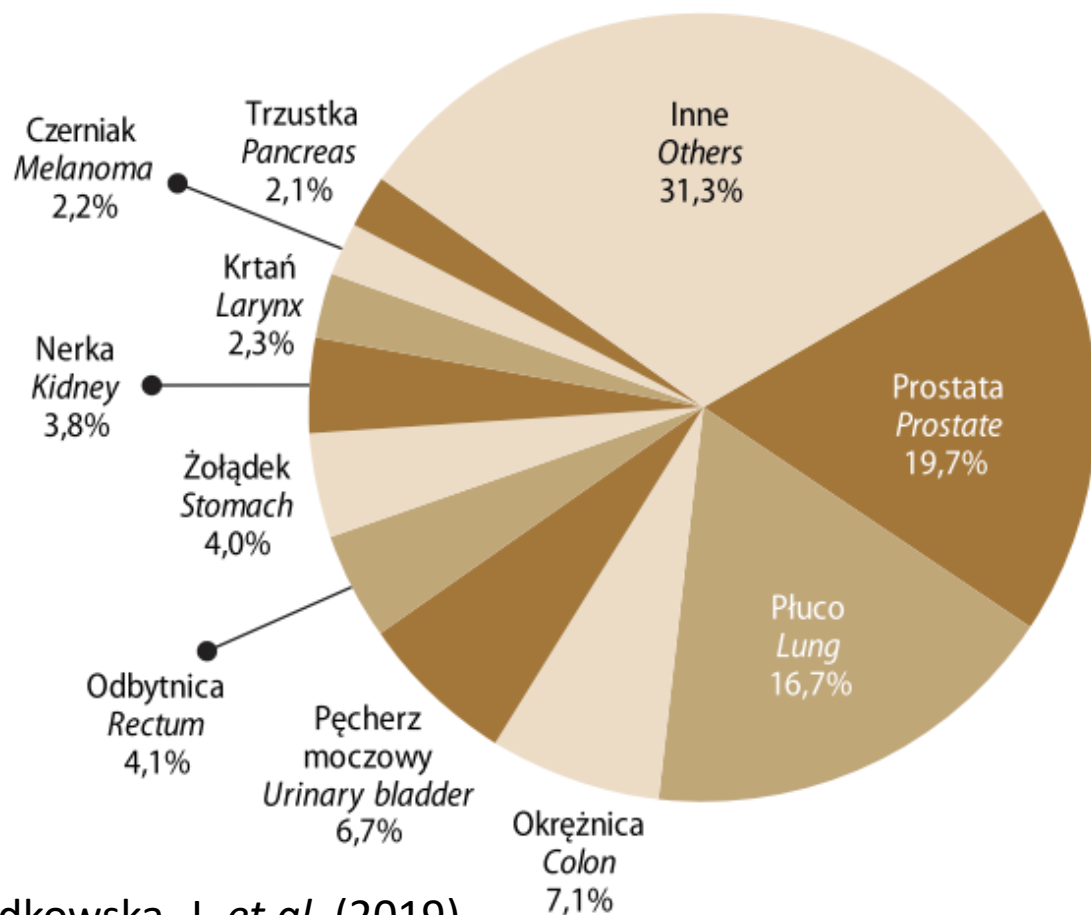
RYSUNEK 2.4. Struktura zgonów kobiet
FIGURE 2.4. The structure of deaths, females



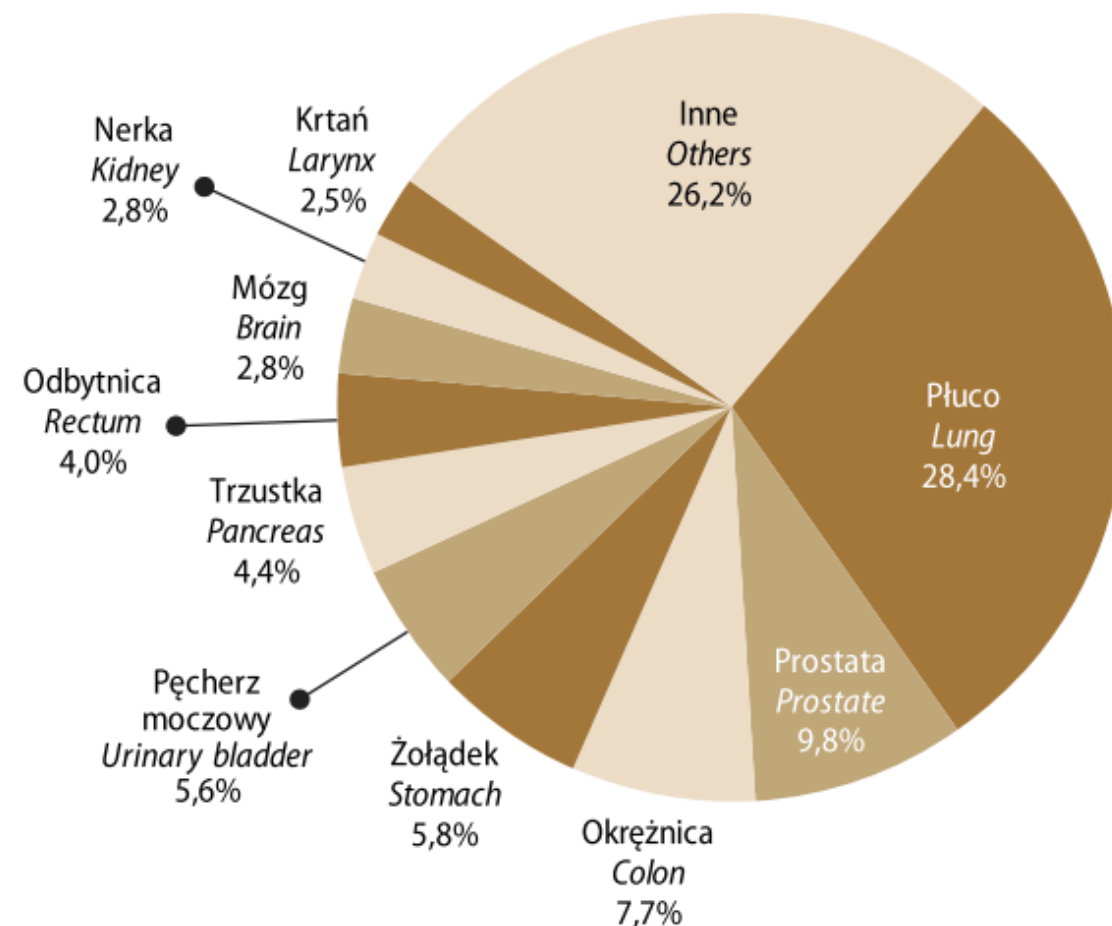
Najczęstsze nowotwory



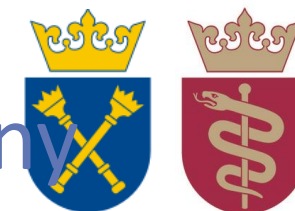
RYSUNEK 2.1. Struktura zachorowań mężczyzn
FIGURE 2.1. The structure of incidence, males



RYSUNEK 2.3. Struktura zgonów mężczyzn
FIGURE 2.3. The structure of deaths, males



Onkologia – najintensywniej rozwijana gałąź medycyny



NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾

About Studies ▾

Submit Studies ▾

Resources ▾

About Site ▾

79188 Studies found for: **Recruiting, Not yet recruiting Studies**

Applied Filters: Recruiting Not yet recruiting

21473 Studies found for: **Recruiting, Not yet recruiting Studies | cancer**

Also searched for **Neoplasm** and **Tumor**. [See Search Details](#)

nowotwory

27,1%

Applied Filters: Recruiting Not yet recruiting

3906 Studies found for: **Recruiting, Not yet recruiting Studies | COVID-19**

Also searched for **COVID** and **SARS-CoV-2**. [See Search Details](#)

COVID-19

4,9%

Applied Filters: Recruiting Not yet recruiting

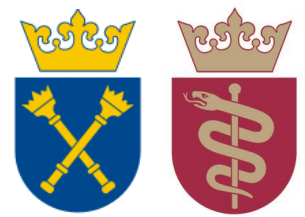
5641 Studies found for: **Recruiting, Not yet recruiting Studies | heart OR cardiac OR coronary**

Also searched for **Heart**, **Cardiac**, and **Coronary**. [See Search Details](#)

kardiologia

7,1%

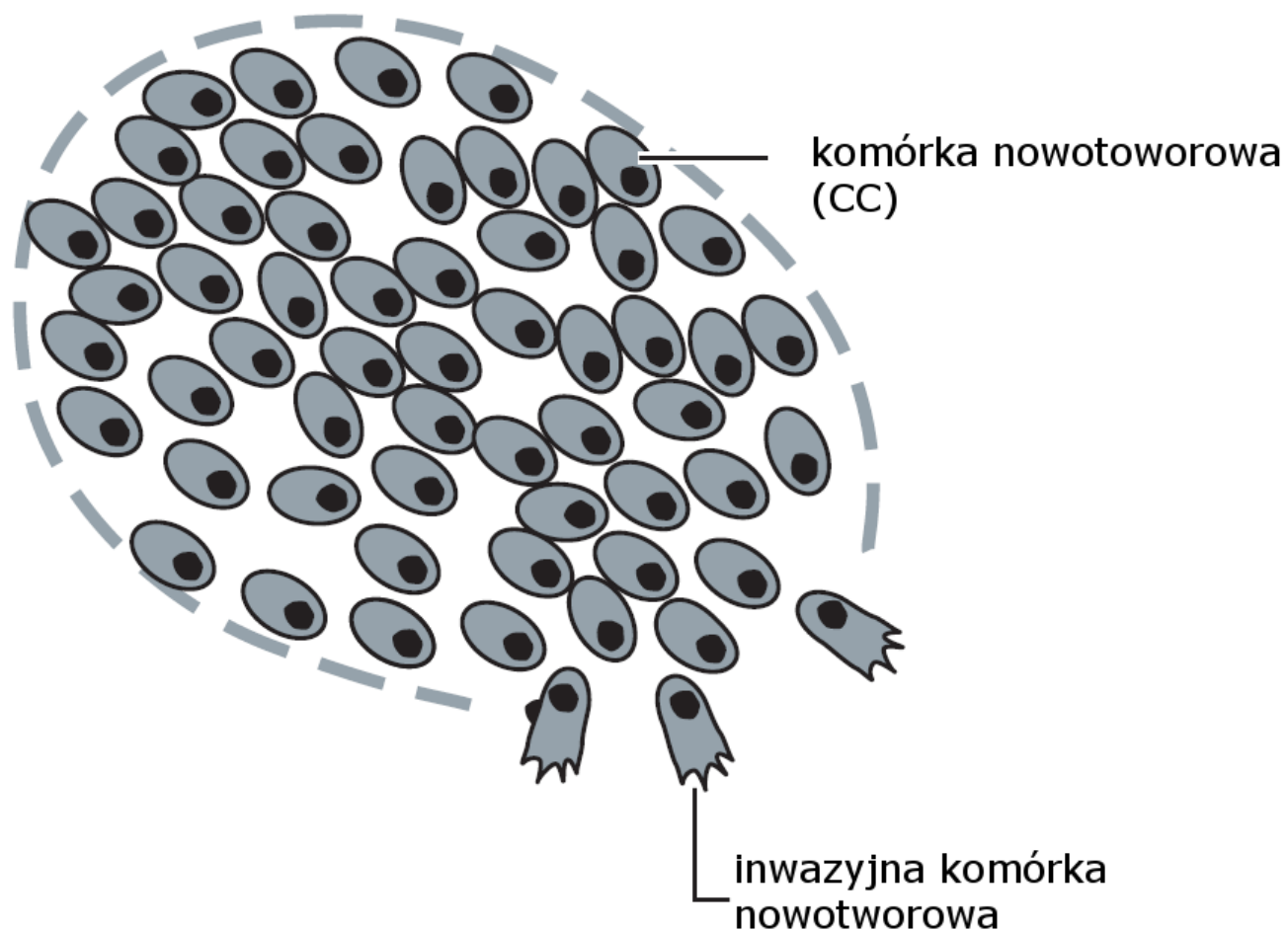
Applied Filters: Recruiting Not yet recruiting

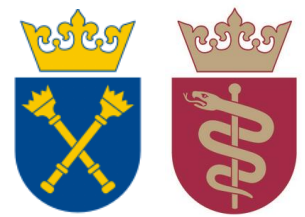


Czym jest nowotwór?

Nowotwór jako choroba inwazyjna – analogia do infekcji

Uproszczony model nowotworu

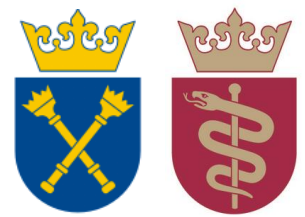




„Infekcyjny” model nowotworu – implikacje dla terapii

Paradygmat całkowitej eradykacji klonu nowotworowego:

- Radykalny zabieg chirurgiczny
- Wysokodawkowa chemioterapia
- Wysokodawkowa radioterapia



Karcynogeneza – grupy genów

- Onkogeny – ich aktywacja napędza karcynogenezę
- Geny supresorowe – ich supresja napędza karcynogenezę
- Geny stabilizujące (opiekuńcze) – ich supresja sprzyja mechanizmom napędzającym karcynogenezę

Geny predysponujące do nowotworzenia



Table 1 Cancer predisposition genes

Gene (synonym(s)) ^a	Syndrome	Hereditary pattern	Second hit	Pathway ^b	Major heredity tumor types ^c
Tumor-suppressor genes					
<i>APC</i>	FAP	Dominant	Inactivation of WT allele	APC	Colon, thyroid, stomach, intestine
<i>AXIN2</i>	Attenuated polyposis	Dominant	Inactivation of WT allele	APC	Colon
<i>CDH1</i> (E-cadherin)	Familial gastric carcinoma	Dominant	Inactivation of WT allele	APC	Stomach
<i>GPC3</i>	Simpson-Golabi-Behmel syndrome	X-linked	?	APC	Embryonal
<i>CYLD</i>	Familial cylindromatosis	Dominant	Inactivation of WT allele	APOP	Pilomatricomas
<i>EXT1,2</i>	Hereditary multiple exostoses	Dominant	Inactivation of WT allele	GLI	Bone
<i>PTCH</i>	Gorlin syndrome	Dominant	Inactivation of WT allele	GLI	Skin, medulloblastoma
<i>SUFU</i>	Medulloblastoma predisposition	Dominant	Inactivation of WT allele	GLI	Skin, medulloblastoma
<i>FH</i>	Hereditary leiomyomatosis	Dominant	Inactivation of WT allele	HIF1	Leiomyomas
<i>SDHB, C, D</i>	Familial paraganglioma	Dominant	Inactivation of WT allele	HIF1	Paragangliomas, pheochromocytomas
<i>VHL</i>	Von Hippel-Lindau syndrome	Dominant	Inactivation of WT allele	HIF1	Kidney
<i>TP53</i> (<i>p53</i>)	Li-Fraumeni syndrome	Dominant	Inactivation of WT allele	p53	Breast, sarcoma, adrenal, brain...
<i>WT1</i>	Familial Wilms tumor	Dominant	Inactivation of WT allele	p53	Wilms'
<i>STK11</i> (<i>LKB1</i>)	Peutz-Jeghers syndrome	Dominant	Inactivation of WT allele	PI3K	Intestinal, ovarian, pancreatic
<i>PTEN</i>	Cowden syndrome	Dominant	Inactivation of WT allele	PI3K	Hamartoma, glioma, uterus
<i>TSC1, TSC2</i>	Tuberous sclerosis	Dominant	Inactivation of WT allele	PI3K	Hamartoma, kidney
<i>CDKN2A</i> (<i>p16^{INK4A}, p14^{ARF}</i>)	Familial malignant melanoma	Dominant	Inactivation of WT allele	RB	Melanoma, pancreas
<i>CDK4</i>	Familial malignant melanoma	Dominant	?	RB	Melanoma
<i>RB1</i>	Hereditary retinoblastoma	Dominant	Inactivation of WT allele	RB	Eye
<i>NF1</i>	Neurofibromatosis type 1	Dominant	Inactivation of WT allele	RTK	Neurofibroma
<i>BMPRIA</i>	Juvenile polyposis	Dominant	Inactivation of WT allele	SMAD	Gastrointestinal
<i>MEN1</i>	Multiple endocrine neoplasia type I	Dominant	Inactivation of WT allele	SMAD	Parathyroid, pituitary, islet cell, carcinoid
<i>SMAD4</i> (<i>DPC4</i>)	Juvenile polyposis	Dominant	Inactivation of WT allele	SMAD	Gastrointestinal
<i>BHD</i>	Birt-Hogg-Dube syndrome	Dominant	Inactivation of WT allele	?	Renal, hair follicle
<i>HRPT2</i>	Hyperparathyroidism. Jaw-tumor syndrome.	Dominant	Inactivation of WT allele	?	Parathyroid, jaw fibroma
<i>NF2</i>	Neurofibromatosis type 2	Dominant	Inactivation of WT allele	?	Meningioma, acoustic neuroma
Stability genes					
<i>MUTYH</i>	Attenuated polyposis	Recessive	?	BER	Colon
<i>ATM</i>	Ataxia telangiectasia	Recessive	?	CIN	Leukemias, lymphomas, brain
<i>BLM</i>	Bloom syndrome	Recessive	?	CIN	Leukemias, lymphomas, skin
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Hereditary breast cancer	Dominant	Inactivation of WT allele	CIN	Breast, ovary
<i>FANCA, C, D2, E, F, G</i>	Fanconi anemia	Recessive	?	CIN	Leukemias
<i>NBS1</i>	Nijmegen breakage syndrome	Recessive	?	CIN	Lymphomas, brain
<i>RECQL4</i>	Rothmund-Thomson syndrome	Recessive	?	CIN	Bone, skin
<i>WRN</i>	Werner syndrome	Recessive	?	CIN	Bone, brain

Geny predysponujące do nowotworzenia

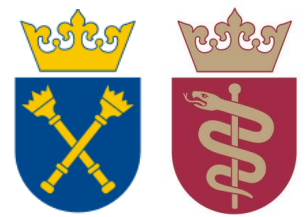
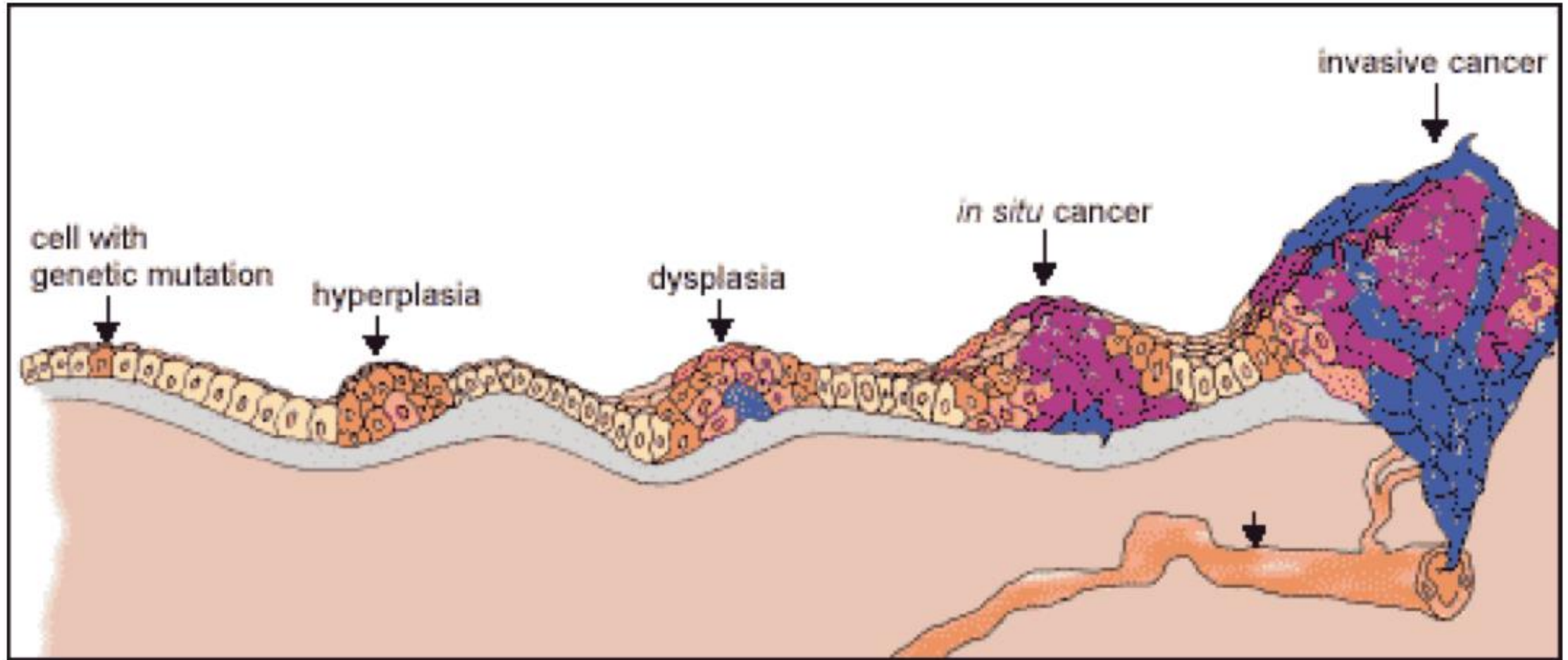
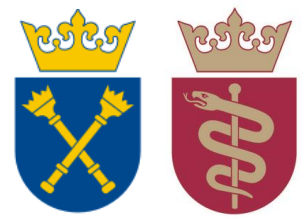


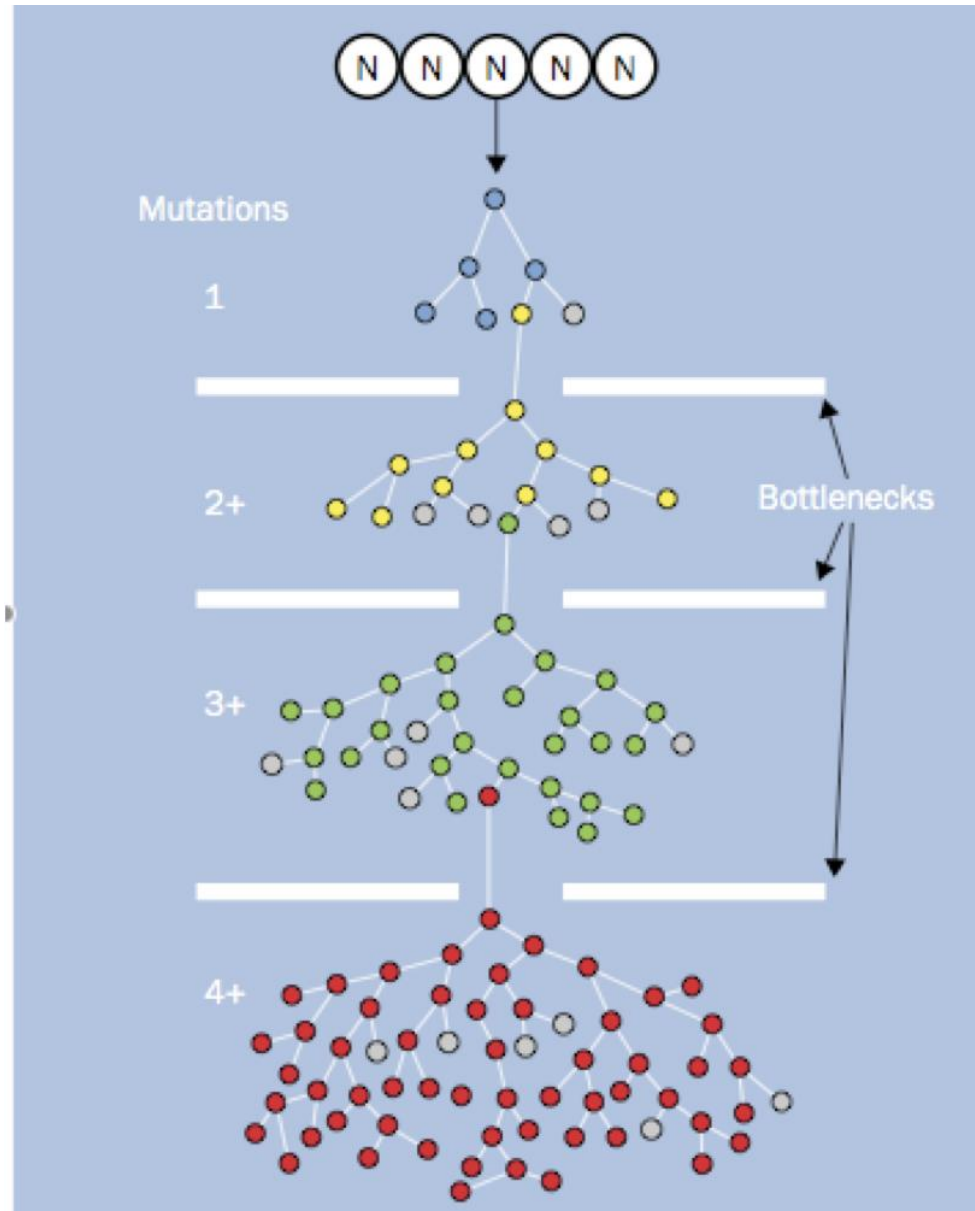
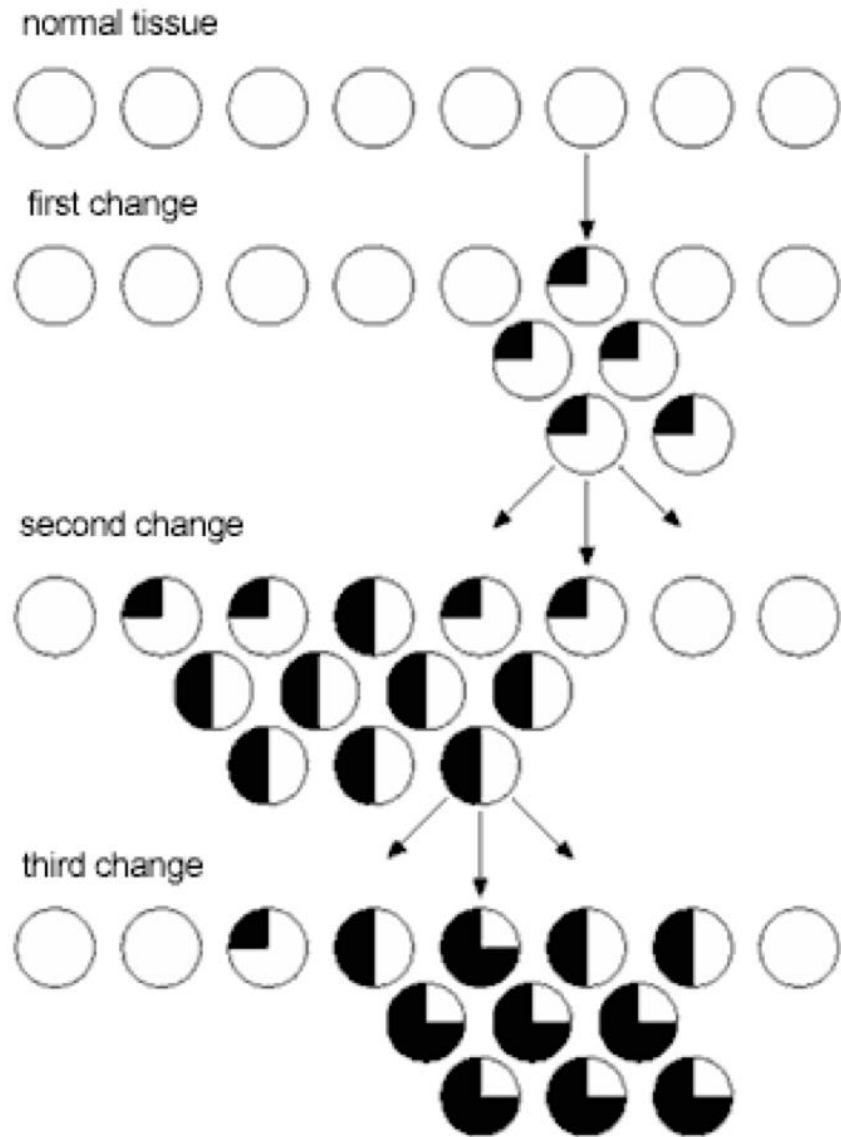
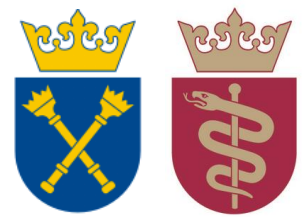
Table 2 Genes that are mutated somatically but not inherited in mutant form

Gene ^a (synonym)	Somatic mutation type ^b	Cancers with mutant gene ^c	Pathway ^d
<i>CTNNB1</i> (β-catenin)	Activating codon change	Colon, liver, medulloblastomas	APC
<i>BCL2</i>	Translocation	Lymphomas	APOP
<i>TNFRSF6</i> (<i>FAS</i>)	Activating codon change	Lymphomas, testicular germ cell tumors	APOP
<i>BAX</i>	Inactivating codon change	Colon, stomach	APOP
<i>FBXW7</i> (<i>CDC4</i>)	Inactivating codon change	Colon, uterine, ovarian, breast	CIN
<i>GLI</i>	Amplification, translocation	Brain, sarcomas	GLI
<i>HPVE6</i>	HPV infection	Cervical	p53
<i>MDM2</i>	Amplification	Sarcomas	p53
<i>NOTCH1</i>	Translocation	Leukemias	p53
<i>AKT2</i>	Amplification	Ovarian, breast	PI3K
<i>FOXO1A, 3A</i>	Translocation	Rhabdomyosarcomas, leukemias	PI3K
<i>PI3KCA</i>	Activating codon change	Colon, stomach, brain, breast	PI3K
<i>CCND1</i> (cyclin D1)	Amplification, translocation	Leukemias, breast	RB
<i>HPVE7</i>	HPV infection	Cervical	RB
<i>TAL1</i>	Translocation	Leukemias	RB
<i>TFE3</i>	Translocation	Kidney, sarcomas	RB
<i>ABL1</i> (<i>ABL</i>)	Translocation	Chronic myelogenous leukemia	RTK
<i>ALK</i>	Translocation	Anaplastic large cell lymphoma	RTK
<i>BRAF</i>	Activating codon change	Melanoma, colorectal, thyroid	RTK
<i>EGFR</i>	Amplification, activating codon change	Glioblastomas, non-small cell lung cancers	RTK
<i>EPHB2</i>	Inactivating codon change	Prostate	RTK
<i>ERBB2</i>	Amplification	Breast, ovarian	RTK
<i>FES</i>	Activating codon change	Colon	RTK
<i>FGFR1-3</i>	Translocation	Lymphomas, gastric cancers, bladder cancers	RTK
<i>FLT3, 4</i>	Activating codon change	Leukemias, angiosarcomas	RTK
<i>JAK2</i>	Translocation	Leukemias	RTK
<i>KRAS2, N-RAS</i>	Activating codon change	Colorectal, pancreatic, non-small cell lung cancer	RTK
<i>NTRK1, 3</i>	Translocation, activating codon change	Thyroid, secretory breast, colon	RTK
<i>PDGFB</i>	Translocation	Dermatofibrosarcomas and fibroblastomas	RTK
<i>PDGFRB</i>	Translocation	Leukemias	RTK
<i>EWSR1</i>	Translocation	Ewing's sarcomas, lymphomas, leukemias	SMAD
<i>RUNX1</i>	Translocation	Leukemias	SMAD
<i>SMAD2</i>	Inactivating codon change	Colon, breast	SMAD
<i>TGFBR1, TGFBR2</i>	Inactivating codon change	Colon, stomach, ovarian	SMAD
<i>BCL6</i>	Translocation	Lymphomas	?
<i>EVI1</i>	Translocation	Leukemias	?
<i>HMGGA2</i>	Translocation	Lipomas	?
<i>HOXA9, 11, 13; HOXC13,</i>	Translocation	Leukemias	?

Nowotwór – rozwój choroby

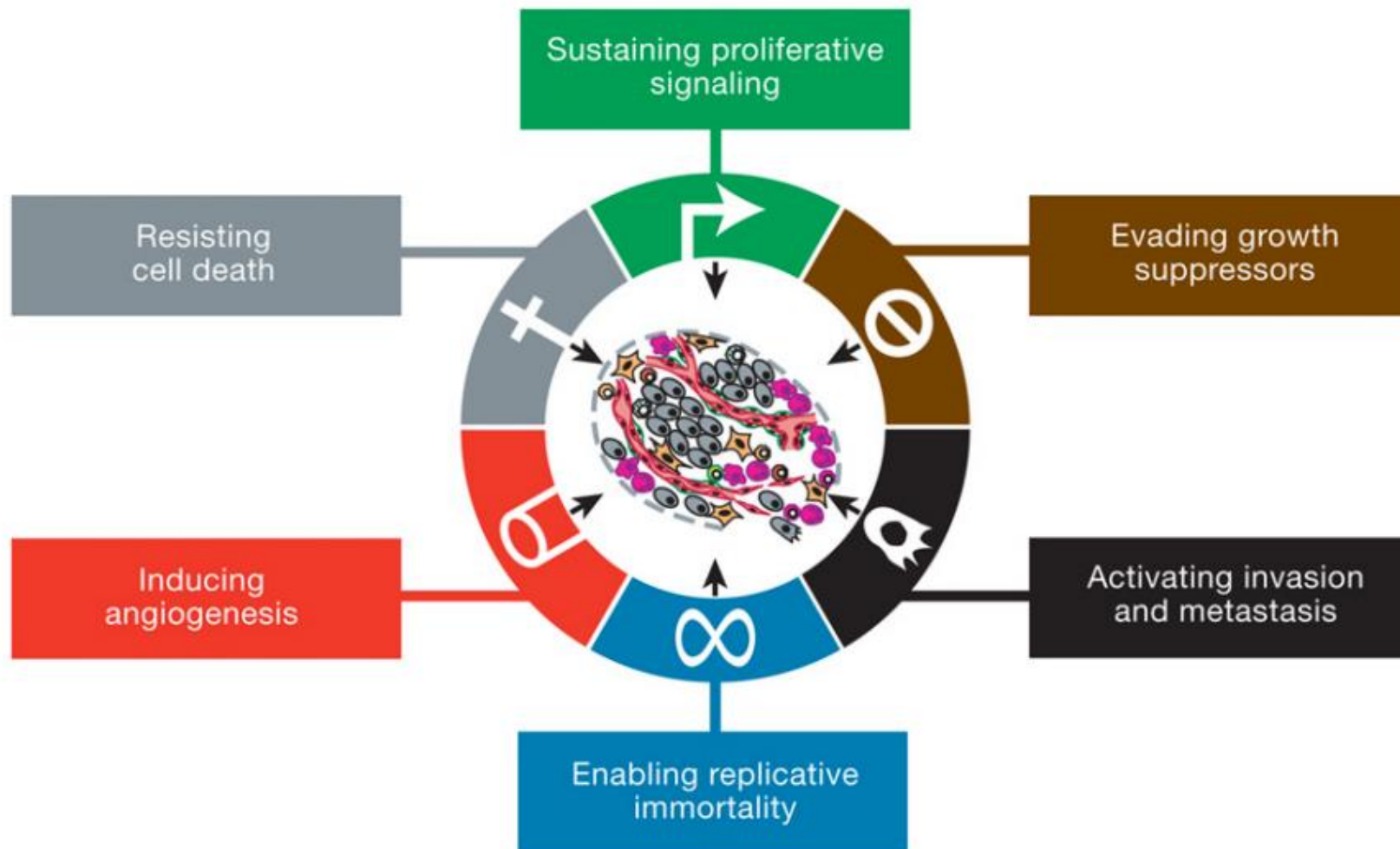


Nowotwór a prawa doboru naturalnego



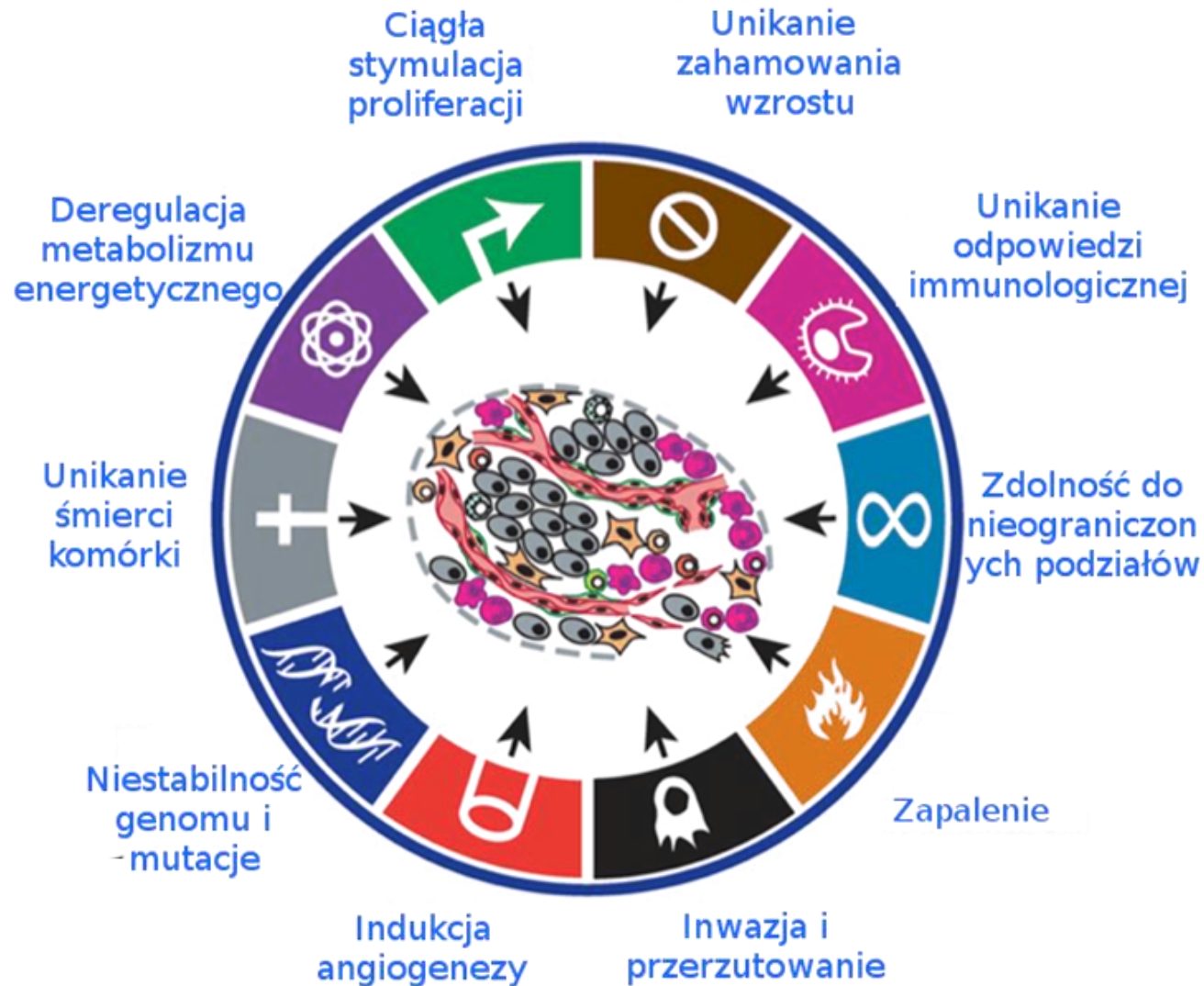
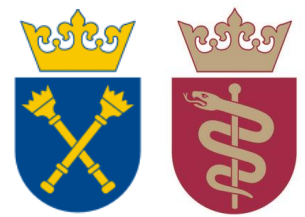
„Hallmarks of cancer”

– podstawowe cechy komórki nowotworowej.



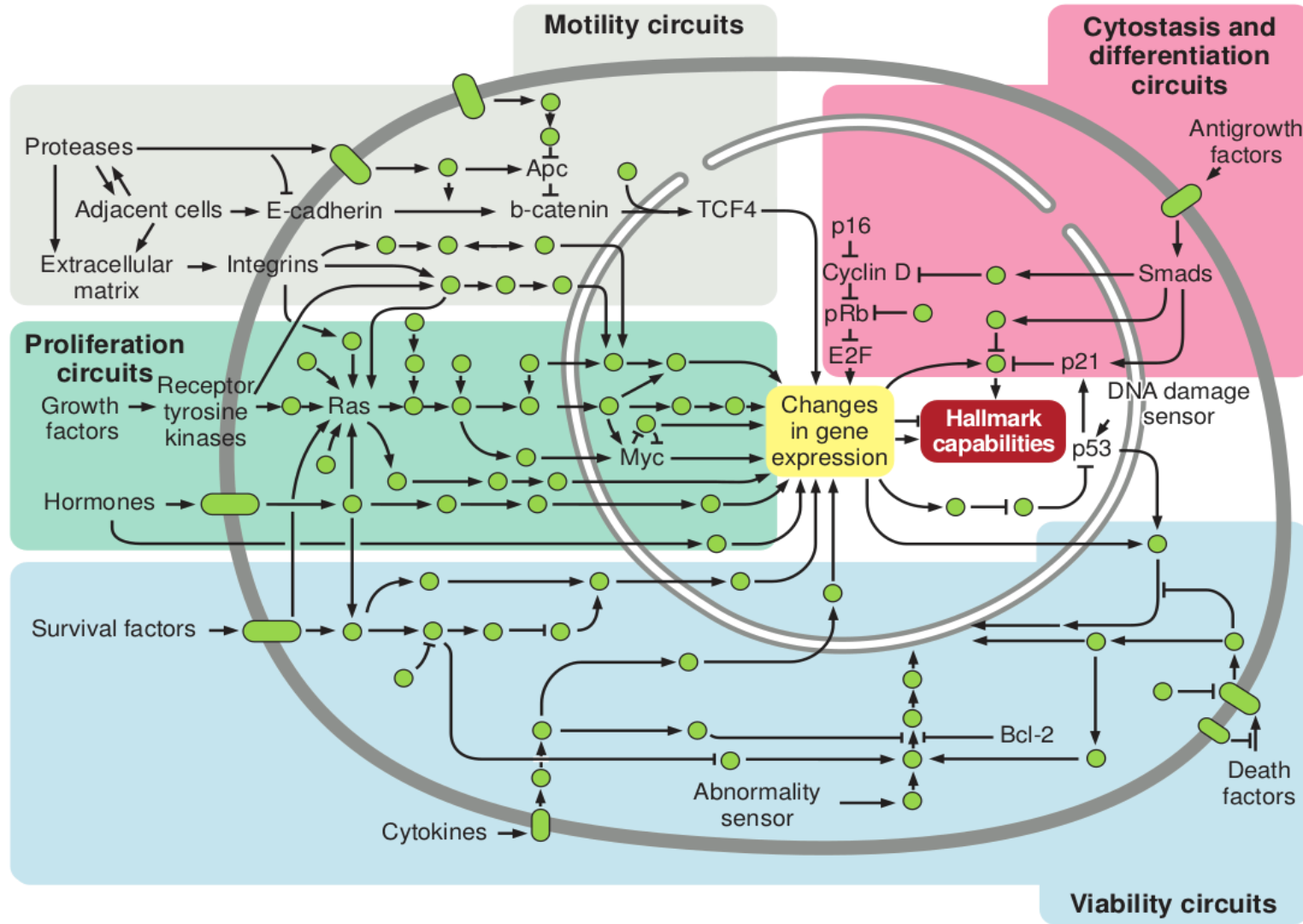
„Hallmarks of cancer”

– podstawowe cechy komórki nowotworowej.

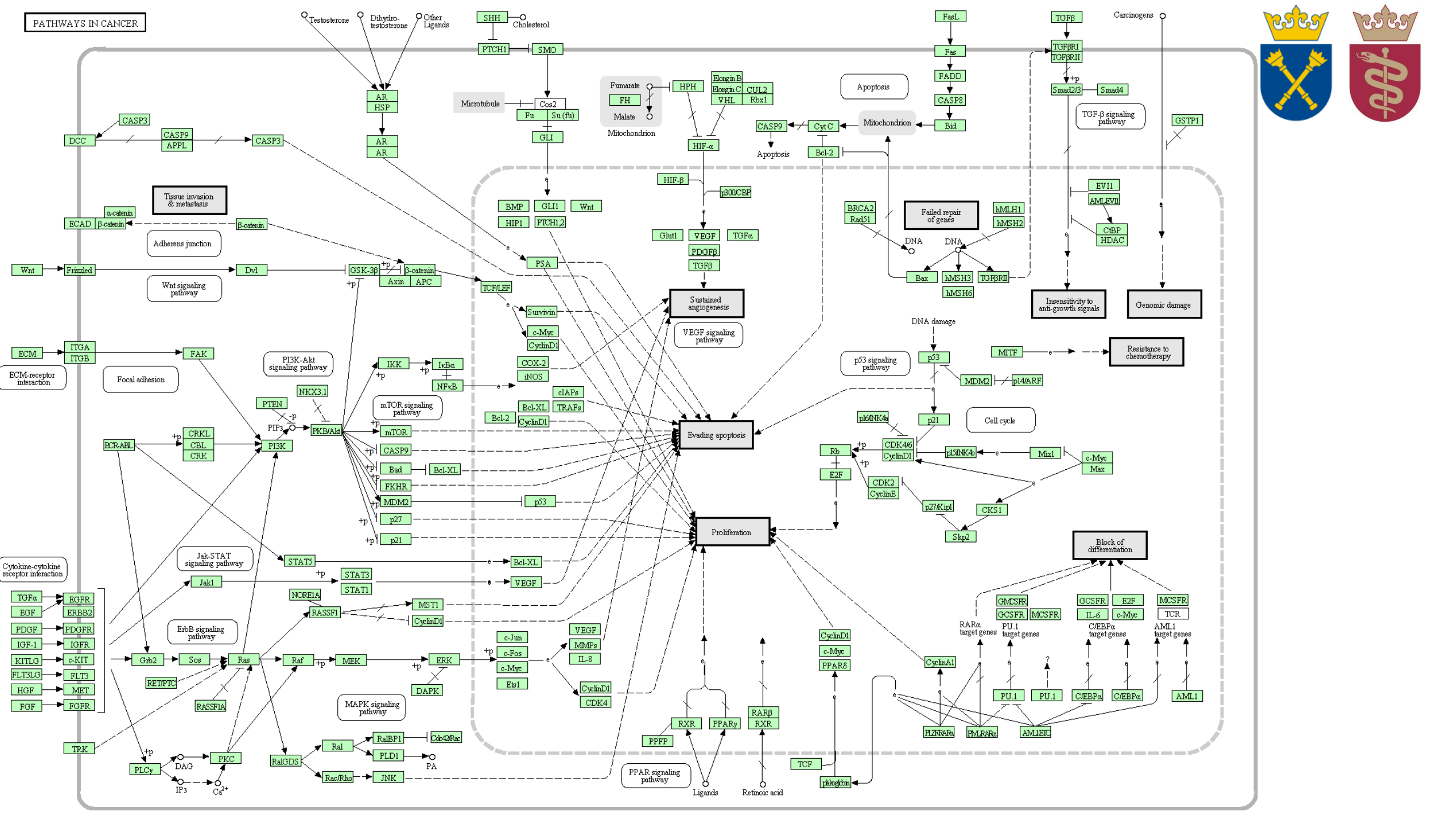
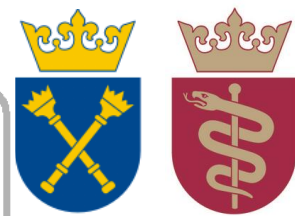


Na podstawie
Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer.
Cell 2000;100:57–70; Hanahan D, Weinberg RA.
Hallmarks of cancer: the next generation.
Cell 2011;144:646–674

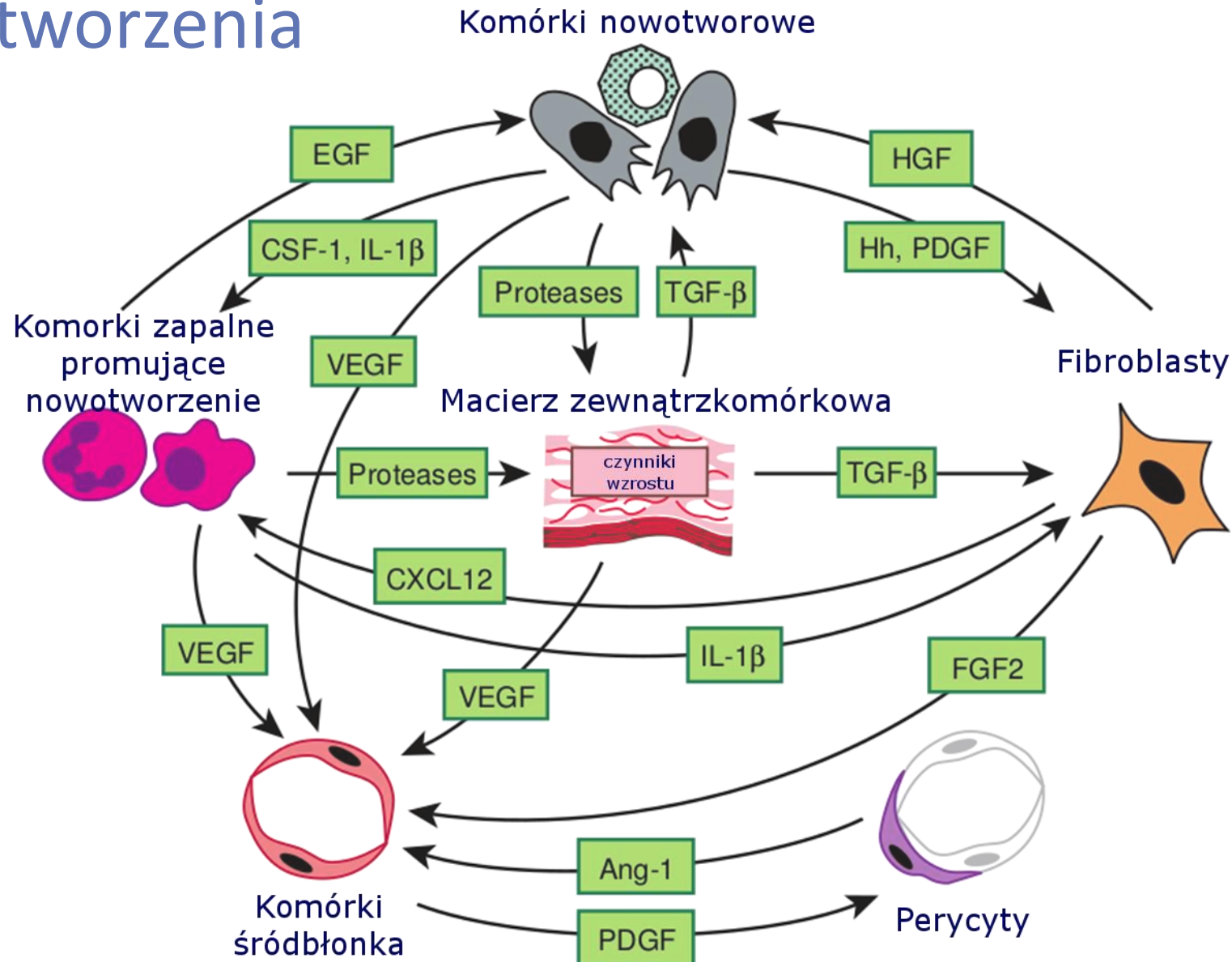
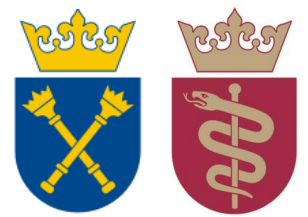
Mechanizmy regulujące procesy kluczowe dla nowotworzenia



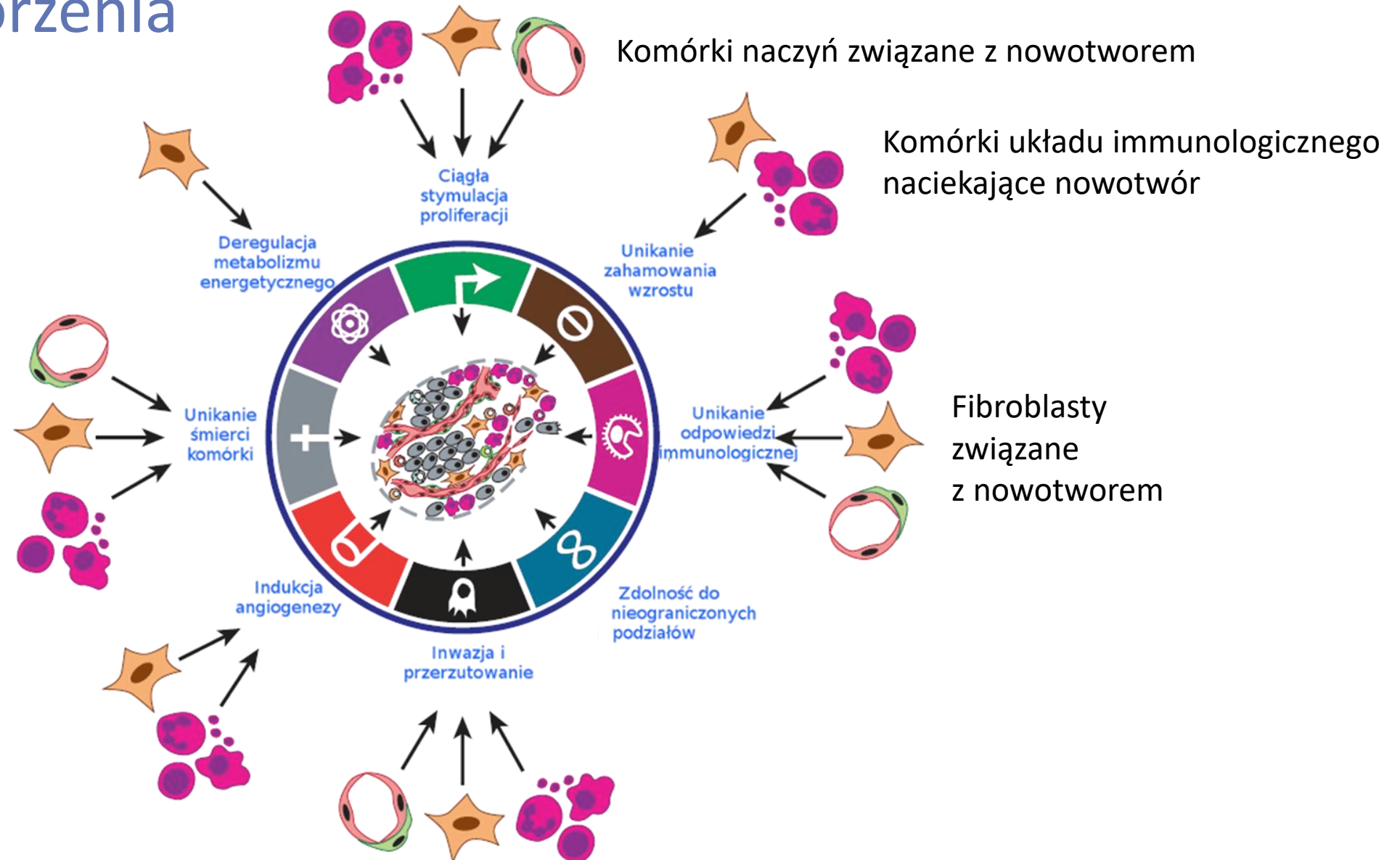
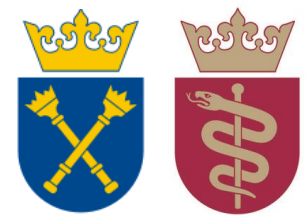
PATHWAYS IN CANCER



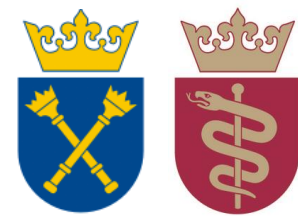
Mechanizmy regulujące procesy kluczowe dla nowotworzenia



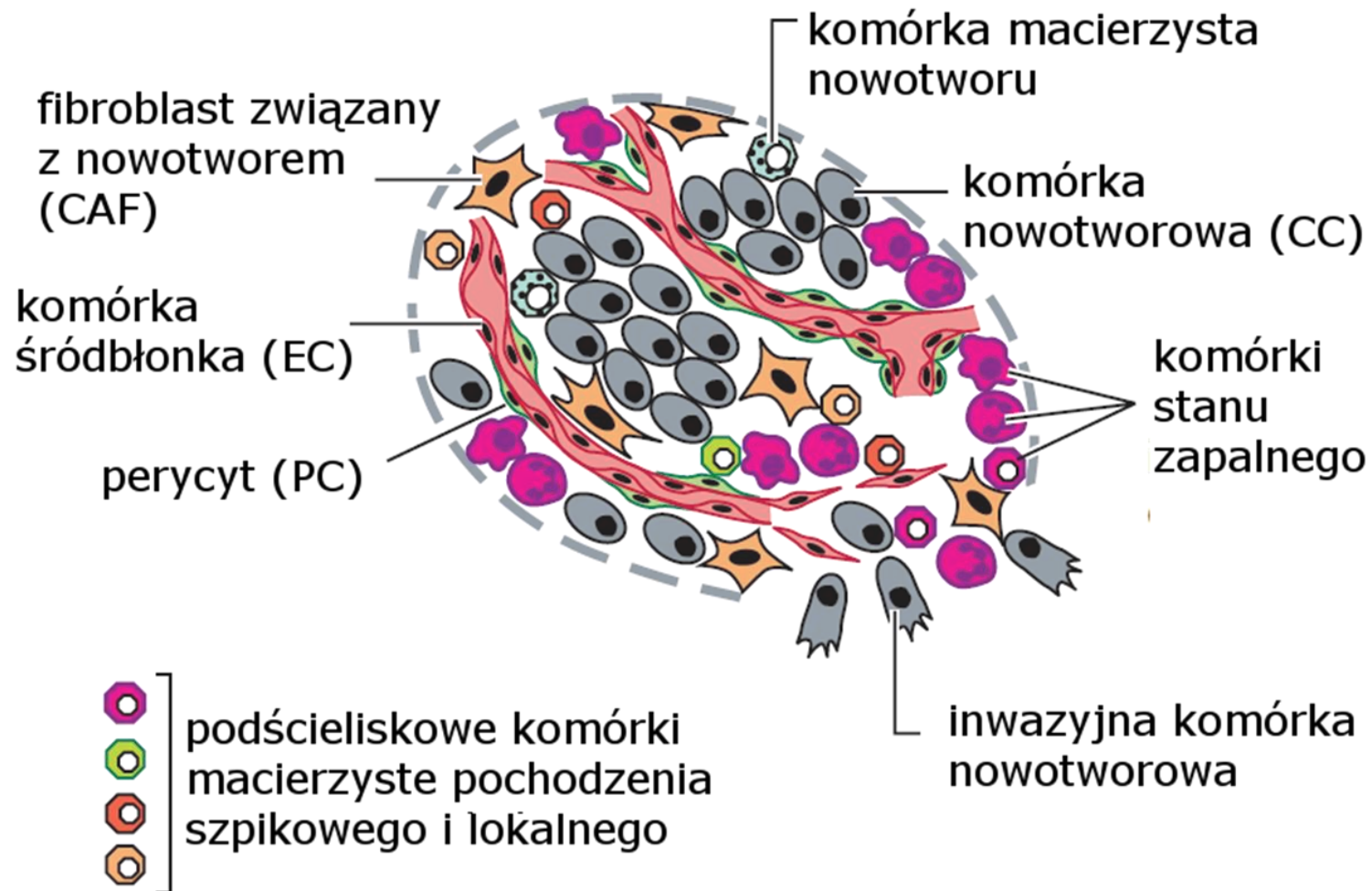
Mechanizmy regulujące procesy kluczowe dla nowotworzenia



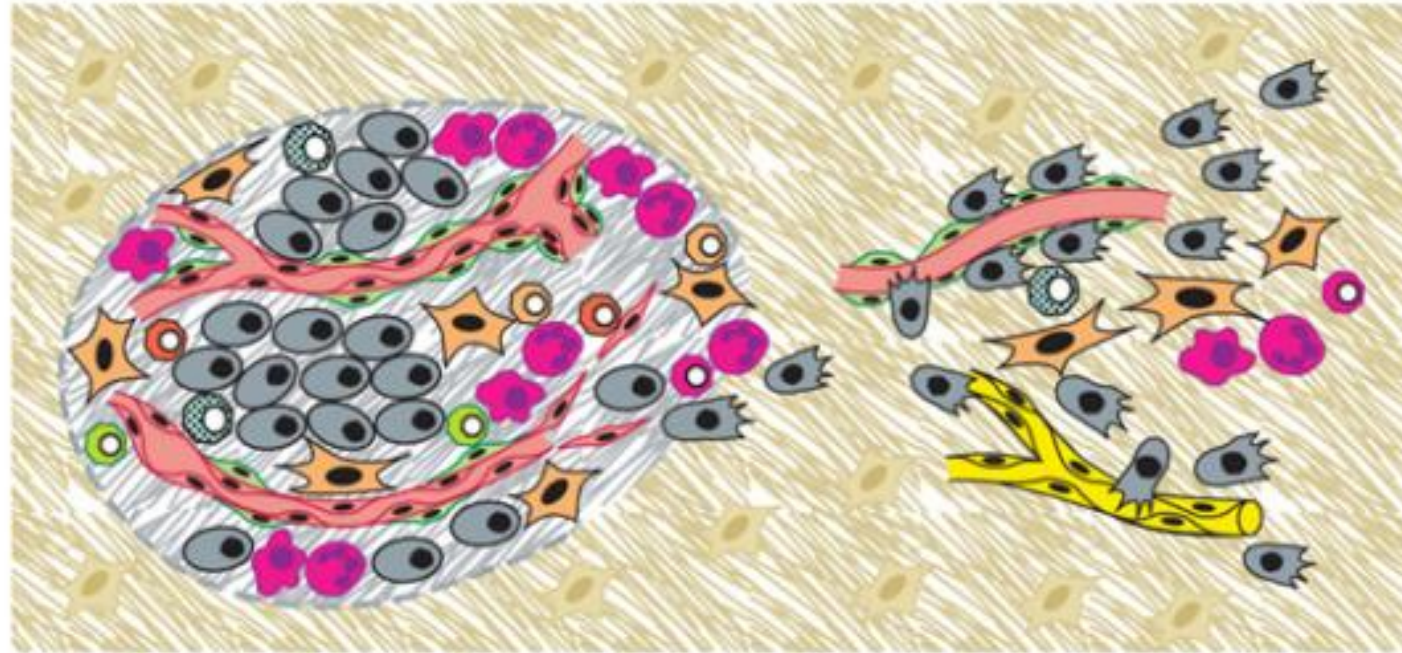
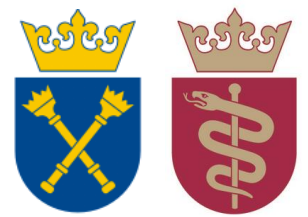
Nowotwór jako złożone zaburzenie czynnościowe



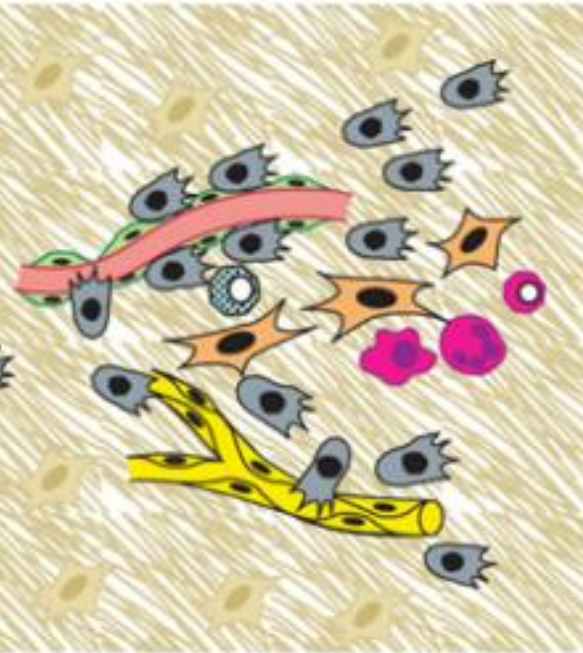
Bardziej realistyczny model nowotworu



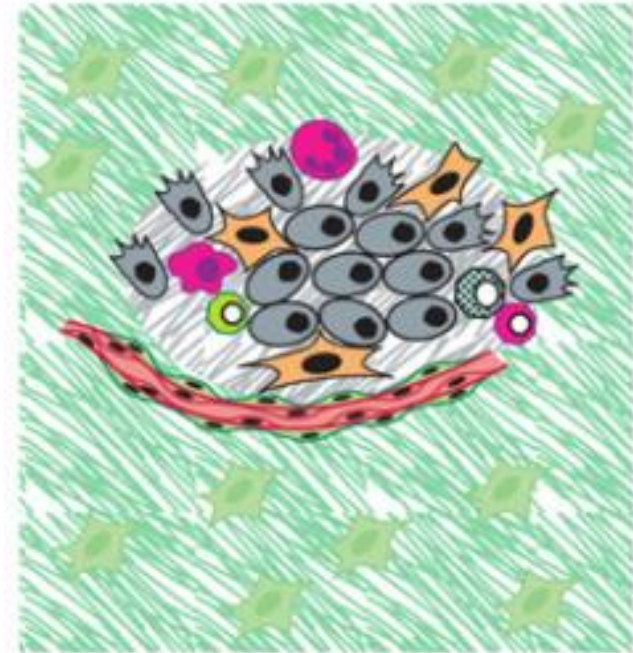
Nowotwór jako złożone zaburzenie czynnościowe



Core of Primary Tumor
microenvironment

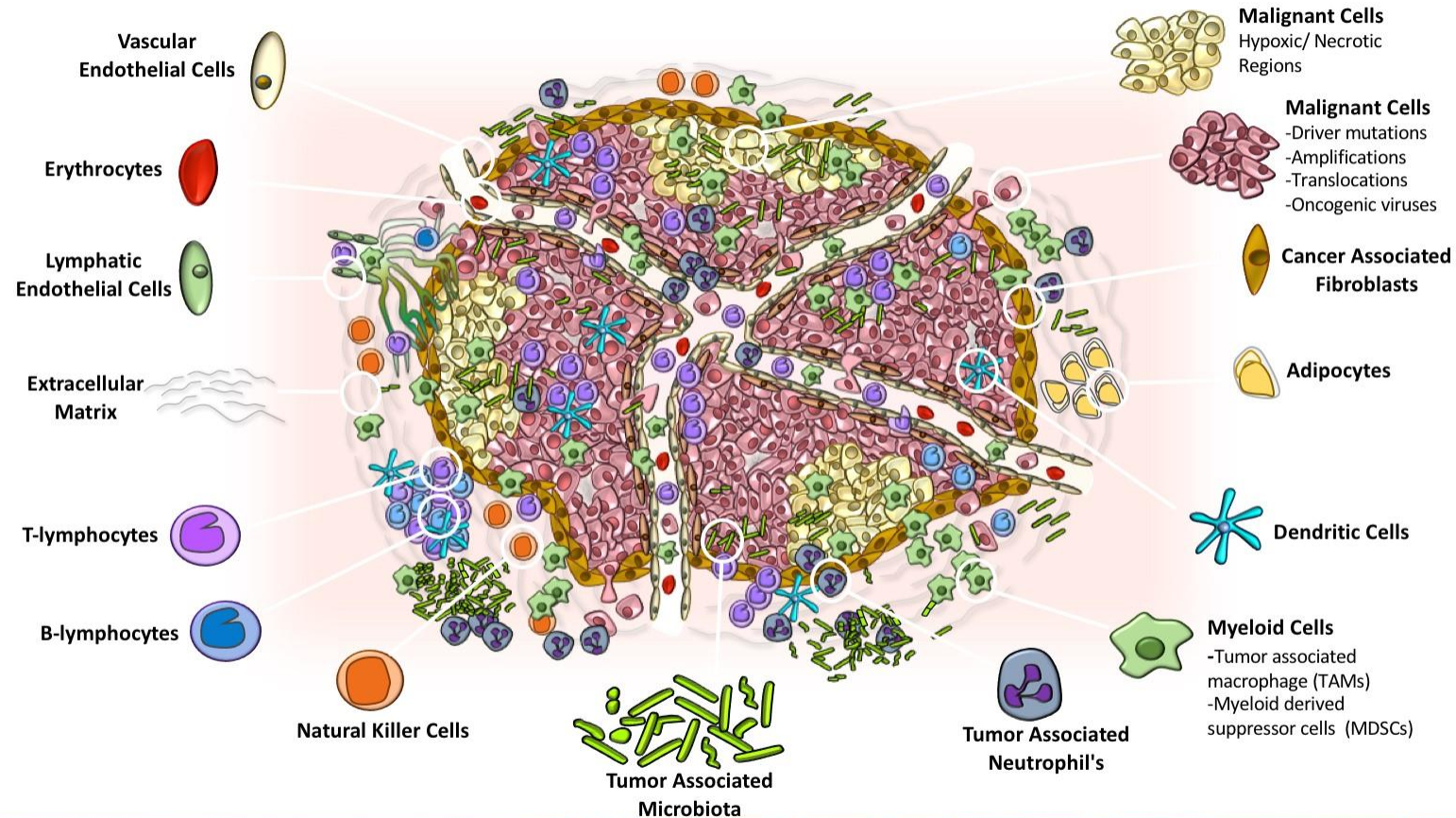


Invasive Tumor
microenvironment

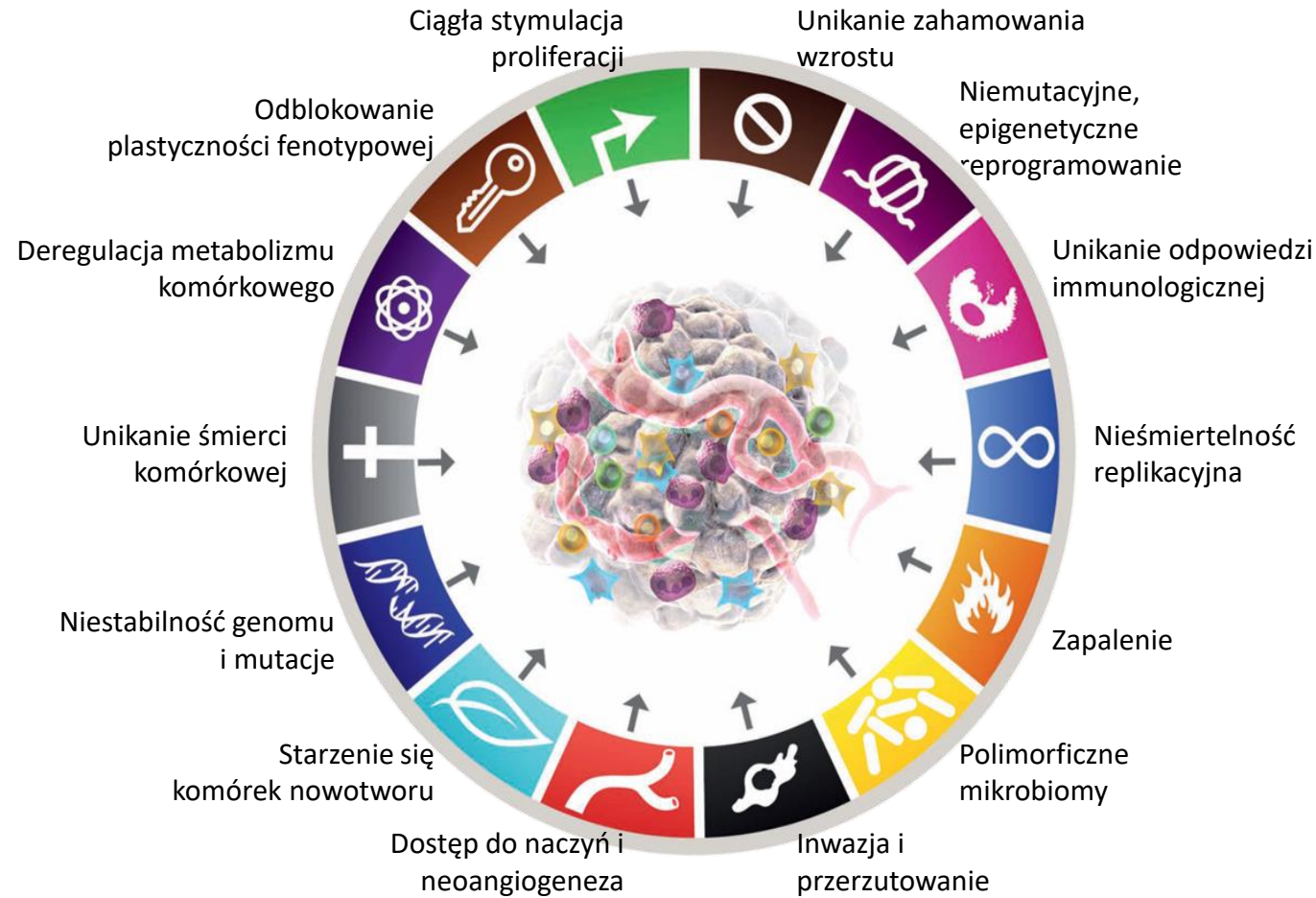
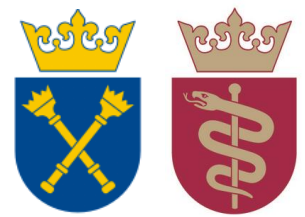


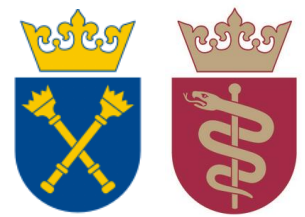
Metastatic Tumor
microenvironment

The Tumor Microenvironment



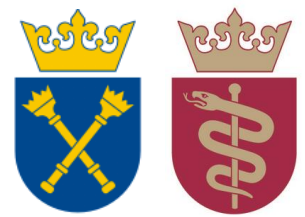
Ewolucja zrozumienia karcynogenezy





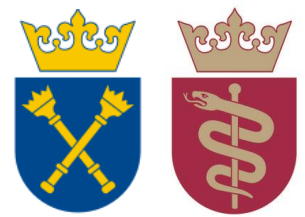
Kompleksowy „interakcyjny” model nowotworu – implikacje dla terapii

- Zwrot w kierunku terapeutycznego wykorzystanie interakcji nowotwór – organizm.
 - Wywoływanie trwałej odpowiedzi immunologicznej i hamowanie mechanizmów immunosupresyjnych
 - Interkalacja w wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe obwody stymulujące proliferację
 - Interkalacja w mechanizmy związane z inwazją i hyperenergetycznym metabolizmem
 - Terapeutyczny wpływ na mikrobiom
- „Chronicyzacja” leczenia:
 - Mało toksyczna ciągła terapia (jak w cukrzycy czy nadciśnieniu)



Kompleksowy „interakcyjny” model nowotworu – implikacje dla terapii

- Zwrot w kierunku terapeutycznego wykorzystanie interakcji nowotwór – organizm.
 - Wywoływanie trwałej odpowiedzi immunologicznej i hamowanie mechanizmów immunosupresyjnych
 - Interkalacja w wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe obwody stymulujące proliferację
 - Interkalacja w mechanizmy związane z inwazją i hyperenergetycznym metabolizmem
 - Terapeutyczny wpływ na mikrobiom
- „Chronicyzacja” leczenia:
 - Mało toksyczna ciągła terapia (jak w cukrzycy czy nadciśnieniu)



Ogólne zasady leczenia

Jak leczymy?

Leczenie radykalne vs paliatywne

Leczenie radykalne

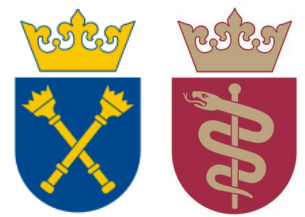
- Wyleczenie – najwyższy priorytet
- Agresywna, skojarzona terapia
- Stosunkowo krótki czas leczenia
- Jakość życia w trakcie leczenia – drugorzędowa (leczenie wspomagające – tak, redukcja intensywności – w ostateczności)



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

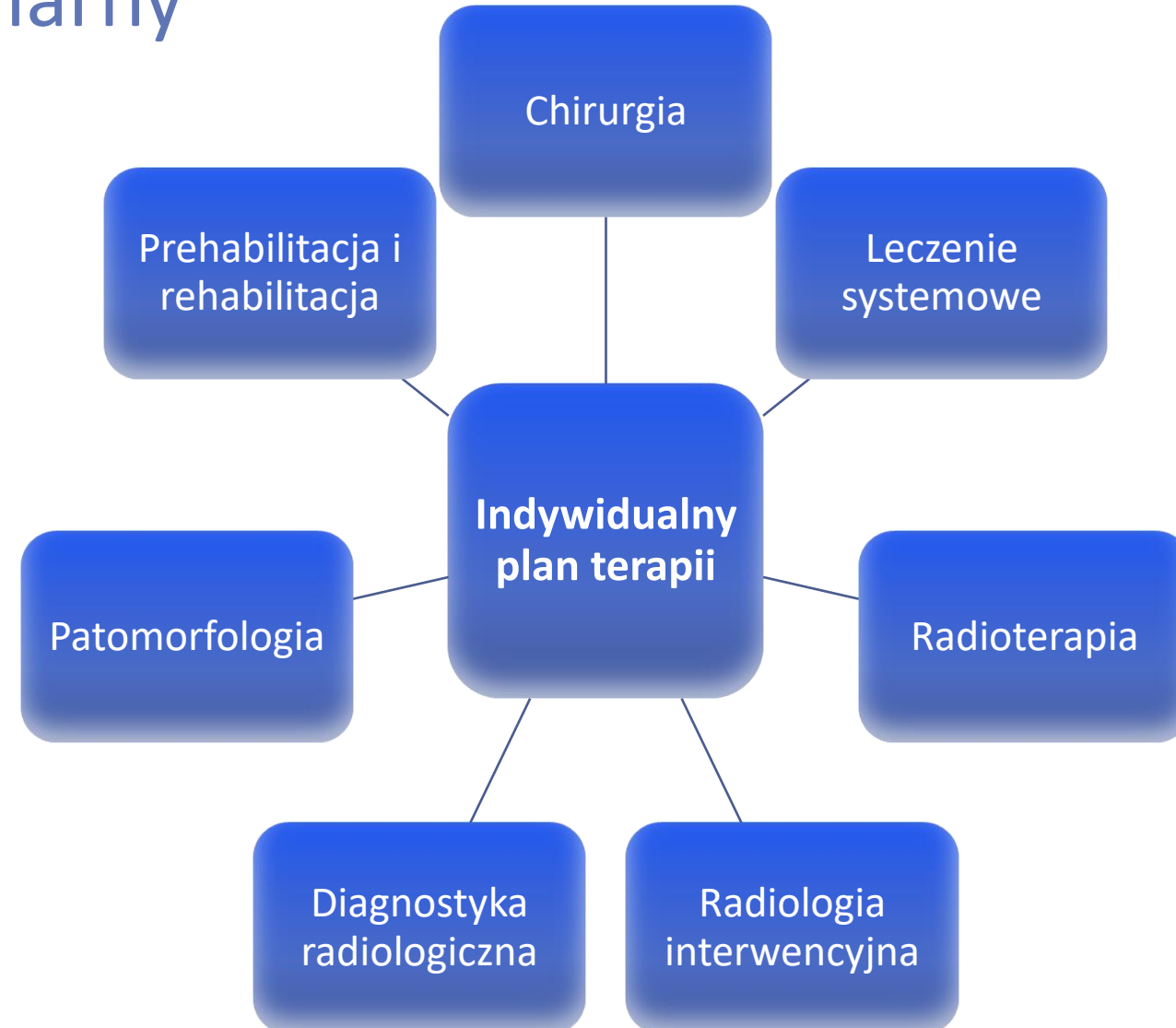


Kto leczy?

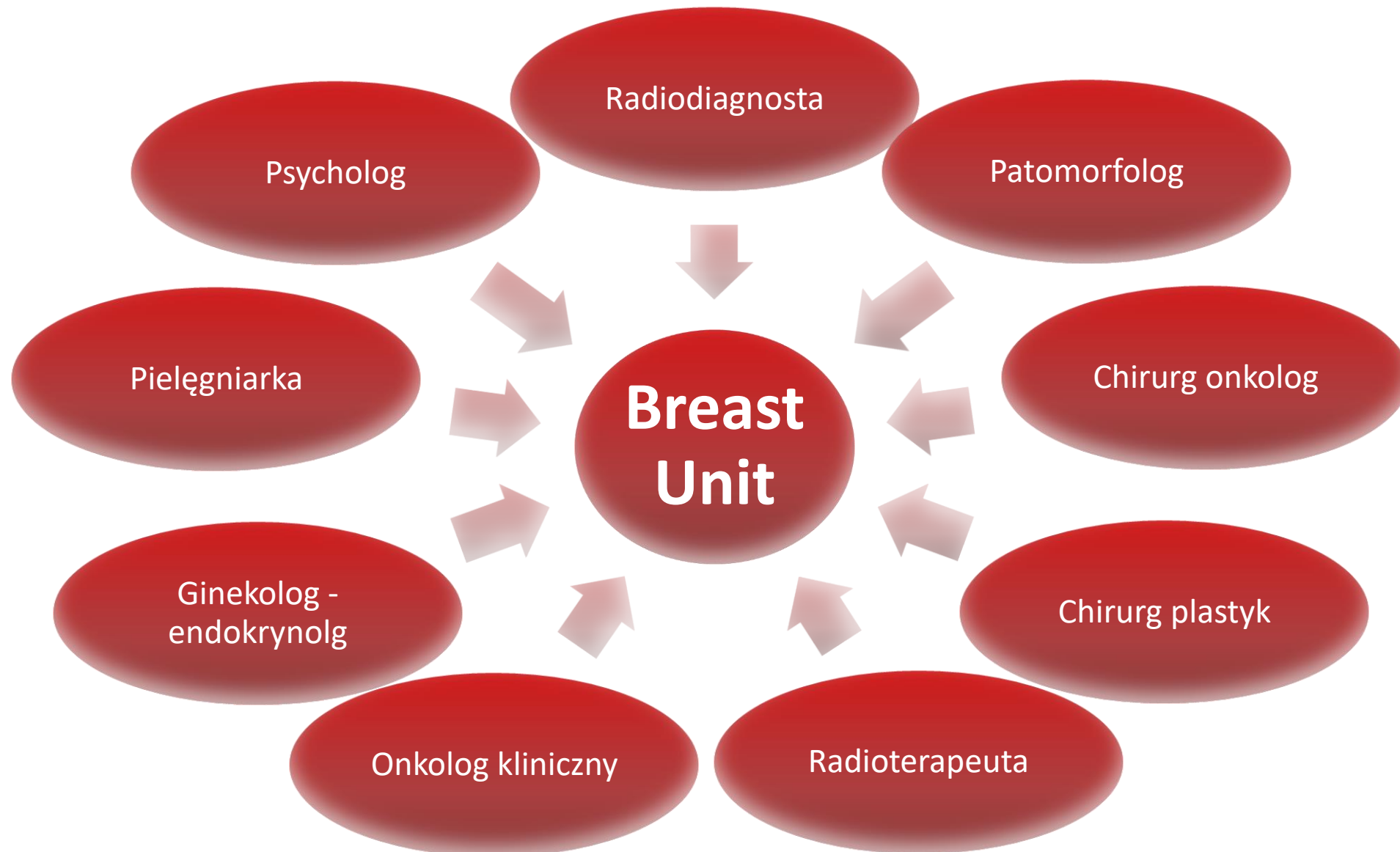
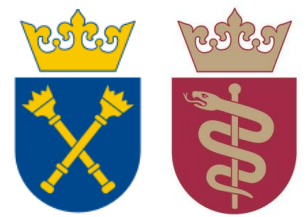
MDT – zespół wielodyscyplinarny

MDT:

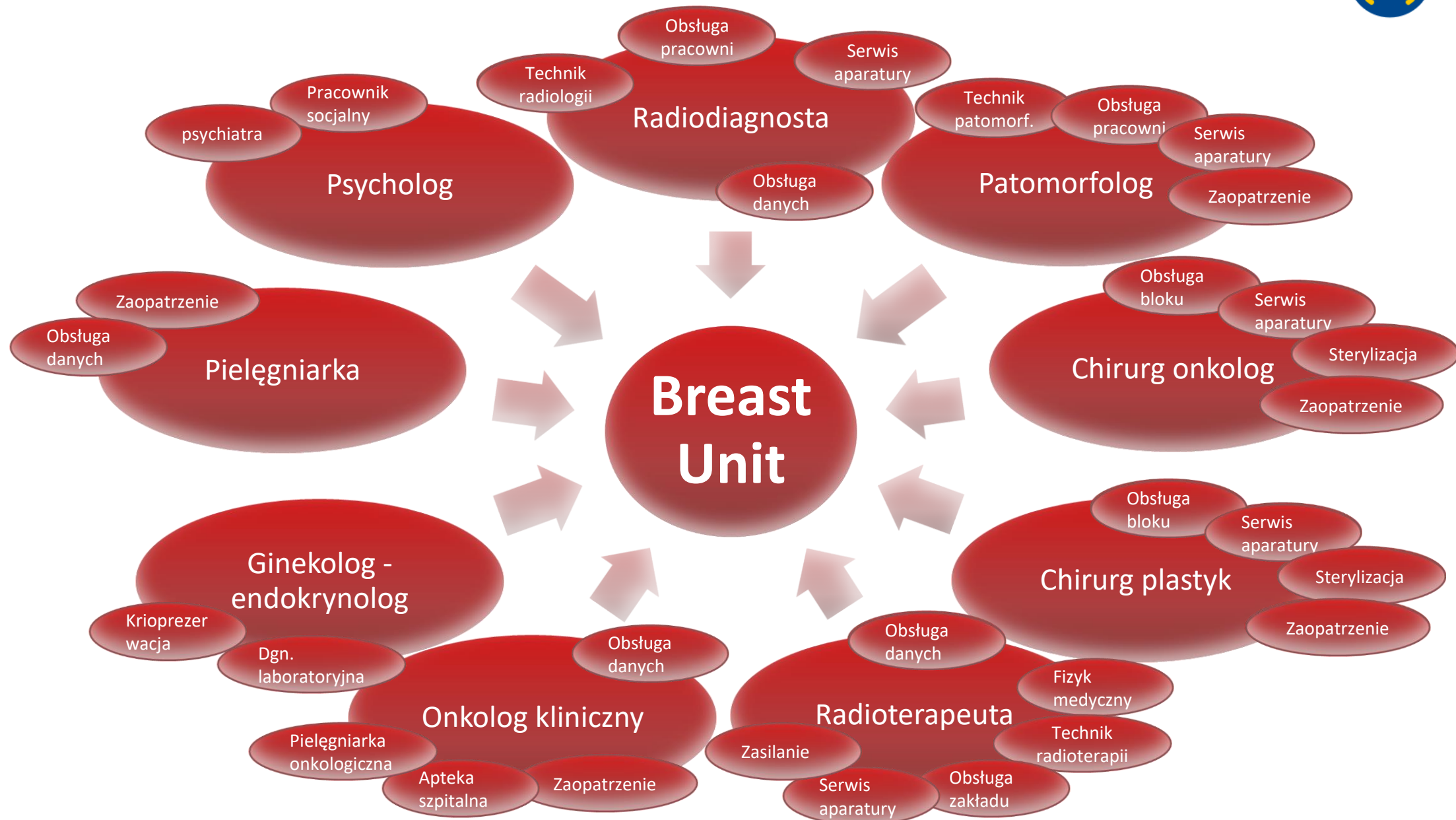
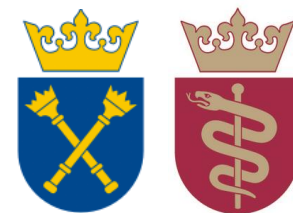
- Specjaliści różnych dziedzin
- Podspecjalizacja w danej grupie chorób – rola „high volume centers”
- Infrastruktura
 - Ludzka
 - Sprzętowa
 - Organizacyjna
- Bliska współpraca

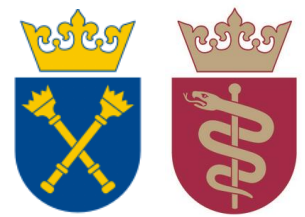


MDT na przykładzie „Breast unit”



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?

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

Jak leczymy?

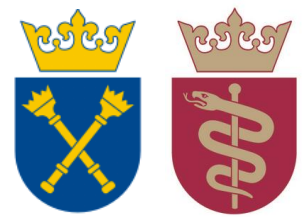
Wybór modalności leczenia

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

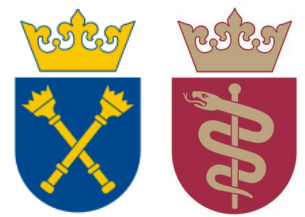
- Mniejszość masy choroby odpowiada za większość obrazu klinicznego (niedrożność narządów rurowych; deficyt neurologiczny; ból; krwawienie; nawracające infekcje; zmiany szpecące)
- Nieliczne przypadki nowotworów z dobrymi wynikami miejscowego leczenia choroby oligometastatycznej (rak j. grubego; NET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



Czym jest terapia celowana?



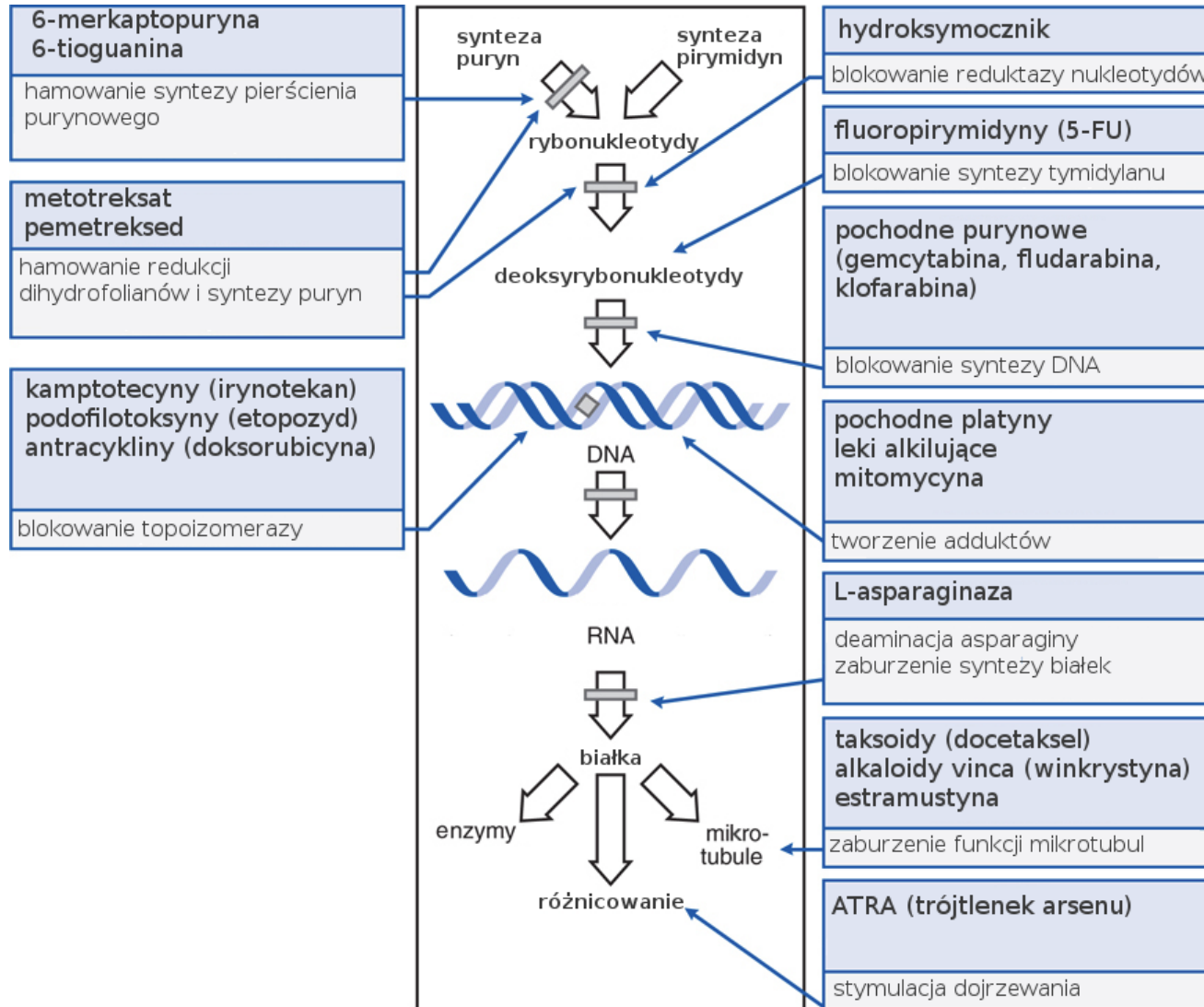
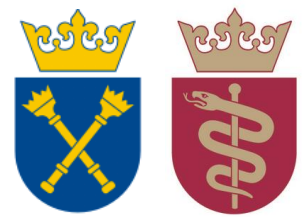
Leczenie celowane – w opozycji do chemioterapii

■ Chemioterapia

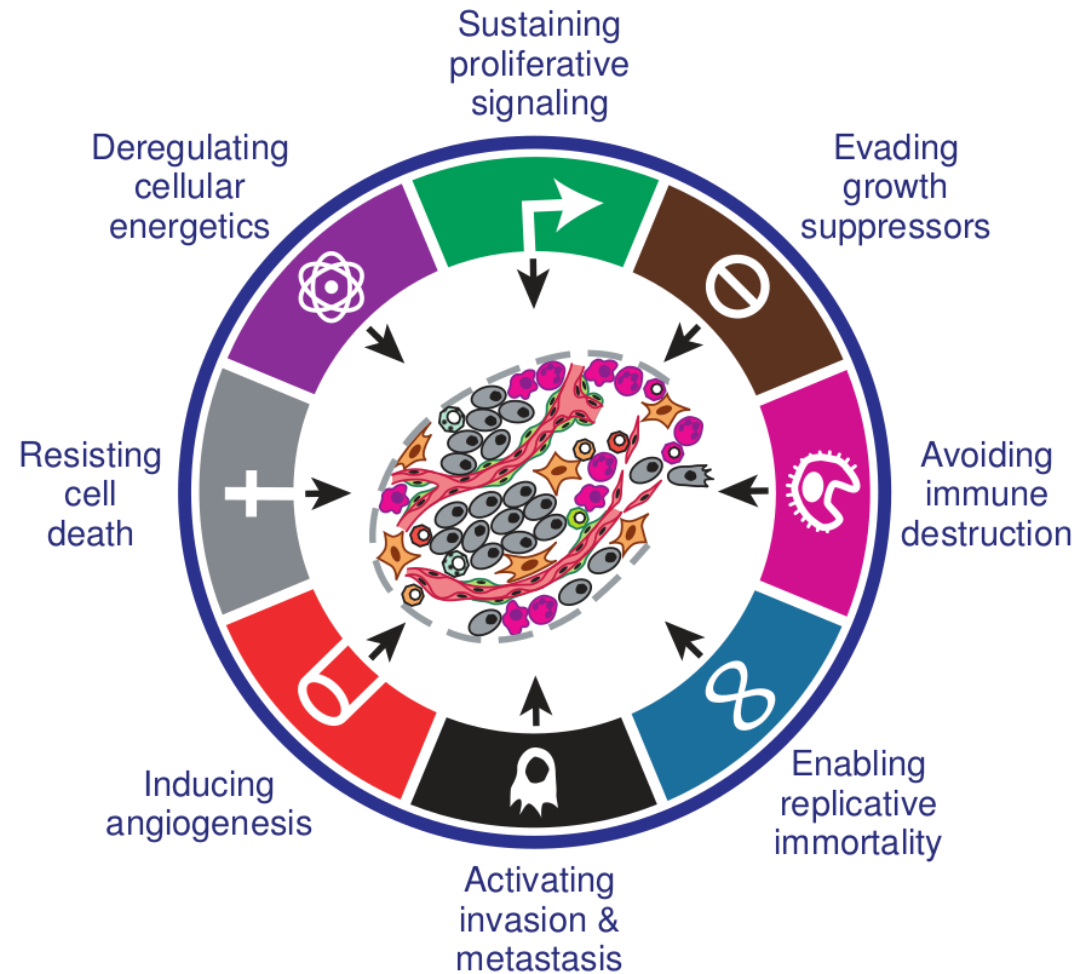
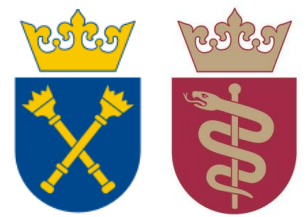
- Chemiczne (często kowalencyjne) uszkodzenie DNA, RNA, białek.
- zahamowanie podziałów
- wymuszenie nekrozy lub apoptozy
- Rozwój: od cząsteczki do poznania mechanizmu jej działania



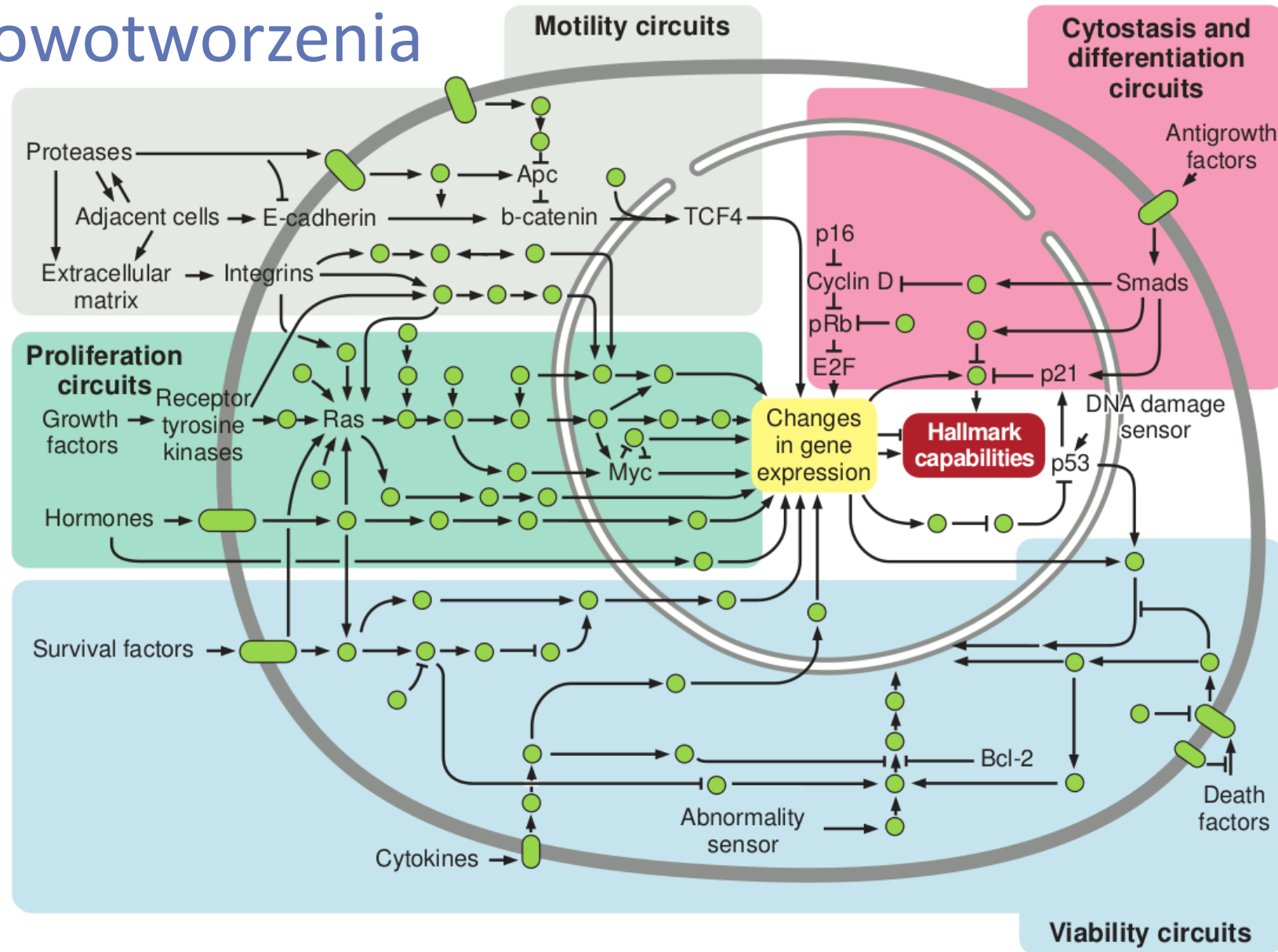
Chemioterapia cytotoksyczna – mechanizmy działania.



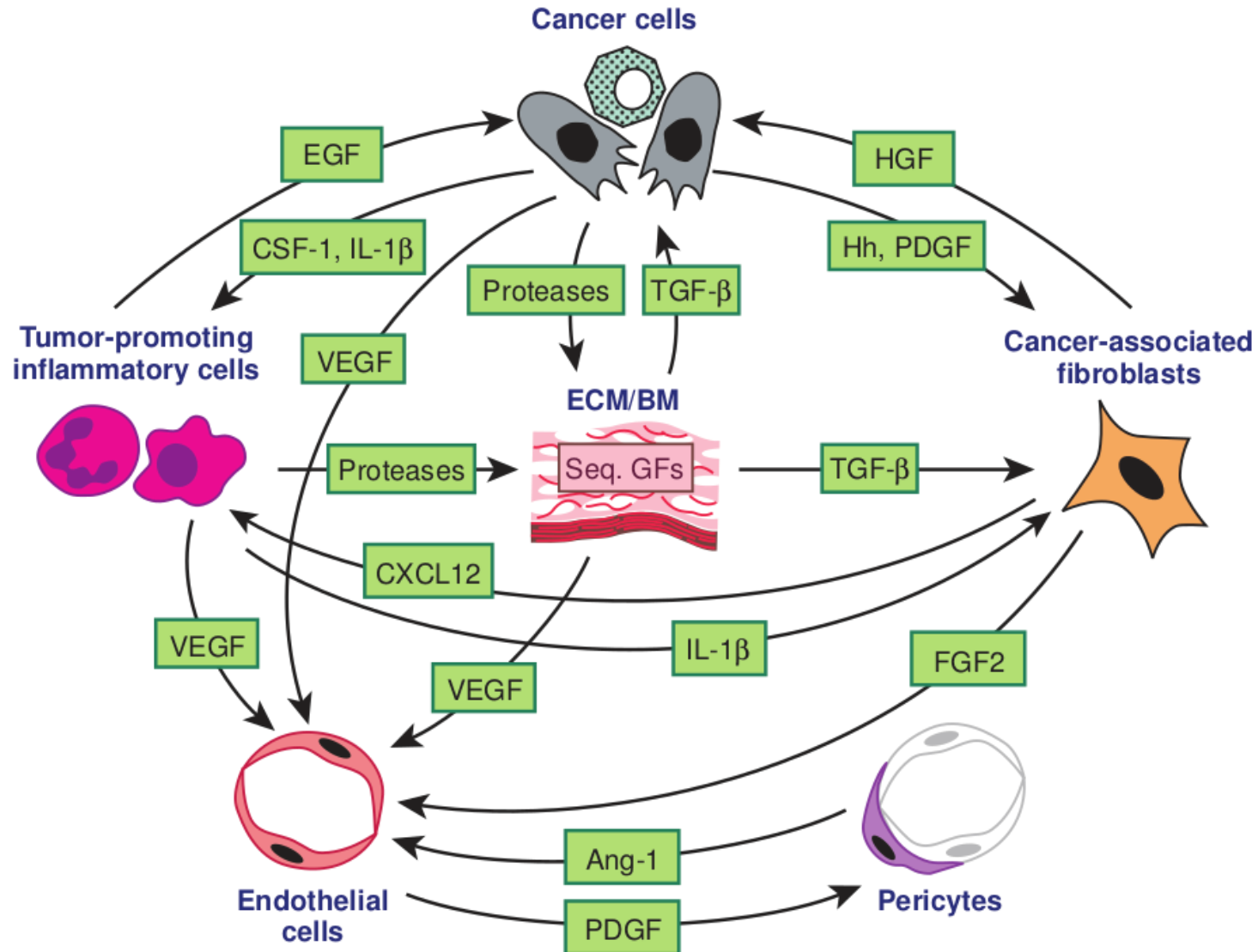
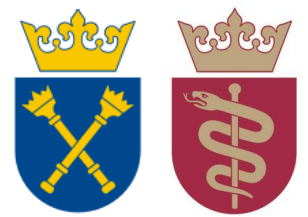
Biologiczne podstawy karcynogenezy - “hallmarks of cancer”.



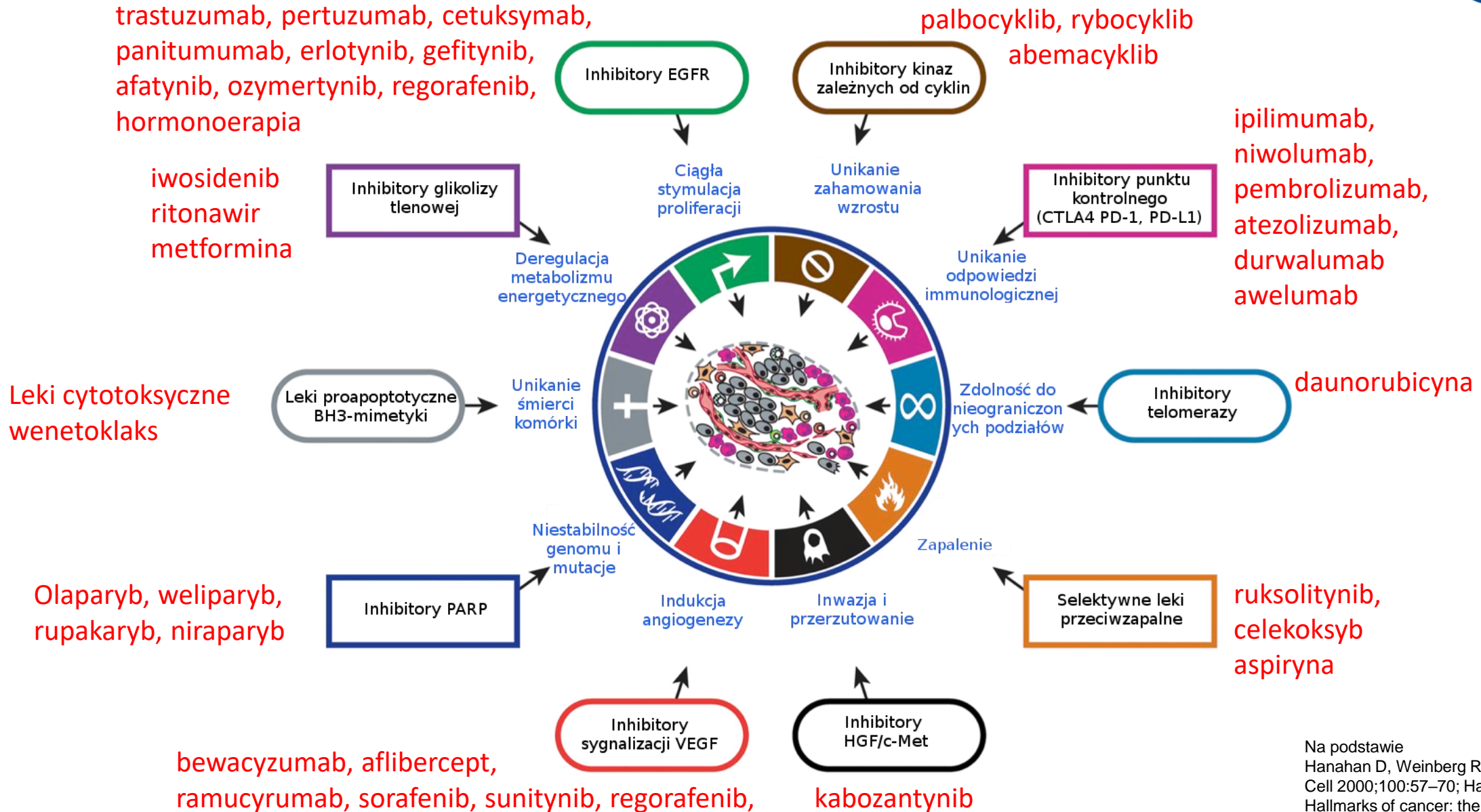
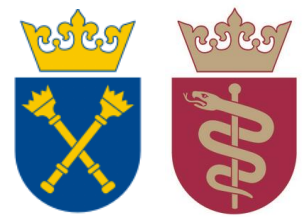
Biologiczne podstawy karcynogenezy – “drivery” nowotworzenia



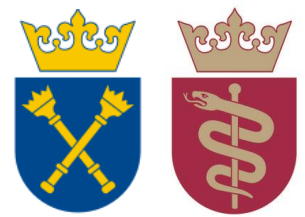
Biologiczne podstawy karcynogenezy – komórka nowotworowa a mikrośrodowisko



Leki celowane



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

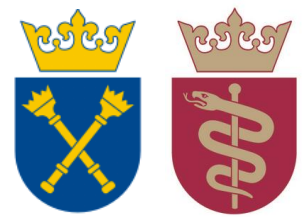


Leczenie celowane – w opozycji do chemioterapii

■ Chemioterapia

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



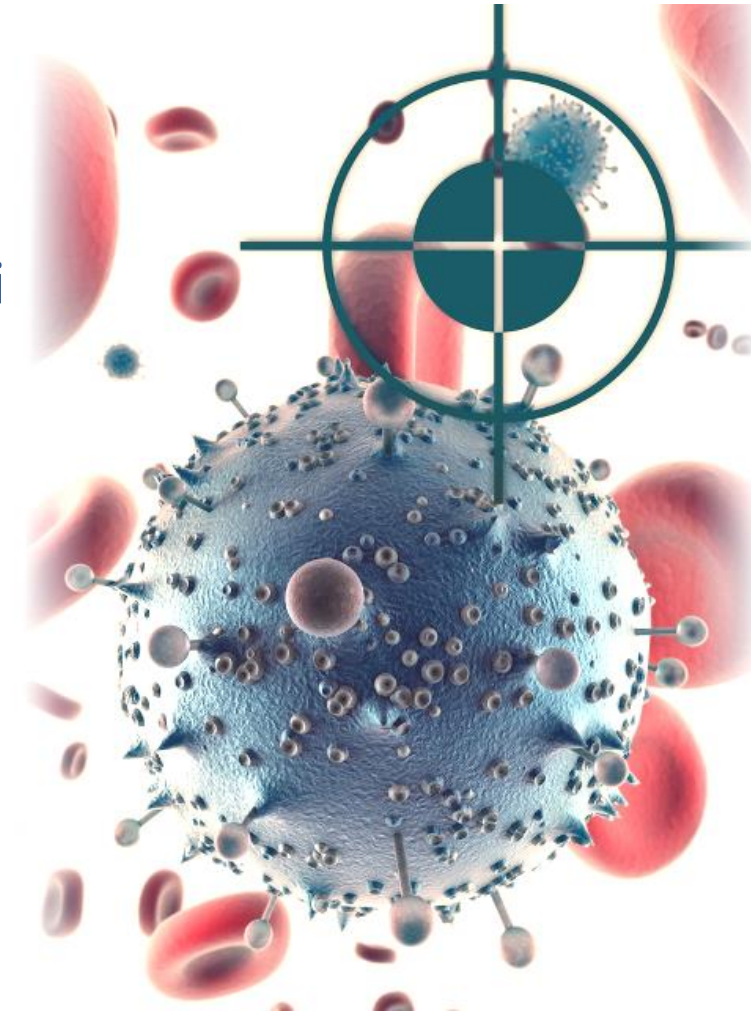


Leczenie celowane

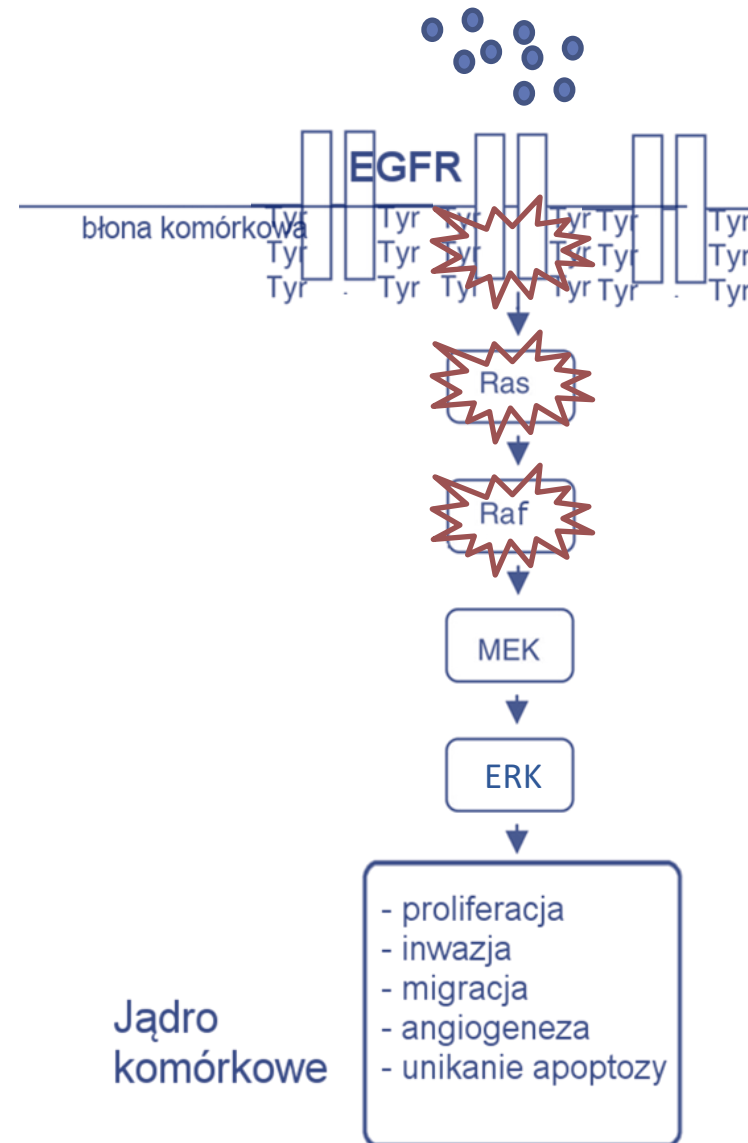
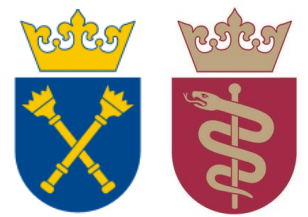
– w opozycji do chemioterapii

■ Leczenie celowane:

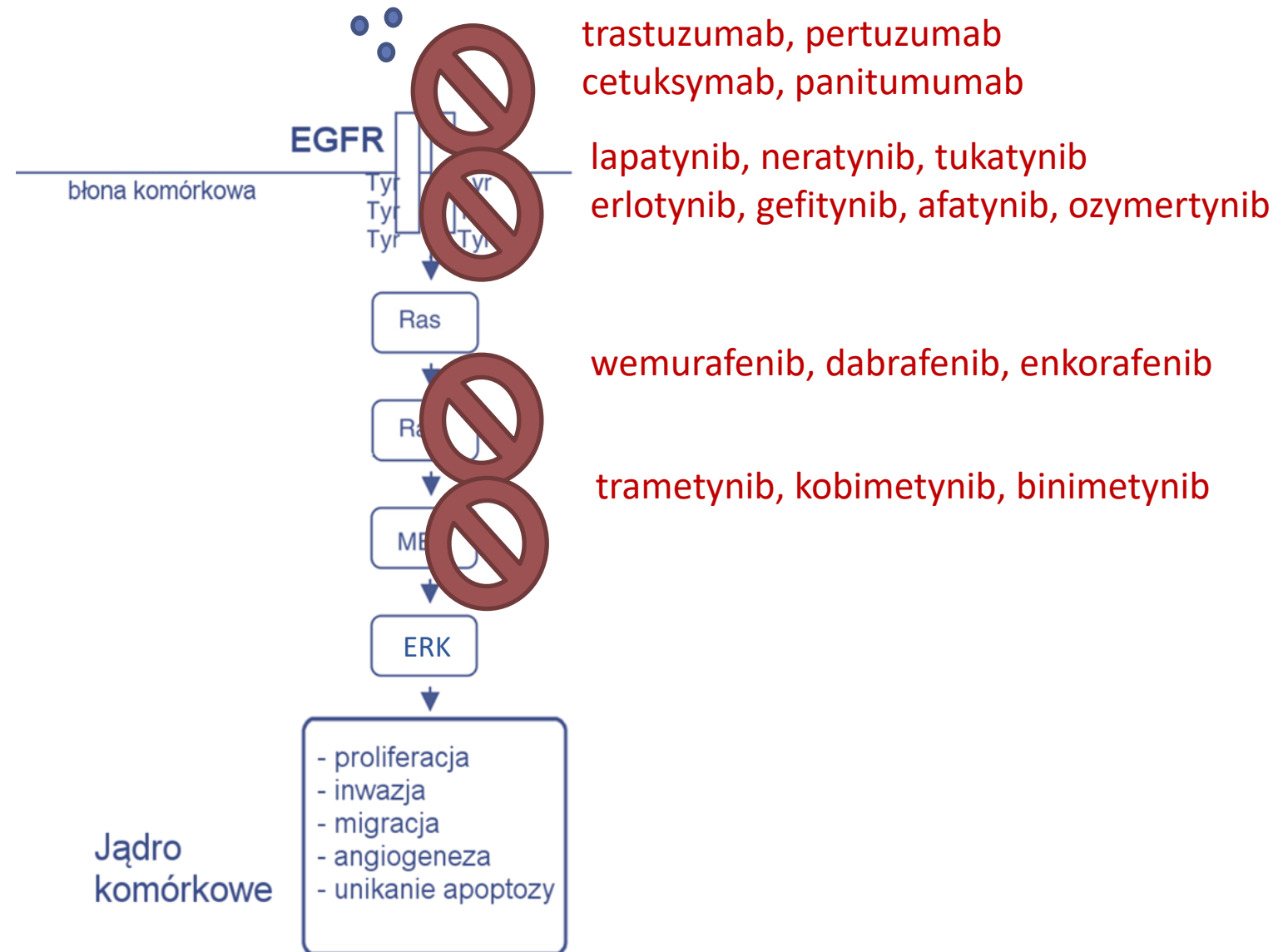
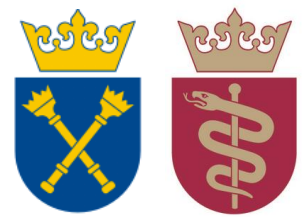
- Blokada konkretnej reakcji/interakcji w mechanizmach regulujących proliferację, przeżycie czy inwazyjność komórki nowotworowej.
- Zahamowanie podziałów lub inwazyjności
- wymuszenie apoptozy, autolizy lub różnicowania.
- Rozwój: od teoretycznego mechanizmu działania do zaprojektowania cząsteczki



Leki antyproliferacyjne – szlak MAPK



Leki antyproliferacyjne – szlak MAPK

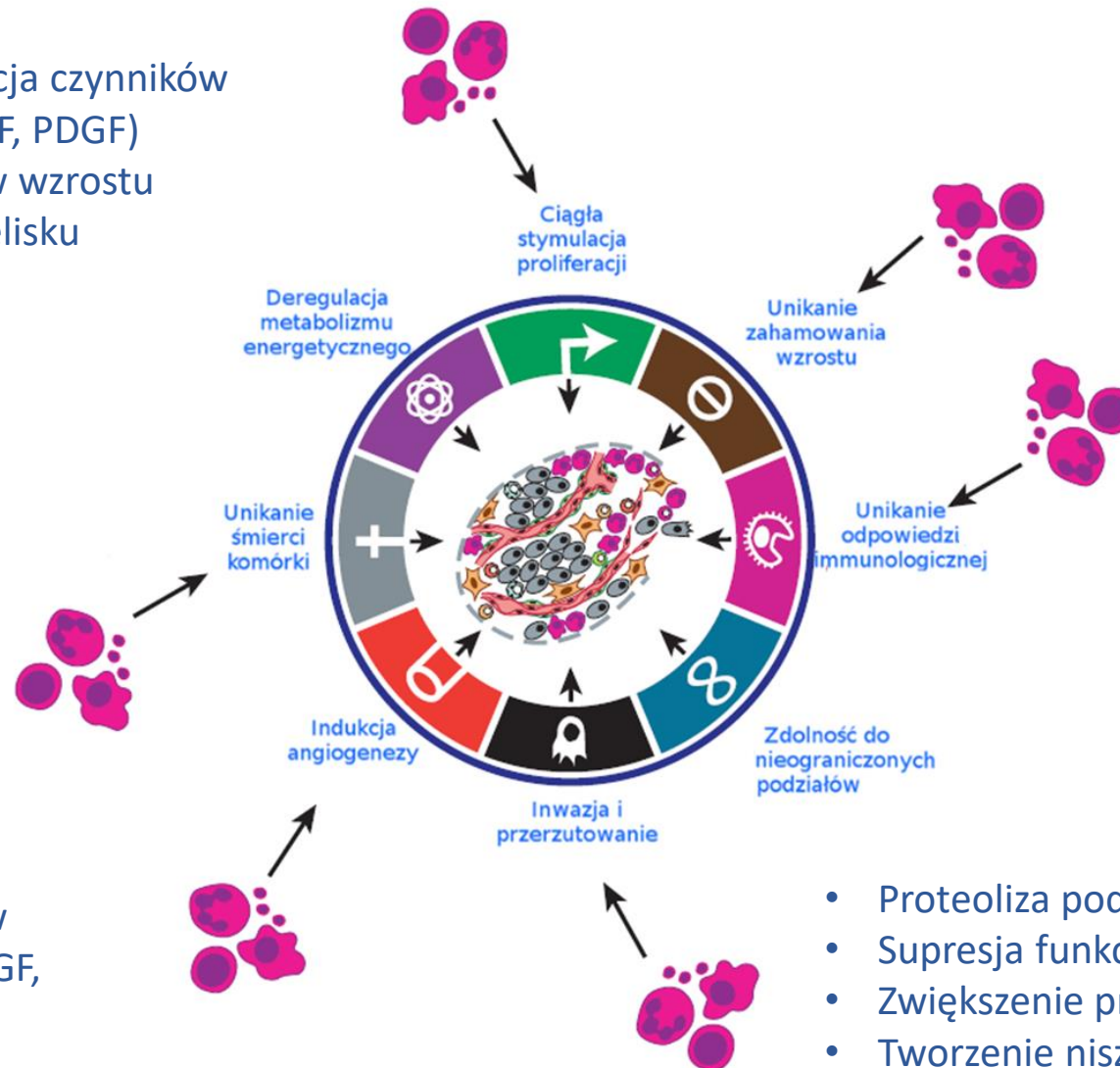


Nowotworzenie a układ odpornościowy

- Bezpośrednia produkcja czynników wzrostu (EGF, TGF, FGF, PDGF)
- Uwalnianie czynników wzrostu związanych w podścielisku

- Indukcja produkcji HIF, HSP i β -katenin – stresowy fenotyp

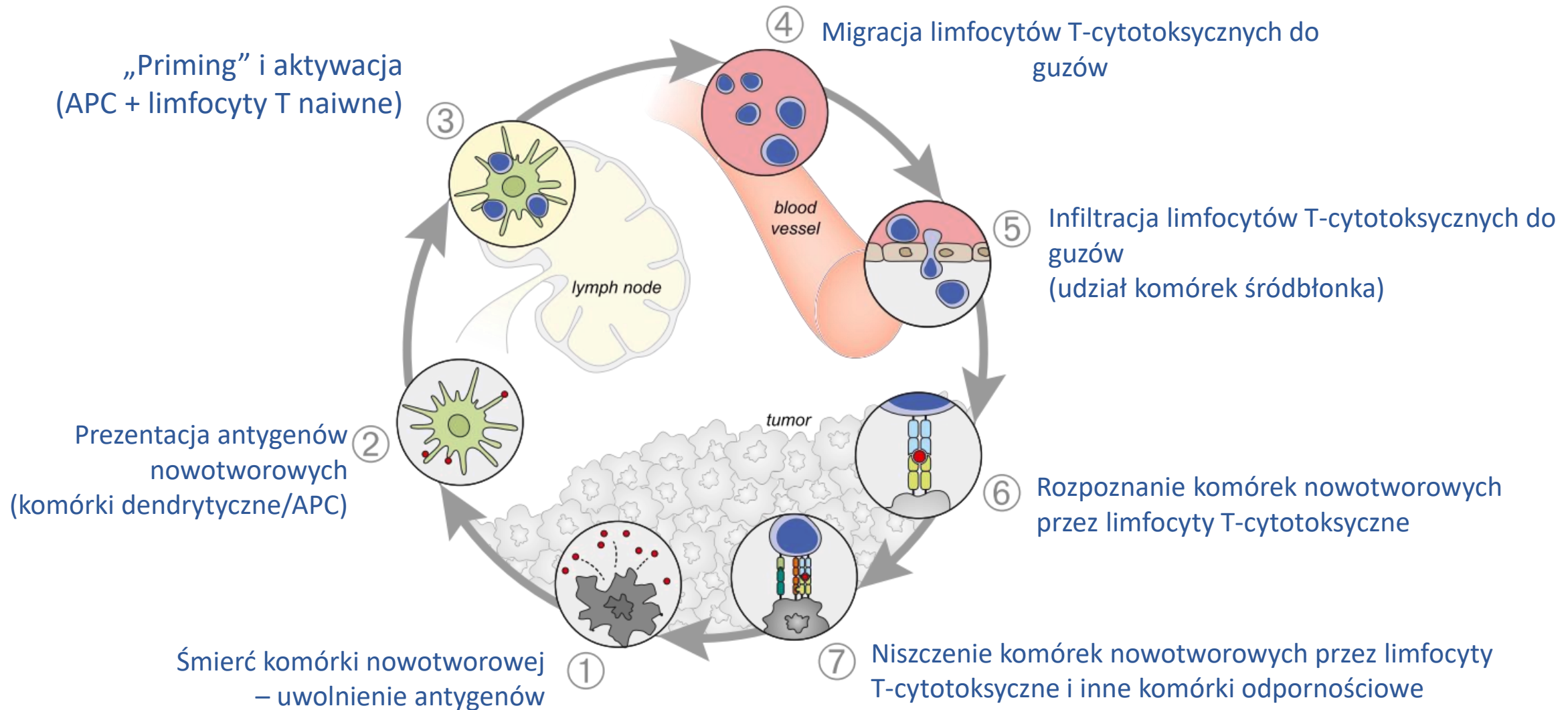
- Uwalnianie czynników proangiogennych: VEGF, PDGF, TNF α , Ang-2



- Indukcja produkcji HIF, HSP i β -katenin – stresowy fenotyp
- Deplecja limfocytów cytotoksycznych
- Stymulacja supresorowych limfocytów Th
- Promocja mechanizmów tolerancji immunologicznej
ale również
- Cytotoksyczna odpowiedź przeciwnowotworowa

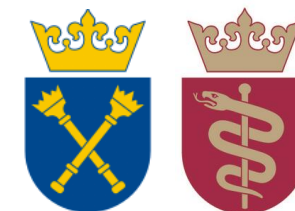
- Proteoliza podścieliska
- Supresja funkcji molekuł adhezyjnych
- Zwiększenie przepuszczalności śródbłonek
- Tworzenie niszy pre-metastatycznej

Jak zachodzi swoista immunologiczna odpowiedź przeciwnowotworowa.



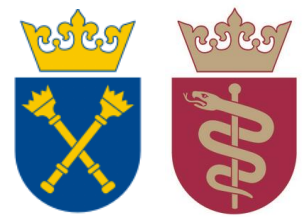
Kontrola immunologiczna nad nowotworem

– siły i słabości



Etap	Mechanizmy upośledzające nadzór	Mechanizmy promujące nadzór
1. Śmierć komórki nowotworowej – uwolnienie antygenów	<ul style="list-style-type: none"> niska antygenowość komórki (niskie TMB) tolerogenna śmierć komórki 	<ul style="list-style-type: none"> wysoka antygenowość komórki (wysokie TMB, mutageny) immunogenna śmierć komórki
2. Prezentacja antygenów nowotworowych	<ul style="list-style-type: none"> cytokiny immunosupresyjne (IL-10; IL-4; IL-13) niska dostępność DC 	<ul style="list-style-type: none"> cytokiny aktywujące (TNF-α, IL-1, IFN-α) aktywacja PRR (DAMPs, PAMPs)
3. „Priming” i aktywacja Tn – różnicowanie w Tc	<ul style="list-style-type: none"> Supresyjna kostymulacja (CTLA4:B7.1; PD-L1:PD-1; PD-L1:B7.1) Cytokiny supresyjne – prostaglandyny Dostępność i różnorodność Tn Treg 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywująca kostymulacja (CD28:B7.1; OX40:OX40L; CD27:CD70) cytokiny aktywujące (IL-2; IL-12)
4. Migracja Tc do guzów	<ul style="list-style-type: none"> chemokiny przyciągające Treg i MDSC 	<ul style="list-style-type: none"> chemokiny przyciągające Tc (CCL2; CCL3; CCL4; CCL5; CXCL9; CXCL10)
5. Infiltracja Tc do guzów	<ul style="list-style-type: none"> neoangiogeneza (szczególnie zależna od VEGF) 	<ul style="list-style-type: none"> cząstki adhezyjne (ICAM1, selektyny)
6. Rozpoznanie komórek nowotworowych przez Tc	<ul style="list-style-type: none"> niska antygenowość komórki (niskie TMB) obniżona ekspresja MHC niska liczebność klonu Tc 	<ul style="list-style-type: none"> wysoka antygenowość komórki prawidłowa ekspresja TCR wysokie powinowactwo TCR do antygeny
7. Niszczenie komórek nowotworowych przez Tc i inne komórki odpornościowe	<ul style="list-style-type: none"> Immunosupresyjna kostymulacja (PD-L1:PD-1; PD-L1:B7.1; MICA:MICB; BTLA; LAG-3) TNF-β 	<ul style="list-style-type: none"> IFN-γ

Zarejestrowane inhibitory punktu kontrolnego



■ Anty-CTLA4

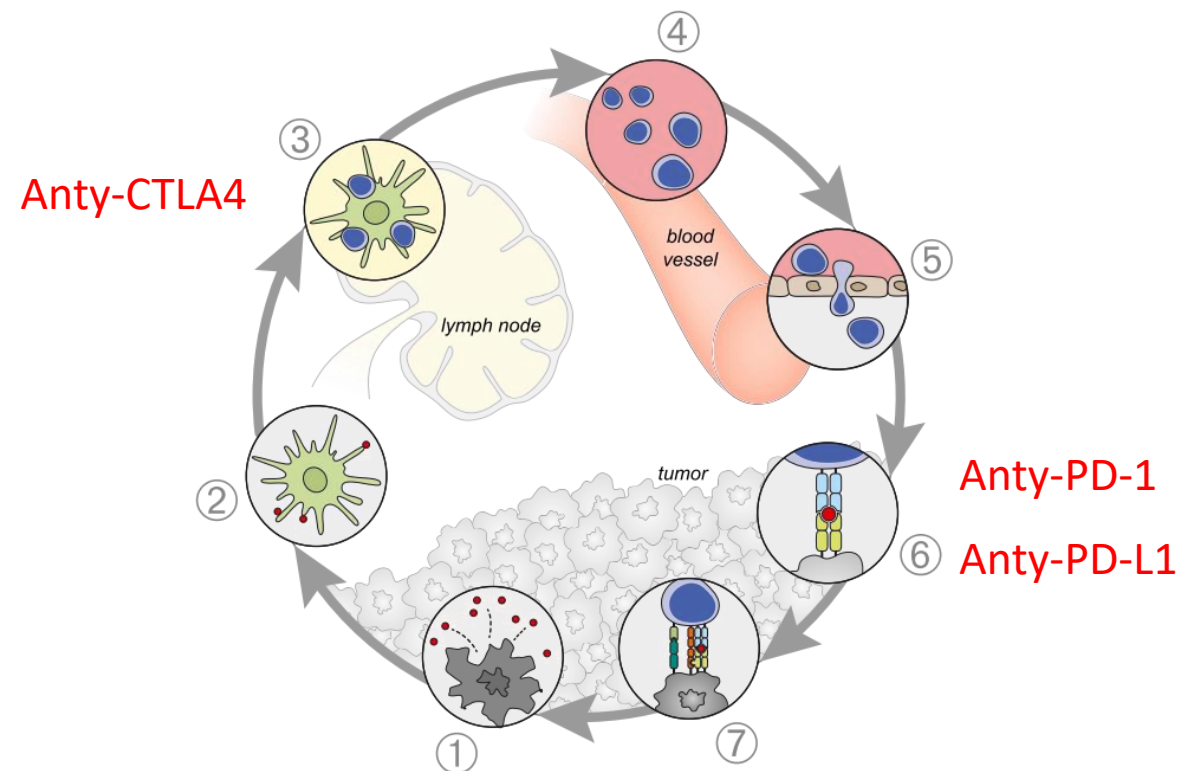
- Ipilimumab (BMS)
- Tremelimumab (Astra Zeneca)

■ Anty-PD-1

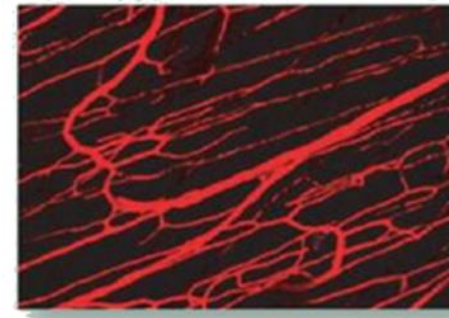
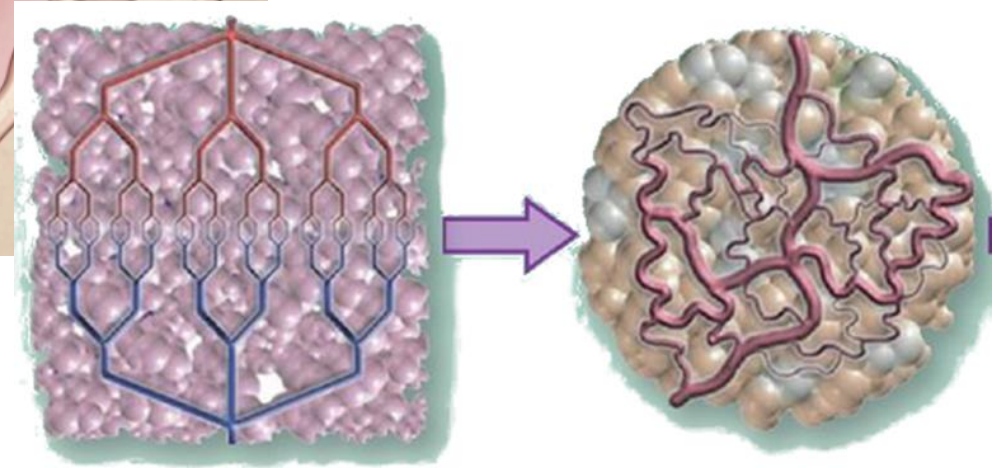
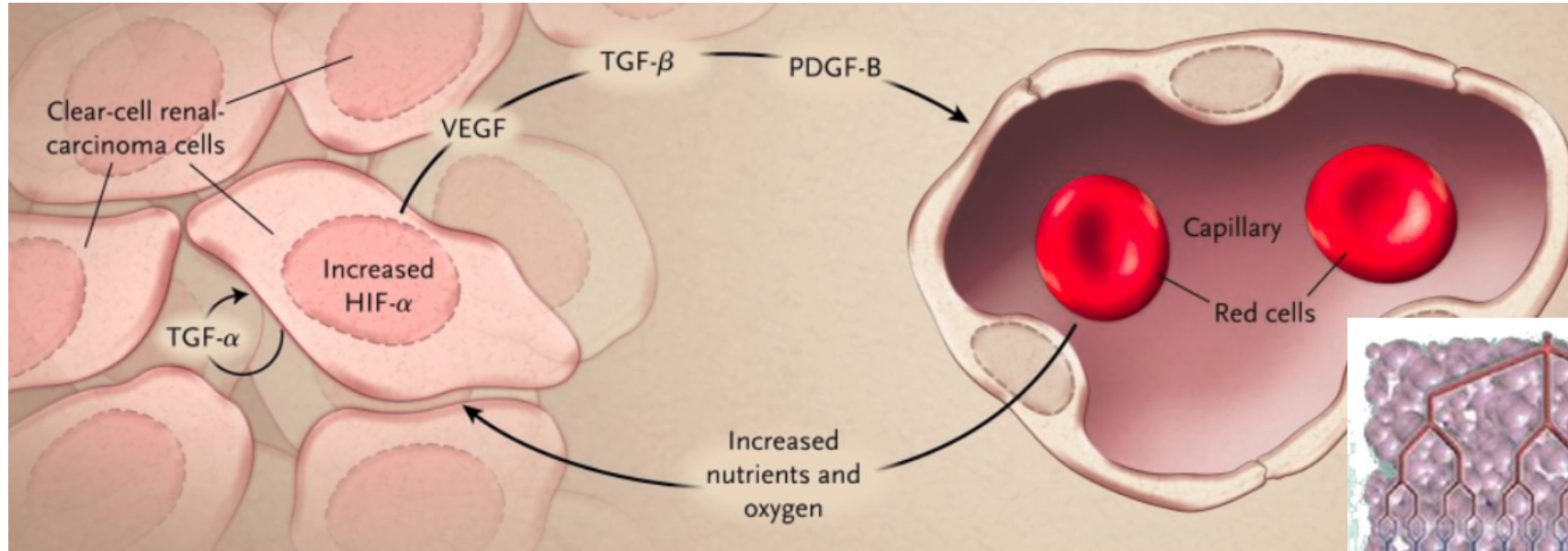
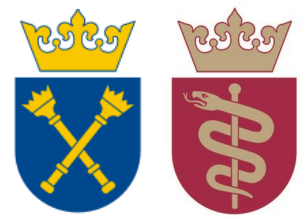
- pembrolizumab (MSD)
- niwolumab (BMS)
- cemiplimab (Sanofi)

■ Anty-PD-L1

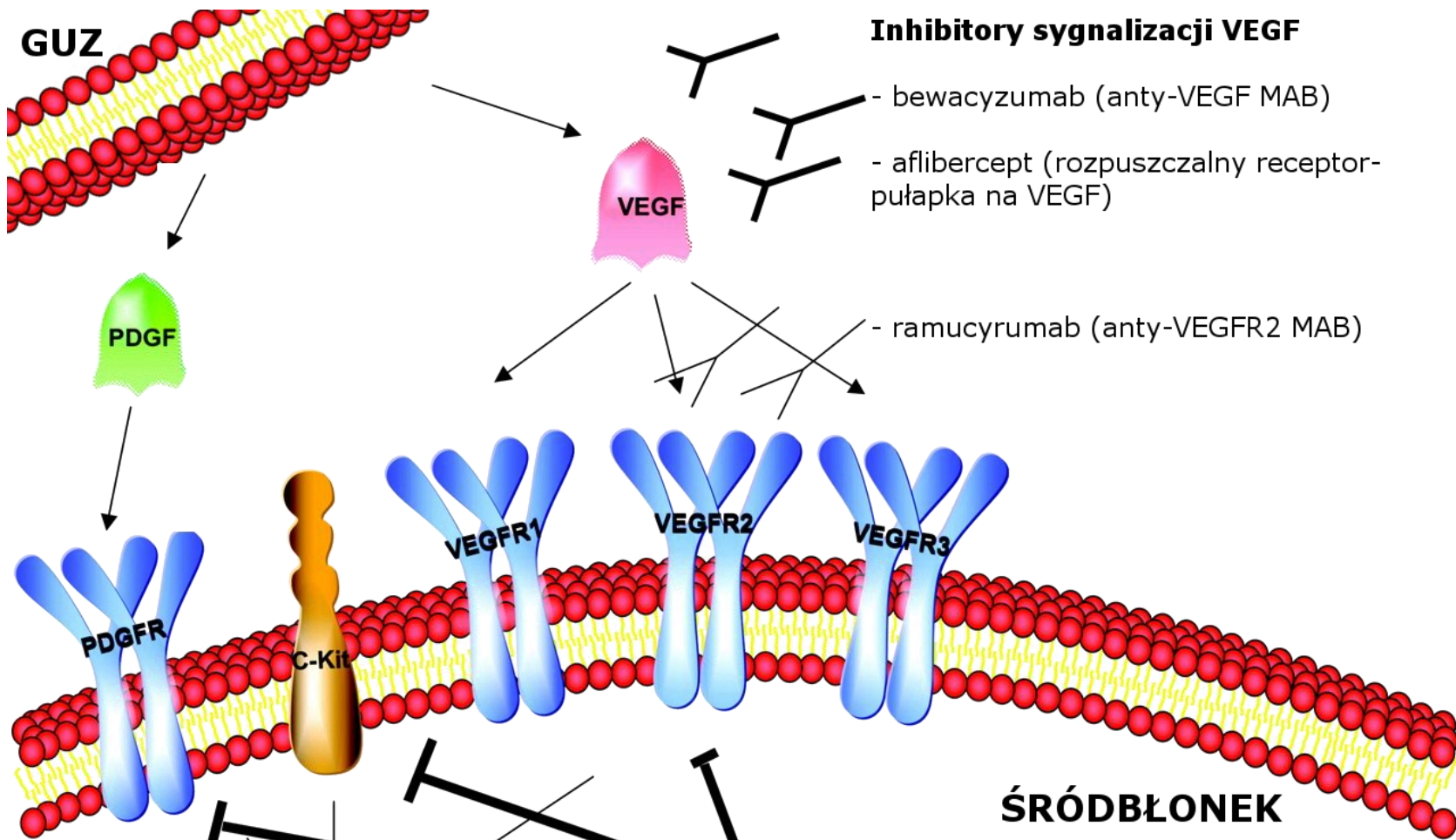
- atezolizumab (Roche)
- Awelumab (Merck)
- Durwalumab (Astra Zeneca)



Inhibitory angiogenezy



Inhibitory angiogenezy



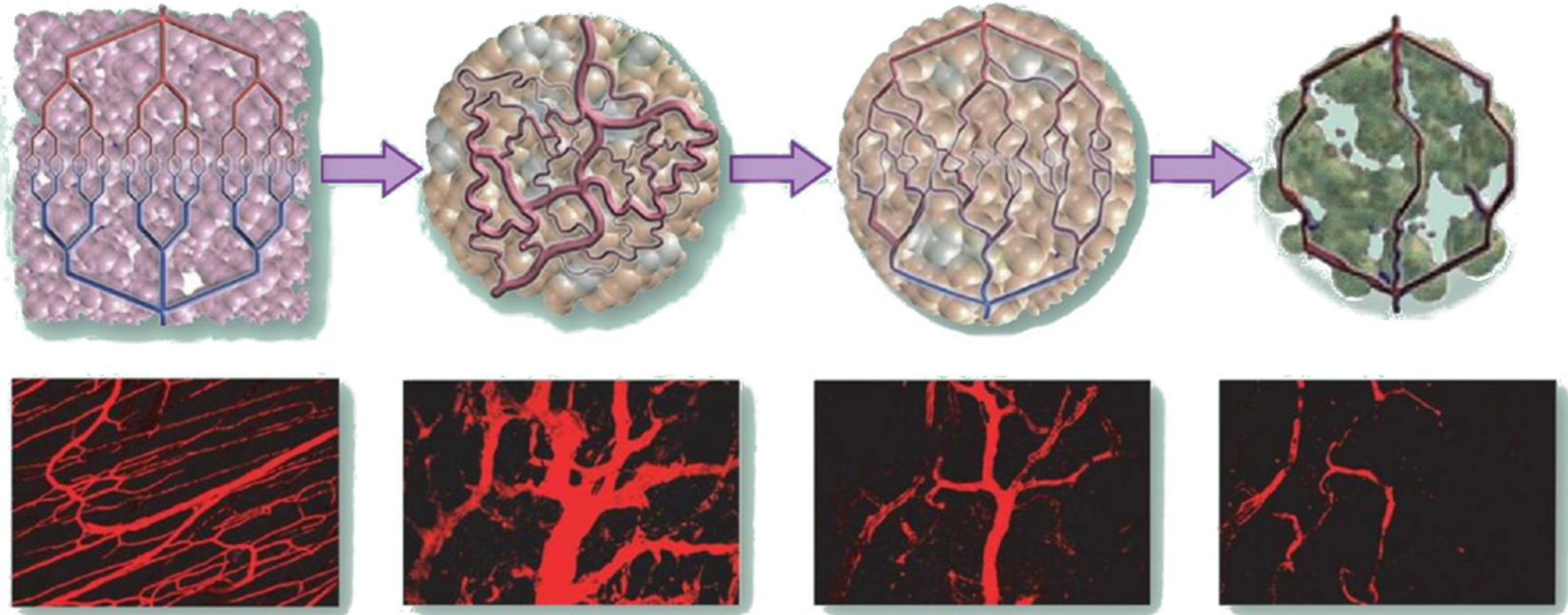
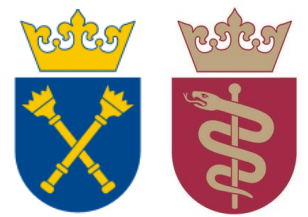
Inhibitory sygnalizacji VEGF

- bewacyzumab (anty-VEGF MAB)
- aflibercept (rozpuszczalny receptor-pułapka na VEGF)
- ramucyrumab (anty-VEGFR2 MAB)

- angiogeneza
- przeżycie komórki
- produkcja prostaglandyn
- produkcja NO

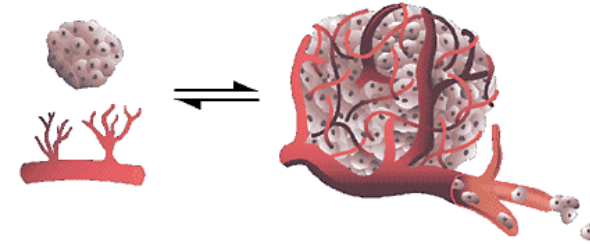
TKI
 sunitynib, sorafenib, pazopanib,
 aksytynib, kabozantynib,

Inhibitory angiogenezy



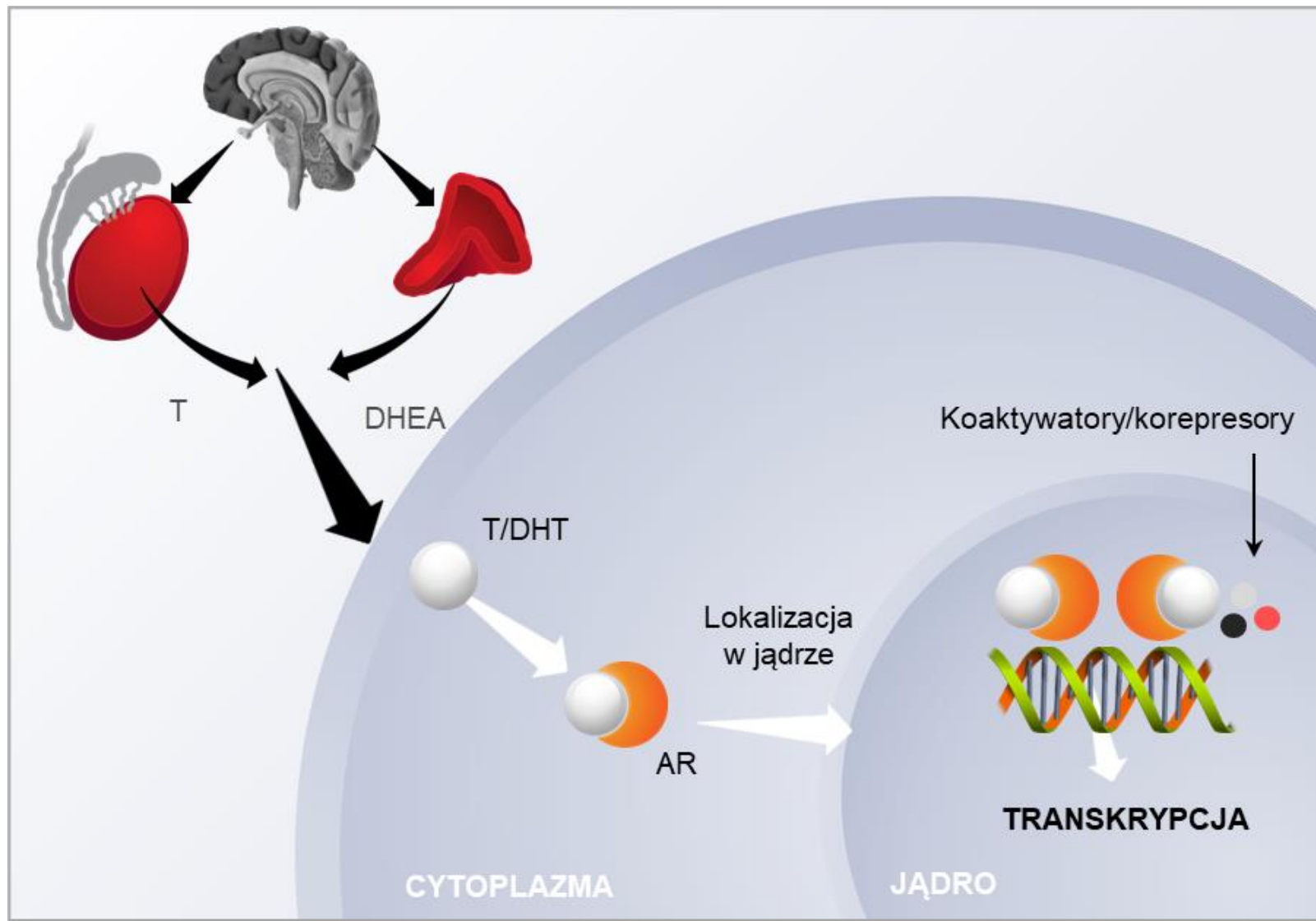
Inhibitory angiogenezy - toksyczności

- **Bewacyzumab, aflibercept, ramucyrumab**



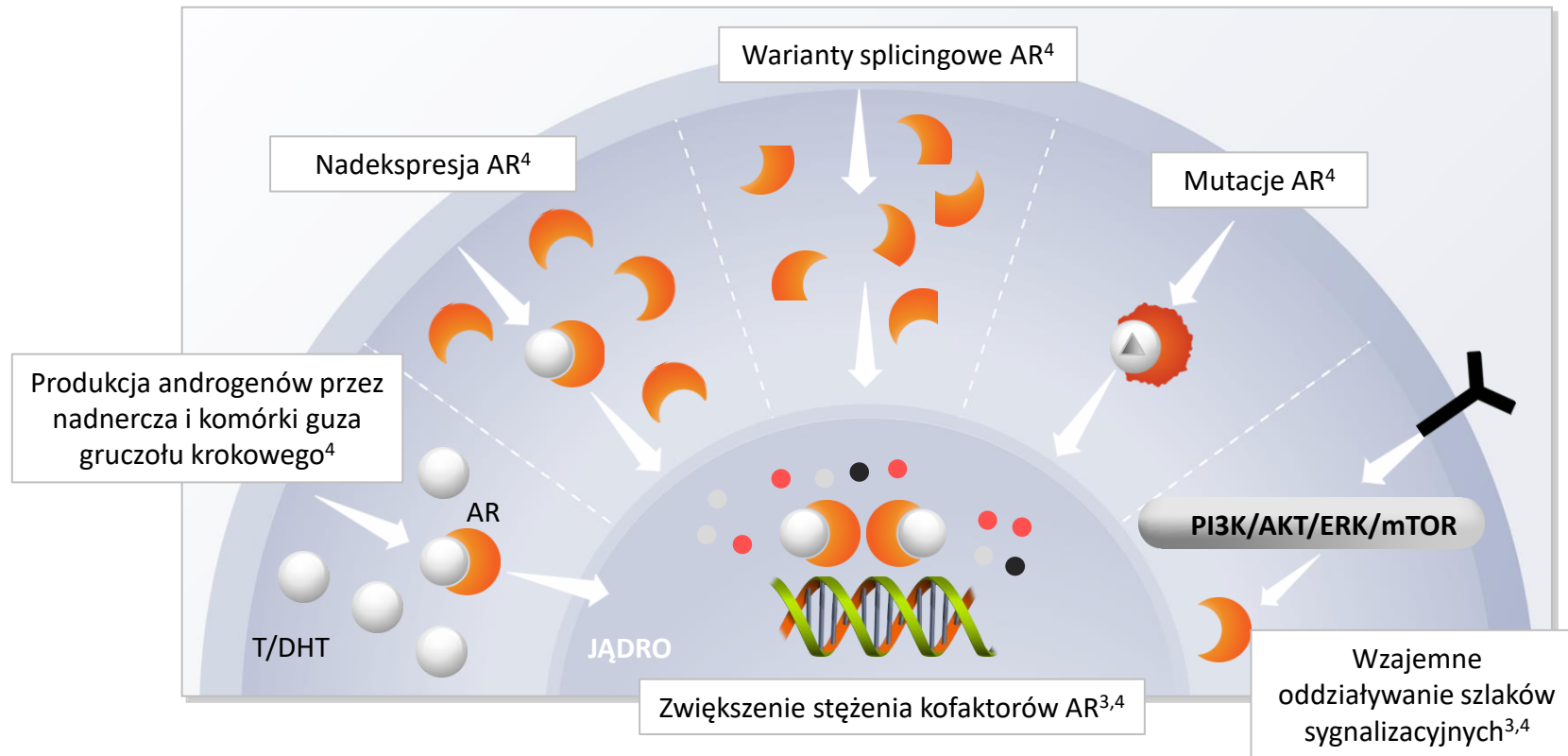
- Uniemożliwia interakcję VEGF z receptorem
- Charakterystyczna toksyczność: mikroangiopatia: nadciśnienie, zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych (szczególnie tętnicznych), zwiększone ryzyko krwawień, zaburzenia gojenia się ran, proteinuria.
- WAŻNE: unikać zabiegów operacyjnych w ciągu 4 tygodni od ostatniej dawki inhibitorów angiogenezy

Wpływ androgenów na komórkę raka stercza



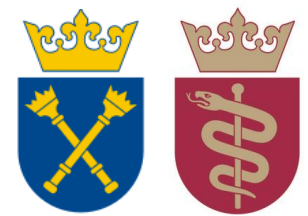
AR, receptor androgenowy;
DHEA, dehydroepiandrosteron;
DHT, dihydrotestosteron;
T, testosteron

W oporności na kastrację AR wciąż odgrywa kluczową rolę



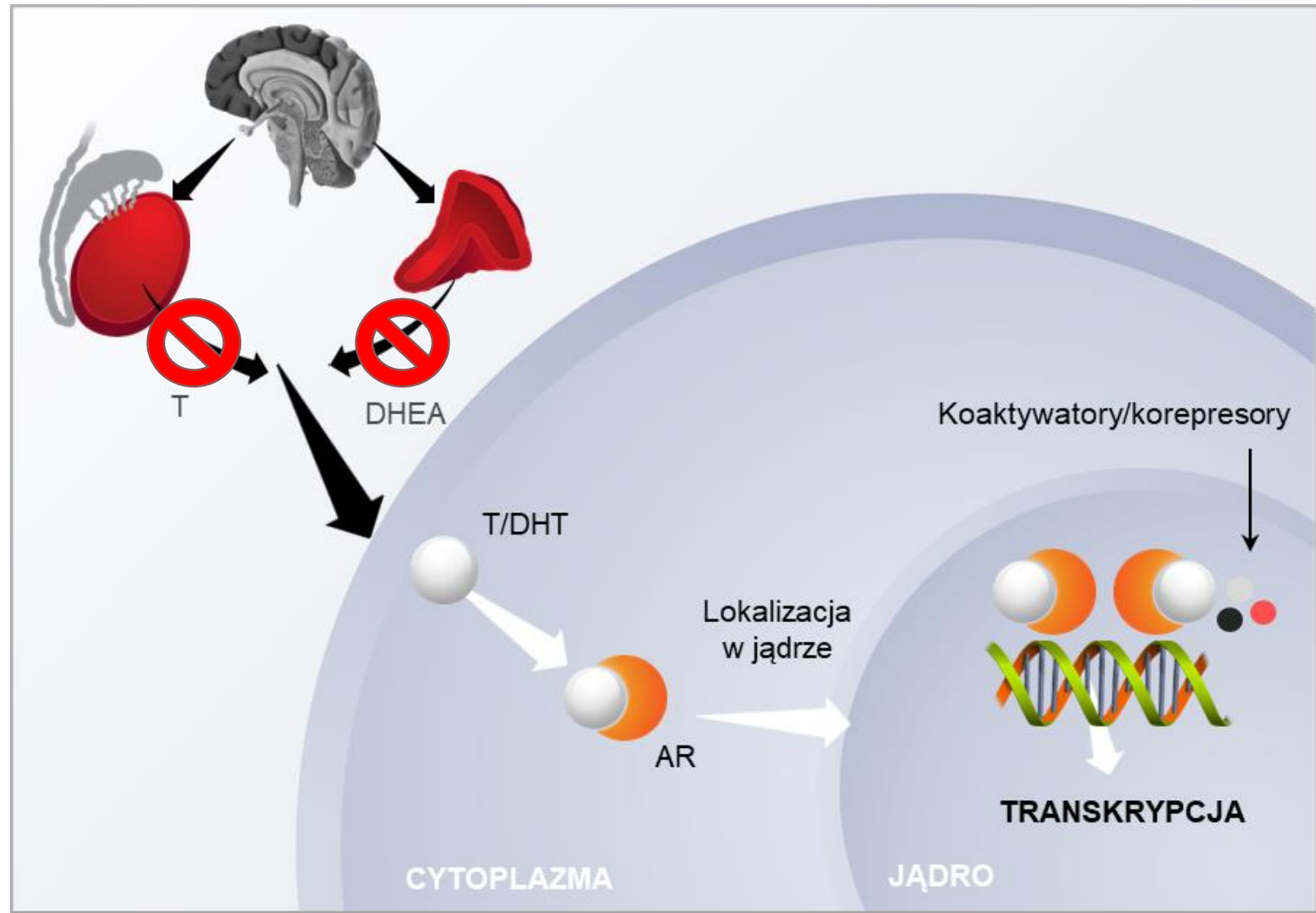
AR, receptor androgenowy; DHT, dihydrotestosteron; ERK, kinazy regulowane sygnałem zewnątrzkomórkowym; mTOR, kinaza mTOR, ssaczy cel rapamycyny; PI3K, kinaza 3 – fosfatydyloinozytolu; T, testosteron

Inhibitory receptora androgenowego II generacji



Octan abirateronu

- Blokowanie biosyntezy androgenów niezależnie od tkanki/narządu (jądra, nadnercza, produkcja autokrynną czy parakrynną)
- Jednoczesne blokowanie syntezy glukokortykosteroidów (NIEZBĘDNA suplementacja prednizonu)

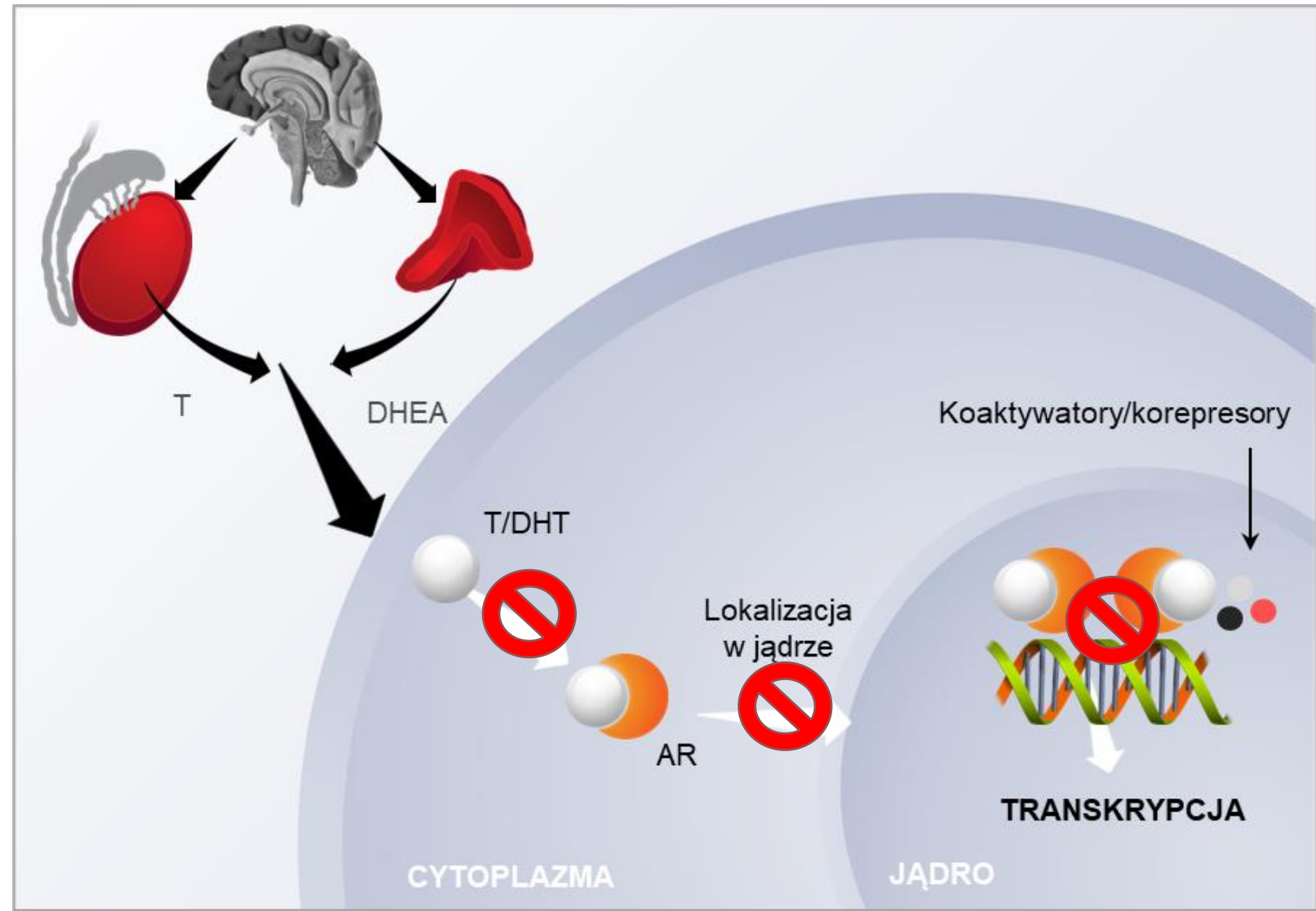


Inhibitory receptora androgenowego II generacji



Enzalutamid, apalutamid, darolutamid.

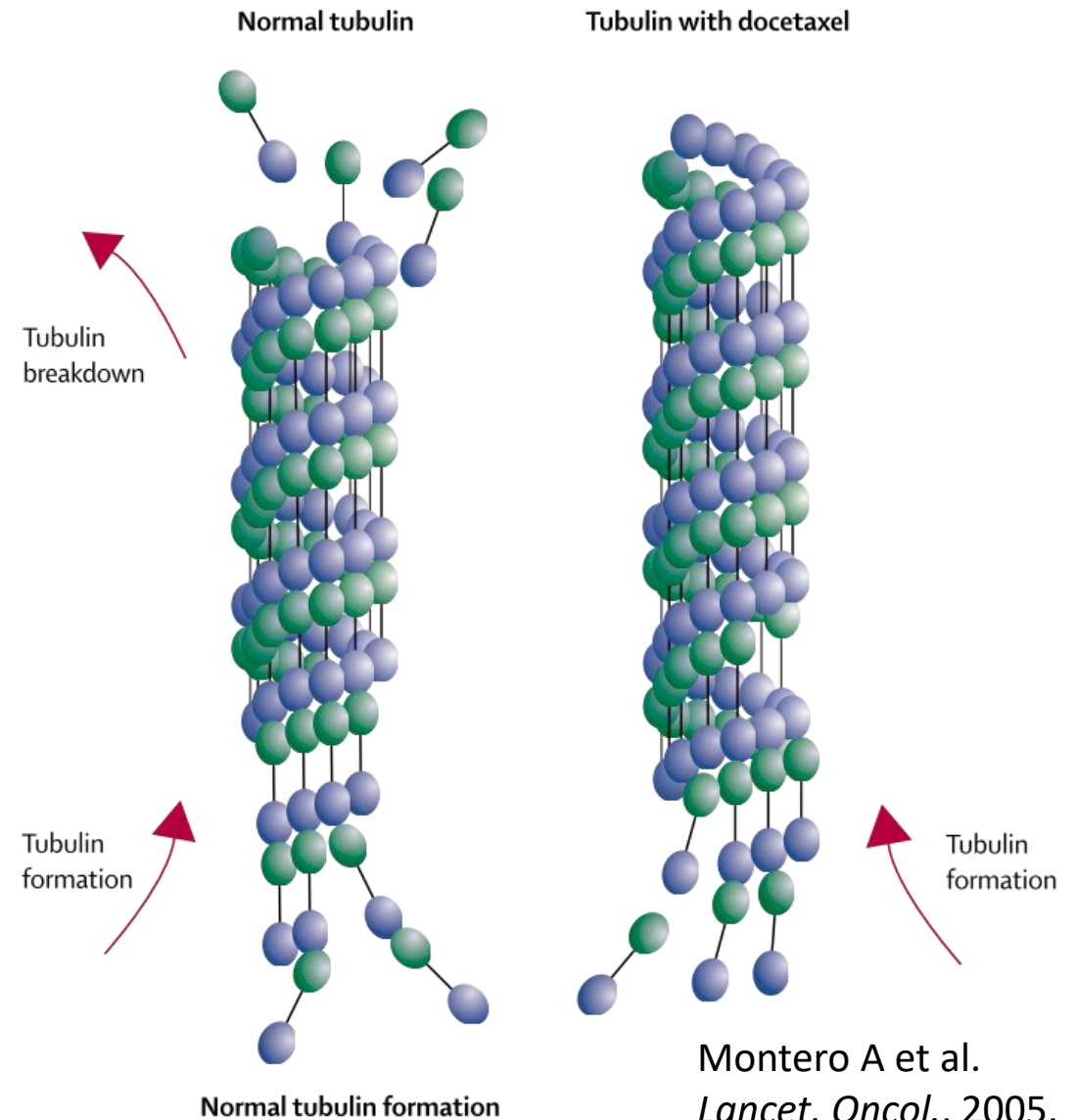
- Silne blokowania wiązania androgenów z receptorem androgenowym
- Blokowanie transportu aktywowanego receptora do jądra
- Blokowanie wiązania się aktywowanego receptora androgenowego do DNA – zahamowanie transkrypcji



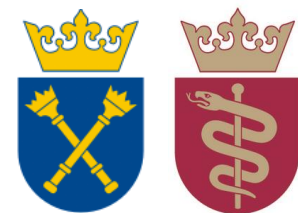
Docetaksel – stary lek, nowoczesny mechanizm działania

Docetaksel mechanizm działania

- Zaburzenie formowania mikrotubul:
- zatrzymanie w G2/M
- uszkodzenie cytoszkieletu
 - toksyczność dla śródbłonek i pericytów
 - zahamowanie translokacji AR

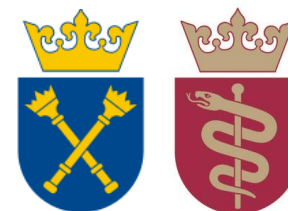


Rad 223 – lek celowany



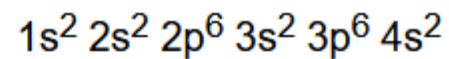
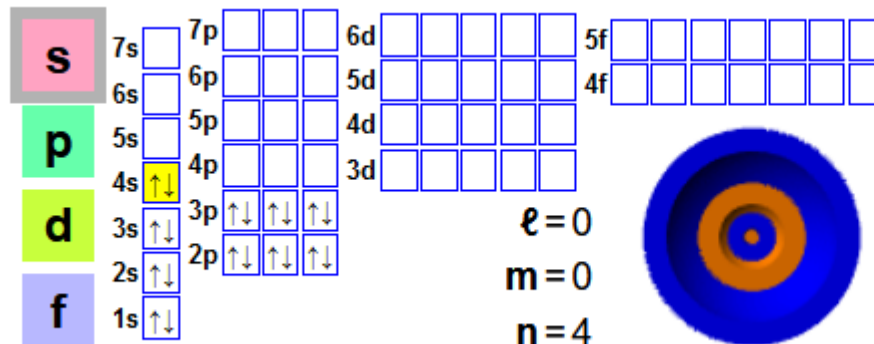
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15 Pnictogens	16 Chalcogens	17 Halogeny	18
1	1 H Wodór -1,1	2 He Hel																
2	3 Li Lit 1	4 Be Beryl 2											5 B Bor 3	6 C Węgiel -4,4	7 N Azot -3,3,5	8 O Tlen -2	9 F Fluor -1	10 Ne Neon
3	11 Na Sód 1	12 Mg Magnez 2											13 Al Glin 3	14 Si Krzem -4,4	15 P Fosfor -3,3,5	16 S Siarka -2,2,4,6	17 Cl Chlor -1,1,3,5,7	18 Ar Argon
4	19 K Potas 1	20 Ca Wapń 2	21 Sc Skand 3	22 Ti Tytan 4	23 V Wanad 5	24 Cr Chrom 3,6	25 Mn Mangan 2,4,7	26 Fe Żelazo 2,3	27 Co Kobalt 2,3	28 Ni Nikiel 2	29 Cu Miedź 2	30 Zn Cynk 2	31 Ga Gal 3	32 Ge German -4,2,4	33 As Arsen -3,3,5	34 Se Selen -2,2,4,6	35 Br Brom -1,1,3,5	36 Kr Krypton 2
5	37 Rb Rubid 1	38 Sr Stront 2	39 Y Itr 3	40 Zr Cyrkon 4	41 Nb Niob 5	42 Mo Molibden 4,6	43 Tc Technet 4,7	44 Ru Ruten 3,4	45 Rh Rod 3	46 Pd Pallad 2,4	47 Ag Srebro 1	48 Cd Kadm 2	49 In Ind 3	50 Sn Cyna -4,2,4	51 Sb Antymon -3,3,5	52 Te Tellur -2,2,4,6	53 I Jod -1,1,3,5,7	54 Xe Ksenon 2,4,6
6	55 Cs Cez 1	56 Ba Bar 2	57–71	72 Hf Hafn 4	73 Ta Tantal 5	74 W Wolfram 4,6	75 Re Ren 4	76 Os Osm 4	77 Ir Iryd 3,4	78 Pt Platyna 2,4	79 Au Złoto 3	80 Hg Rtec 1,2	81 Tl Tal 1,3	82 Pb Ołów 2,4	83 Bi Bismut 3	84 Po Polon -2,2,4	85 At Astat -1,1	86 Rn Radon 2
7	87 Fr Frans 1	88 Ra Rad 2	89–103	104 Rf Rutherford 4	105 Db Dubn 5	106 Sg Seaborg 6	107 Bh Bohr 7	108 Hs Has 8	109 Mt Meitner	110 Ds Damszadt	111 Rg Roentgen	112 Cn Copernicium	113 Nh Nihon	114 Fl Flerow	115 Mc Moscovium	116 Lv Livermor	117 Ts Tenes	118 Og Oganeson

Rad 223 – lek celowany



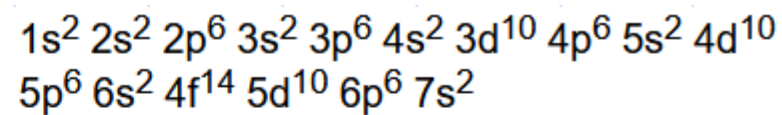
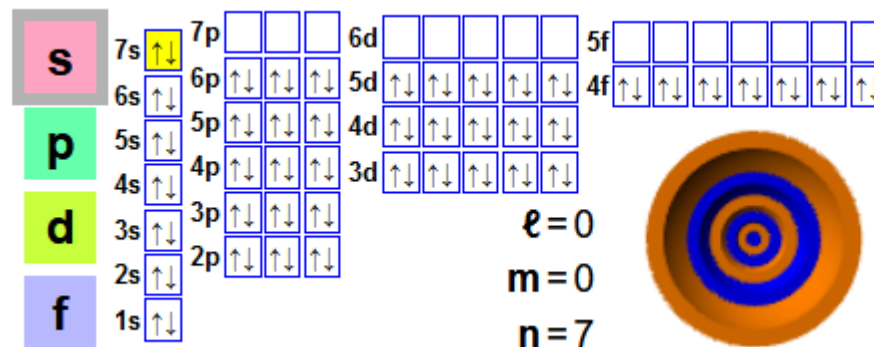
20	2
Ca	8
Wapń	8
40,078	2

12

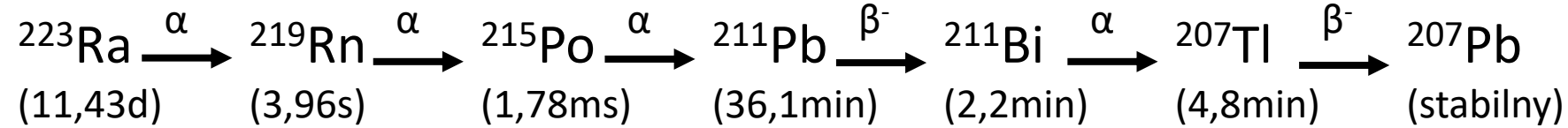


88	2
Ra	8
Rad	18
(226)	32
	18
	8
	2

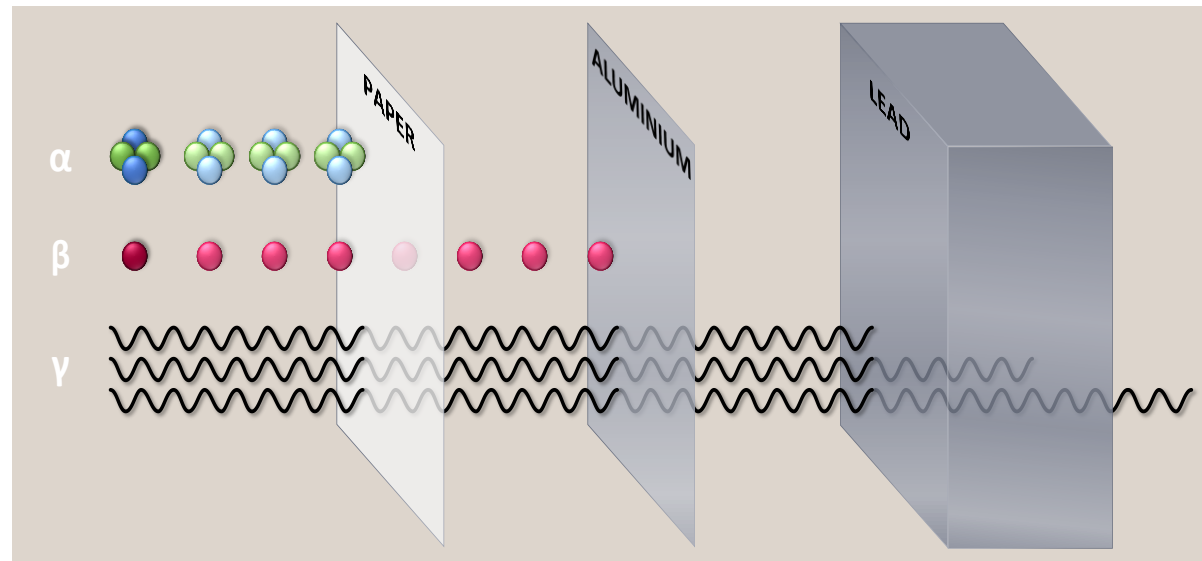
2



Rad 223 – lek celowany

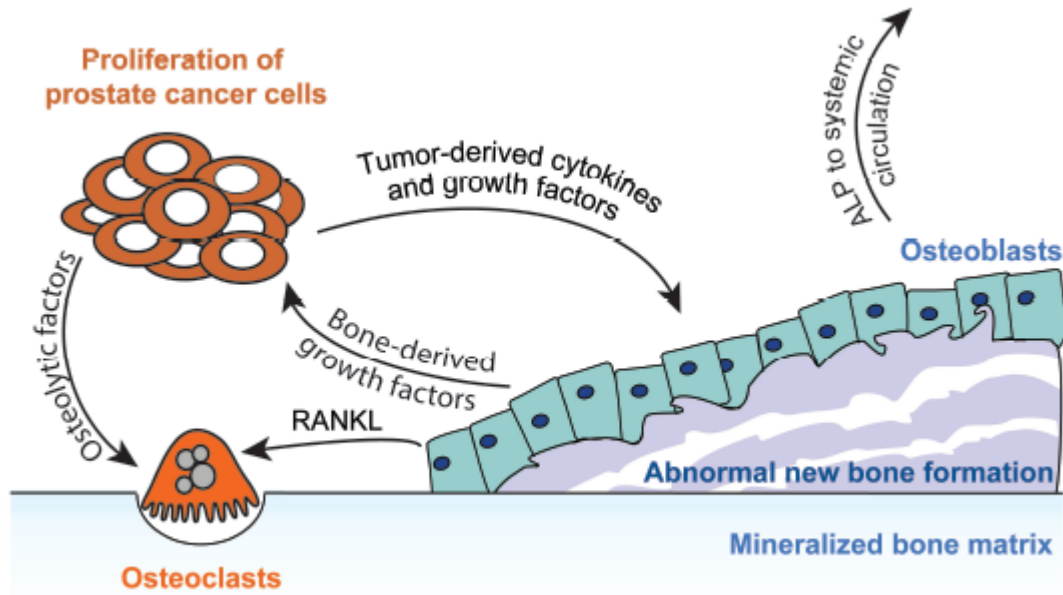


- Wysokoenergetyczne promieniowanie cząstek alfa powoduje podwójne złamania helisy DNA, które skutkują silnym i mocno zlokalizowanym cytotoksycznym efektem w miejscach wychwytu Ra-223

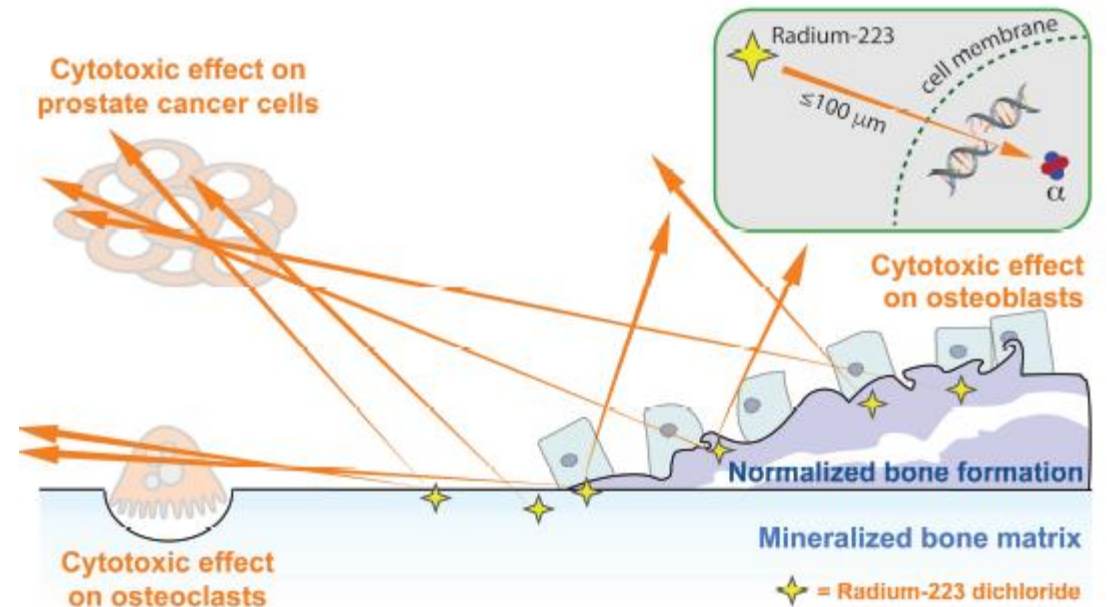


- Niewielki zasięg radiacji cząstek alfa oznacza, że toksyczne efekty na przylegającą do przerzutów zdrową tkankę, w tym głównie szpik kostny, powinny być zminimalizowane

Rad 223 – podwójny mechanizm działania



Nieprawidłowa przebudowa tkanki kostnej jest głównym skutkiem przerzutów do kości raka prostaty, która zwykle przejawia się jako patologiczna nadaktywność osteoblastów.



Rad-223 przerywa patologiczną przebudowę tkanki kostnej, indukowaną przez przerzuty raka gruczołu krokowego, poprzez ściśle zlokalizowane efekty cytotoksyczne manifestujące się przez dwuniciowe pęknięcia helisy DNA w osteoblastach, osteoklastach i komórkach przerzutów do kości raka prostaty.



Wstęp do onkologii



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM



SZPITAL
UNIwersYTECKI
W KRAKOWIE



Polskie Towarzystwo
Onkologii Klinicznej

Paweł Potocki

Katedra i Klinika Onkologii

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Onkologia.cm-uj.krakow.pl