DIJAGNOSTIKA I LECENJE MALIGNIH TUMORA

Objavljeno na: [www.maturski.org](http://www.maturski.org/)

1. DIJAGNOSTIKA MALIGNIH TUMORA

Maligni tumori pretstavljaju heterogenu grupu oboljenja, pa je za postavljanje precizne dijagnoze potrebno provesti niz različitih dijagnostičkih postupaka.

Historija bolesti I Fizikalni pregled

Dijagnostika započinje Historijom bolesti - Anamneza lična, porodična, socijalna, radna. Pregled započinje fizikalnim kliničkim pregledom- inspekcija, palpacija, koji su nezaobilazni unatoč mnogobrojnim savremenim tehnikama dijagnostike sa kojima raspolaže savremena medicina.

Laboratorijske pretrage se mogu podijeliti u opće pretrage pokazatelje hematološke, renalne i hepatalne funkcije.

Tumorski markeri

Mnogi maligni tumori pokazuju na površini svoje ćelijske membrane, ili prisutne u serumu, substance koji mogu producirati i normalna tkiva, ali u minimalnim, zanemarljivim količinama, dok ih tumori produciraju u povećanoj koncentraciji (overekspresija). Mnoge od

ovih substanci su normalno prisutne u toku fetalnog razvoja, pa se kod tumora nazivaju onkofetalni antigeni.

Dokazane i mjerene u serumu bolesnika sa malignim tumorima, ove substance pretstavljaju tumorske markere.

Kod bolesnika sa malignim tumorima koncentracija tumorskih markera je značajno viša nego

kod zdravih osoba, što znači da su oni biohemijski indikatori prisustva tumora.

Da bi imali adekvatnu primjenu u kliničkoj praksi, tumorski markeri bi trebali da se lahko

detektuju u tjelesnim tečnostima (krvi), da nisu prisutni kod zdravih osoba, da su prisutni i

lahko se određuju u ranom stadiju bolesti. Obično nisu takvi, pa se kod nekih tumora i ne

određuju u ranom stadiju prije liječenja.

Neki od tumorskih markera u kliničkoj upotrebi:

CEA (karcinoembrionalni antigen) - tumori probavnog trakta, dojke

AFP (alfa-fetoprotein ) - rak jetre, neseminomski germinalni tumori testisa

CA 15-3 - rak dojke

CA 125 - rak ovarija

CA 19-9 - rak debelog crijeva, pankreasa, želuca, jetre PSA (prostata specifični antigen) - rak prostate

Endoskopske pretrage

Endoskopske pretrage se koriste za pregled šupljih organa i tjelesnih šupljina. U većini slučajeva su neinvazivne. Izvode se pomoću endoskopa koji se sastoji od fleksibilne cijevi koja na donjem kraju nosi optički sistem - svjetlosni izvor i malu kameru pomoću koje se slika može prenostiti na TV monitor i tako pretragu pratiti više ljudi. Također pomoću dodatnih kliješta moguće je uzimanje uzoraka tkiva za biopsiju, ali i izvođenje manjih operacija i drugih intervencija.

Endoskopija omogućava direktan uvid-vizualizaciju područja od interesa i ciljanu biopsiju. Najčešće endosposke pretrage su: laringoskopija, bronhoskopija, ezofagoskopija, gastroskopija, enteroskopija, kolonoskopija, rektoskopija, histeroskopija, laparoskopija.

Radiološke pretrage

Radiološke su pretrage od izuzetnog značja u ranoj detekciji i određivanju stadija malignih tumora. Globalno mogu se podijeliti u dvije grupe: konvencionalne i digitalne tehnike vizualizacije i funkcije.

Konvencionalne (standardne) pretrage su klasične metode pregled pluća i grudnog koša, probavnih organa, urinarnog trakta. Unatoč razvoja novih, modernih metoda digitalne radiologije, klasična radiologija nije izgubila na svome značaju.

U digitalne tehnike radiološke dijagnostike spadaju: ultrazvuk (UZ), koOmpjuterizirana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI).

Ultrazvučna dijagnostika (UZ) je metoda koja koristi ultrazvučne talase. Obzirom da je naše tijelo građeno od tkiva različite gustine, dolazi do absopcije, refleksije ili disperzije ultrazvuka što omogućava da se fine razlike u gustini tkiva vizualiziraju. Pošto ne koristi jonizirajuće zračenje, ultrazvuk ima široku primjenu u dijagnostici kod djece i trudnica. U onkologiji UZ ima veliku primjenu u posebno u dijagnostici malih lezija i radi mogućnosti da razluči solidne od tečnih sadržaja. Kombinacija UZ i endoskopije omogućuje analizu ziduva šupljih organa i stupanj tumorske infiltracije u njima. Također, pod kontrolom UZ moguća je precizna iglena biopsija duboko smještenih malih lezija, kod tumora dojke na pr. Kompjuterizirana tomografija pretstavlja snimanje transverzalnih slojeva tijela koristeći rentgensko zračenje. Zbrajanjem ovih slojeva, tj kompjuterskom obradom postiže se prikaz cijelog volumena snimanog područja. Što omogućuje uvid u unutarnje organe, patološke promjene i njihove međusobne odnose. Sa uvođenjem i usavršavanjem ove metode, postignut je značajan napredak u dojgnostici nekih , ranije nepristupačnih tumora kao na pr tumora mozga. Također, pod kontrolom CT moguća je precizna iglena biopsija sumnjivih promjena. Magnetna rezonanca ne koristi jonizirajuće zračenje nego magnetno polje, pa se može primijeniti kod djece i trudnica. Ova metoga omogućava skeniranje ne samo u transverzalnoj nego i u sagitalnoj i frontalnoj ravni. Ova metoda je posebno vrijedna za dijegnostiku tumora centralnog nervnog sistema, kičmenog kanala, zdjelice.

Nuklearna medicina u dijagnostici malignih tumora. Radioaktivni elementi - radiofarmak, se u obliku spojeva unose intravenski ili oralno. Pošto se svi radioaktivni elementi spontano raspadaju i pri tome emituju zračenja, detektorom bilježi intenzitet njegovog prisustva i raspored u posmatranom organu odn. tkivu. Tako na pr ako se umjesto joda upotrijebi radioaktivni I-131, on će se vezivati za štitnjaču. Kod tumora, na scintigramu će se vidjeti defekti u vezivanju radiofarmaka (hladni čvor). Scintigrafija skeleta sa radioaktivnim izotopom tehnecium 99 koristi se kod otkrivanja metastaza koje se na ovaj način mogu dijagnosticirati i nekoliko mjeseci prije nego sa stadardnim rtg snimanjem. Pozitronska emisiona tomografija (PET) koristi glukozu obilježenu radioaktivnim fluorom (F-18). Pošto područja ubrzanog metabolizma odnosno povećane vaskularizacije (kakvi su većinom tumori) trebaju veću količinu glukoze, to se kod PET-a vizualiziraju sa pojačanim nakupljanjem radiofarmaka. Na ovaj se način mogu otkriti i sasvim mali tumori i metastaze, a takođe razlučiti recidivi tumoras od nekroze tkiva.

Patohistološka i citološka dijagnostika

Nakon provedenih kliničkih pretraga na temelju kojih se otkrije postojanje tumora i stanje njegove proširenosti, definitivna dijagnoza se postavlja patohistološkim pregledom tumora, odnosno njegovog dijela. Posebnim metodama obrade uzorka tumora patolog dijagnosticira vrstu tumora, njegovo porijeklo ukoliko se radi o metastatskom rumoru, stepen diferenciranosti tj maligni potencijal, invaziju limfnih i krvnih sudova, odnos rubova tumora prema zdravom tkivu odnosno rubovima hirurške resekcije. Savremena patohistološka analiza tumora podrazumijeva specijalne imunohistohemijske metode sa kojima se korištenjem monoklonalnih antitijela otkrivaju posebne molekularno-biološke karakteristike tumorskih stanica, tj prisustvo specifičnih gena. Ovi geni pretstavljaju receptore za razne faktore rasta i imaju ključnu ulogu u procesu razvoja i diobe tumorske ćelije. Oni također pretstavljaju metu za specijalne lijekove (ciljana terapija) koji vezujući se za njih blokiraju proces razvoja tumora. Na taj način došlo se do spoznaje da se tumori nastali iz istoga tkiva mogu bitno razlikovati kod pacijenata. Na pr. karcinom dojke kod žena iste dobi i drugih osobina mogu biti potpuno različiti i različito odgovoriti na terapiju. Dakle, bez dobre, savremene patohistološke dijagnostike nema uspješnog tretmana malignih tumora. Tkivo tumora za patohistološku analizu uzima se biopsijom. Ako se pri tome otstani cijeli tumor, to je eksciziona biopsija, a ako se uzima samo jedan njegov dio, inciziona biopsija. Biosija ex tempore pretstavlja uzimanje uzorka tumora za vrijeme operacije, a patolog treba da brzim pregledom odgovori da li se radi o malignom tumoru ili ne kao bi se hirurški zahvat mogao nastaviti. Biopsiju ex tempore treba izbjegavati jer od patologa zahtjeva brzinu, produžava vrijeme trajanja operacije i anestezije pacijenta.

Citološka dijagnostika

Citološka dijagnostika je metoda pregleda obojenog razmaza pojedinačnih ili grupe ćelija. Ova metoda ima veliku primjenu u onkologiji. Tako se ćelije sluznice grlića materice uzimaju brisom i boje po Papanicolau. Citološki uzorak se može uzeti aspiracijom tankom atraumatskom iflom (fine needle aspiration biopsy- FNAB) , ili debljom iglom, zasječenom na vrhu, (core biopsy) kojom se uzima cilindar tkiva koje se može patohistološki analizirati. Dijagnostička tačnost aspiracione biopsije je oko 90%, a lažno pozitivni nalazi su najčešće radi hroničnih upalnih promjene.

2. PREVENCIJA I RANA DETEKCIJA MALIGNIH TUMORA

Kao što je poznato, maligni tumori nastaju transformacijom ćelija normalnih tkiva pod

uticajem unutarnjih (endogenih) i spoljašnjih (egzogenih)faktora. Na temelju te činjenice,

mnoge tumore bi se moglo prevenirati. Prema stajalištu Svjetske zdravstvene organizacije

čak jedna trećina tumora se može prevenirati. Prema procjeni World Cancer Research Fund-

WCRF/American Institutte for Cancer Research - AICR. svaki treći karcinom se može

prevenirati nutricionom dijetom, fizičkom aktivnošću, kontrolom debljine.

Mnogo je rizičnih faktora nastanka karcinoma i na neke, poput familijarnih, ne možemo

uticati. Zato je rano otkrivanje često uslov uspješnog liječenja.

Tri su osnovna oblika prevencije: primarna, sekundarna i tercijarna.

Primarna prevencija podrazumijeva uklanjanje endogenih i egzogenih činilaca u svrhu onemogućavanja nastanka malignog tumora. To su na pr. mjere smanjenja pušenja, konzumiranja alkohola, smanjenje zagađenja životne i radne sredine, smanjenje tjelesne mase, promocijom zdravijeg načina ishrane i stila života, smanjenje izlaganja sunčevom zračenju itd.

Tumori kod kojih je primarna prevencija efikasna su karcinom pluća, karcinom grlića materice, karcinomi uzrokovanih štetnim agensima radne i životne sredine. Borba protiv visoke smrtnosti od karcinoma pluća svodi se isključivo na mjere primarne prevencije jer se ovaj tumor klasičnim dijagnostičkim pretragama obično ne otkriva u ranom stadiju. Storge mjere zabrane pušenja na javnim mjestima, visoke porezne tarife na cigarete, zabrana reklamiranja i upozorenja da je pušenje štetno za zdravlje, uz mjere edukacije i zdravstenog prosvjećivanja još u djetinjstvu, dovele su u nekim razvijenim zemljama poput SAD do kontinuiranog pada incidence I mortaliteta u posljednjh 15 godina, posebno karcinoma pluća, prostate i kolorektalnog kod muškaraca, te karcinoma dojke i kolorektuma kod žena. Za sve tipove kancera godišnja stopa ovog smanjenja je skoro 1% godišnje u periodu od 1999 do 2008. (Annual report to the Nation on the Status of Cancer, 1976-2006." CDC, NCI, ACS and the NAACCR. Cancer, Dec. 7, 2009; online edition)

Sekundarna prevencija pretstavlja mjere rane detekcije tumora kada su oni ne samo manjih dimenzija nego i manjeg malignog potencijala.

Tercijarna prevencija je prevencija komplikacija tretmana malignih tumora, tj njihovo liječenje na najbolji mogući način kako bi se izbjegle ili minimizirale posljedice bolesti ili sporedni efekti tretmana.

Sekundarna prevencija- Rana detekcija raka

Rezultati liječenja malignih u direknoj su korelaciji sa stadijem bolesti. Naime u ranoj fazi svoga razvoja tumorske stanice nema jednak maligni potencijal. Većina ne preživi, a samo pojedine među njima uspjevaju da nastave rast i razmnožavanje. Stoga je i uspjeh liječenja bolji ukolko se započne ranije.

Međutim, maligni tumori u ranoj fazi svoga razvoja obično ne uzrokuju nikakvie teškoće, pa se bez aktivnog traženja-dijagnostike obično ne otkriju. Stoga se kod nekih tumora provodi skrining (probir), tj aktivno traženje ranih formi kod asimptomatskog stanovništva. Skriningom se obuhvataju dobne kategorije u kojima učestalost tumora raste i kod kojih liječenje daje najbolje rezultate, odnosno gdje rezultati skrininga opravdavaju uložena sredstva.

Uspjeh rane detekcije očituje se u redukciji mortaliteta. Prema izvještaju SZO u razvijenim zemljama oko 4/5 karcinoma grlića materice, dojke i usne duplje otkrije se u prvom i drugom stadiju, sa 5-godišnjim preživljenjem oko 80%. U nerazvijenim zemljama je to obrnuto. ( National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines World Health Organization; 1995: 58-69)

Rana detekcija mora biti usmjerena na tumore koji su najčešći, koji imaju visoki mortalitet, koji se uspješno liječe u ranom stadiju, koji se dijagnosticiraju jednostavnim pretragama visoke senzitivnosti i specifičnosti. Moraju postojati dokazi da će detekcija rezultirati produženjem života ispitanika.

Programi detekcije moraju se dopunjavati i usavršavati radi povećanja efikasnosti.

Rana detekcija karcinoma dojke - skrining

Rak dojke je najčešći maligni tumor žena, čini 26% svih malignoma ženske populacije, prvi je uzrok smrti žena u dobi 45-55 godina. Incidenca mu raste godišnje za 0.5­1%, ali mortalitet opada, u razvijenim zemljama je oko 22%. Rano otkrivanje karcinoma, prije nego se on oglašava ikakvim simptomima ili prije nego se može i opipati, najčešće daje i najveće mogućnosti izliječenja. Tako se na pr. petogodišnje preživljenje kod tumora prvog stadija postiže kod 98% pacijenata, kod drugog stadija 82%, dok kod raširene bolesti manje od petine pacijenata živi 5 godina (American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2005-2006: Atlanta: American Cancer Society Inc. [www. Cancer.org](http://www.cancer/))

Mamografija je "zlatni standard" dijagnostike karcinoma dojke i najvažnija metoda skrininga. Mamografija je radiološka metoda snimanja dojki koja koristi minimalne doze zračenja i omogućava da vidimo unutarnju strukturu dojke. Današnje moderne tehnike snimanja koriste aparate sa minimalnim dozama zračenja i visoko osjetljive filmove. Mamografija sa visokom tačnošću (od 80-90%) otkriva karcinom dojke kod žena koje nemaju simptoma, a tačnost je veća kod postmenopauzalnih nego premenopauzalnih žena. Osnovne smjernice za ranu detekciju karcinoma dojke bile bi sljedeće:

• Kod žena koje ne pripadaju rizičnoj grupi prve kategorije (karcinom dojke kod dva ili više srodnika prvog koljena u ranoj dobi mlađoj od 40 god, vjerovatnoća naslijeđenosti mutacije gena BRCA1 i BRCA2, prethodno karcinom u jednoj dojci,biopsijom nađena atipična hiperplazija) započeti u dobi od 40 godine i to tako što:

-Mamografiju započeti sa 40 godina i nastaviti svake 1-2 godine sve dok je žena dobrog zdravlja.

-Klinički pregled dojki kao dio periodičnog zdravstvenog pregleda svake tri godine kod žena 20-39 g., potom svake godine.

-Samopregled je opcija (prema volji žene), početi od 20 godina.

* Žene trebaju znati kako njihove dojke izgledaju normalno, i da svaku promjenu odmah i bez odlaganja prijave svome liječniku.
* Žene sa povećanim rizikom ( porodičnom istorijom, genetskom predispozicijom, ranijim karcinomom u drugoj dojci) trebaju razgovarati sa svojim liječnikom o koristi i ograničenjima započonjanjaskrining mamografije ranije, prije svoje 40 godine, i o mogućnosti za druge, dodatne testove (UZ, MRI), ili da na pregled dolaze ranije i češće.

Rana detekcija kolorektalnog karcinoma

Rak debelog crijeva je treći po učestalost i kod muškaraca i kod žena. Prosječna dob pojave je 60 - 64 g., sa incidencom na 100,000 koja stalno raste od 8, od dobi 40 g., do 150, u dobi 60, i 500, od dobi 80. Cjeloživotni rizik za pojedinca da razvije CRC je oko 1 od 10 i raste ako su prisutni poznati rizični faktori. ("Annual report to the Nation on the Status of Cancer, 1976­2006." CDC, NCI, ACS and the NAACCR. Cancer, Dec. 7, 2009; online edition) Sadašnja je preporuka za skrining karcinoma debelog crijeva za sve osobe od 50 do 75 godina (koje ne pripadaju posebnim rizičnim skupinama) je: Početi sa 50 godina, i kod muškaraca i kod žena :

* Pregled stolice na skrivenu krv (FOBT- fecal occult blood test ) svake godine
* Ukoliko se otkrije okultna krv u stolici, treba uraditi kolonoskopiju. Ukoliko se kod kolonoskopije nađe sumnjiva promjena ili polip, otstrane se tokom pretrage.

U posljednje vrijeme provode se istraživanja sa CT-kolonoskopijom, tj pregled abdomena kvalitetnim spiralnim CT aparatom sa kontrastom, gdje se kompjuterskom rekonstrukcijom dobije virtualna kolonoskopija, tj uvid u lumen crijeva i promjene na sluznici. Još nema dovoljno snažnih dokaza da ova metoda može zamijeniti kolonoskopiju, iako ima svoje prednosti: pruža uvid u cijelu stijenjku debelog crijeva, abdominalne strukture u susjedstvu, konfornija je za pacijenta. Međutim, metoda zahtijeva visokosofisticiranu opremu i kadar, skupa je i kao takva nije pristupačna za skrining.

Rana detekcija i prevencija karcinoma grlića materice

Rak grlića materice je najčešći maligni tumor kod žena u nerazvijenim, siromašnim, mnogoljudnim zemljama, sa oko pola miliona novih slučajeva godišnje. Dijadnostika je lahka i jednostavna, organ je pristupačan pregledu. Uzimanjem brisa sa cerviksa odnosno iz forniksa vagine, citološkom analizom ćelija obojenih po Papanicolau, mogu se otkriti prekancerozne promjene i rani neinvazivni karcinom čija je izliječivost 100%. Tako bi se mogao izbjeći razvoj 90% invazivnih karcinoma. Preporuke za ranu detekciju i skrining karcinoma grlića materice bile bi:

* Skrining treba početi oko 3 godine nakon prve menstruacije, ali ne kasnije od dobi 21 godine
* Skrining se provodi redovnim, jedamput godišnjim Papa testom (ili Papa test ćelija dobijenim vaginalnim ispiranjem svake dvije godine).
* Sa 30 godina,žene koje su imale 3 uzastopna normalna nalaza Papa testa zaredom, mogu se pregledati svake 2-3 godine, i +/- HPV DNA test. Međutim, kod žena rizične grupe (HIV infection ili oslabljen imuni sistem) može se predložiti skrining test i češće.
* Žene iznad 70 godina sa 3 uzastopno negativna Papa testa posljednjih 10 godina, mogu prestati podvrgavanju skriningu za karcinom cerviksa.

Skrining nakon totalne histerektomije (sa otstranjenjem cerviksa) nije neophodan izuzev u slučaju operacije radi karcinoma cerviksa (CA Cancer J Clin 2009; 59: 27­41)

Primarna prevencija karcinoma grlića materice

Postoji uska povezanost perzistentne infekcije humanim papilloma virusom (HPV) i cervikalnog karcinoma. Dokazana je integracija virusa u genomu ćelije karcinoma, pri čemu dolazi do ekspresije onkoproteina E6 i E7.

Prevalenca HPV genoma u tumorskom tkivu pacijenata iznosi 99.7%. Iako je do sada poznato oko 140 sojeva HPV, samo su neki od njih, najčešće tip 6, 11, 16 i 18, uzročnici dugotrajne, hronične infekcije u oko 70% slučajeva i genitalnog herpesa u 90%, te maligne transforormacije. Obično prođe 5-10 godina od inicijalne neoplazije do razvoja invazivnog karcinoma. Imuni sistem kontrolira ovaj proces, hronična infekcija i neoplazija češća kod imunosuprimiranih osoba.

Na temelju ovih saznanja izrađena je vakcina protiv HPV, integrirana 4 najčešća tipa (6, 11, 16, 18). U SAD odobrena je 2006 god, a potom i u većini drugih razvijenih zemalja. Imunizaciju treba provesti kod djevojčica u dobi od 9-12 godina, tj.prije seksualne zrelosti. Očekuje se da će ova vakcinacija dovesti do značajnog smanjenja učestalosti cervikalnog karcinoma.

Žene koje su vakcinisane protiv HPV-16 i 18 trebaju slijediti iste preporuke za skrining kao i nevakcinisane (Obstet Gynecol. Published on line , Nov. 20, 2009)

3. O S N O V N I P R I N C I P I L I J E Č E N J A M A L I G N I H T U M O RA

U liječenju malignih tumora primijenjuje se više različitih modaliteta:

* Hirurško liječenje
* Radioterapija
* Hemoterpija
* Hormonalna terapija
* Imunoterapija
* Hipertermija
* Fototerapija

Operativno lijčenje, radioterapija i hemoterapija su osnovni vidovi lijčenja malignih tumora. Hormonalna terapija ima veliki značaj kod nekih tumora, koji spadaju među najčeše maligne neoplazme. Brzi razvoj nauke doveo je do napredaka u imunoterapiji, što može rezultirati njenom sve večom primjenom u liječenju onkoloških bolesnika. Hipertermija, koja pordazumjeva lokalno, regionalno ili sistemsko povinje tjelesne temperature u terapijske svrhe, obično se koristi u kombinaciji sa radio- i hemoterapijom. Kod malih i površno smještenih tumora liječenje je moguč upotrebom svjetlosnih zraka u kombinaciji sa fotosenzibilizirajučim supstancama, što se naziva fotodinamička terapija.

Kod nekih onkoloških pacijenata se može primijenti jedan od navedenih načina liječenja, npr. samo operacija kod ranih stadija karcimoma probavnog trakta, grliča ili tijela materice, ili samo hemoterpija kod leukemija i nekih tipova limfoma, radioterapija kod određenih stadija ginekoloških tumora.

Pošto su poznata ograničenja i nedostatici korištenja samo jednog terapijskog modaliteta, u onkologiji je danas daleko češča primjena više vrsta liječenja, tz. multimodalni terapijski pristup. Kombinovanjem više vrsta liječenja postignut je najznačajniji napredak u tretmanu malignih tumora u zadnjih dvadeset godina. Dva ili više načina liječenja se mogu koristiti istovremeno, simultano, ili jedan za drugim, sukcesivno. Uobičajeni razlog primjene više načina liječenja je njihov sinergistički antitumorski efekat, tj. sumiranje antitumorskog djelovanja svakog od primijenjenih agenasa. Ponekad se jedan modalitet primijenjuje sa ciljem potenciranja efekta drugog načina liječenja, kao što je na primjer davanje citostatika sa ciljem povečanja radiosenzibilnosti. U drugim situacijama jedan modalitet stavara povoljnije uslove za djelovanje drugog. Tako se može raditi hirurška redukcija tumorske mase, čime se povečava efikasnost naknadne radio- ili hemoterapije. Preopertivno zračenje ili citoterapija mogu smanjenjem tumorske mase olakšati hirurški zahvat ili prevesti inoperabilnu bolest u operabilnu.

Dva ili više načina liječenja mogu biti primijenjena sa ciljem uništenja primarnog tumora i njegovih sekundarnih depozita. Tako se kod tumora testisa primarni tumor operativno odstrani, a metastaze tretiraju citostski ili zračenjem, zavisno od tipa tumora. Pored toga u slučajevima nekompletne resekcije, na ostatak tumora se djeluje drugim modalitetima liječenja.

Druga vrsta multimodalnog pristupa je profilaktična ili tz. adjuvantna terapija. Njen cilj je uništenje eventualnih preostalih tumorskih čelija, koje se raspolođivim metodama ne mogu dijagnosticirati. Adjuvantna terapija se primijenjuje kada se pomoču jedne ili više terapijkih procedura tumor praktično odstranjen, ali postoji značajan rizik pojave lakalnog recidiva ili udaljenih metastaza i pored toga što je primarno liječnje bilo radikalno i uspješno. Ukoliko se preventivni tretman daje prije osnovnog liječenja, naziva se neoadjuvantnim. Adjuvanta terapija je predmet brojnih istraživanja i njen učinak je moguče pravilno procijenjivati samo na velikim randomiziranim studijama.

Onkološki tretman nosi i određeni rizik komplikacija i oštečenja. Komplikacije terapije često zahtijevaju dodatnu njegu i liječenje. Terapijski postupci koji se primijenjuju u kupiranju toksičnih efekata onkološke terapije se obično označavaju pojmom suportivni tretman.

Izbor onkološkog liječenja

Prije donošenja odluke o načinu liječenja onkoloških pacijenata, neophodno je imati histopatološku dijagnozu, kojom se ne samo potvrđuje da se rani o malignom tumoru, nego i što bliže određuje njegov histološki tip i stepen diferencijacije, uznapredovalost bolesti, postojanje imunog odgovora domačina, radikalnost eventalnog operativnog zahvata.

U donošenju odluke o tretmanu pored podataka iz histopatološkog nalaza, moraju se uzeti u obzir i slijedeči faktori:

* Uzanperovalost, odnosno raširenost bolesti, koja se izražava TNM ili klinički stadijima.
* Starost i opšte zdravstveno stanje pacijenta (u upotrebi je nekoliko skala kojima se numerički izražava opšte stanje pacijenta i kvalitet njegovog života, koje treba slijediti pri odluci o tretmanu, posebno u kliničkim studijama, tabela 9.1)
* Raspolođivost terapijske opreme, kadra, medikamenata
* Socijalno-ekonomske prilike

Imajuči u vidu sve relevantne faktore, potrebno je kod datog pacijenta donijeti odluku da li ima svrhe i mogučnosti da se primijeni specifična onkološku terapija. Pri tome se moraju imati u vidu osnovni principi medicinske etike:

1. Poštovati volju i samostalnost pacijenta, njegove porodice i medicinskih radnika ( pacijent ima pravo da prihvati ili odbije liječenje, ljekar može da odbije primijeniti tretman za koga vjeruje da nosi više štete nego koristi)
2. Činiti dobro (nije opravdan tretman za koga je izvjesno da neče imati povoljne efekte)
3. Ne nanositi štetu (onkološka terapija je pračena ozbiljnim popratnim pojavama i komplikacijama)
4. Voditi računa o opravdanosti tretmana, uzimajuči u obzir i raspoložive mogučnosti

U određenim situacijama dobra njega i kupirane simptoma su najbolji ili jedini moguči način liječenja.

Ukoliko je donesena odluka da se primijeni neki od vidova specifične onkološke terapije, mora se znati :

* Koji je cilj tretmana
* Da li očekivani povoljni efekti liječenja prevazilaze rizike koje on sobom nosi.

• Da li očekivani povoljan efekat opravdava troškove liječenja. U odnosu na cilj, liječenje može biti:

1. kurativno
2. palijativno

Svrha kurativnog tretmana je potpuno izliječenje, značajno produženje preživljenja ili klinička istraživanja. On podrazumjeva da se kompletna tumorska masa, uključujuči i eventualne metastaze potpuno uklone iz organizma.

Palijativo liječenje se primijenjuje kada je očigledno da ne postoji mogučnost izliječenja. Kod donošenja odluke o palijativnom tretmanu takođe treba voditi računa o odnosu očekivanog povoljnog efekta i rizika koji tretman sa sobom nosi. Njegov cilj je:

* ublažavanje simptoma koje tumor uzrokuje: bol, krvarenje, opstrukcija
* sprečavanje simptoma do kojih če vjerovatno doči ukoliko se liječenje ne preduzme
* produženje života

4. HIRURŠKO LIJEČENJE TUMORA

Hirurgija je najstariji, u davnoj prošlosti jedini način liječenja malignih tumora. I danas je to najčešće prva faza liječenja ranih stadija solidnih tumora. Njezin značaj u onkološkoj terapiji i danas je veliki, iako su savremena saznanja o načinu rasta i širenja malignih tumora pokazala da samo multidisciplinarni tretman, uključujući radioterapiju, sistemsku terapiju citostaticima, hormonalnu kod hormonski ovisnih tumora, a posljednjih godina i biološke agense-monoklonalna antitijela, mogu obezbijediti najbolji ishod.

Hirurgija ima važnu ulogu u svim fazama maligne bolesti: prevenciji, dijagnostici, liječenju liječenju ranih, ali i uznapredovalih stadija kao palijativna metoda, rješavanju hitnih stanja u onkologiji i u rehabilitaciji.

Preventivni (profilaktički zahvati) ponekad se izvode u liječenju prekanceroza, oboljena povezanih sa visokim rizikom od maligne alteracije, karcinoma jedne dojke ako pacijentica zahtijeva mastektomiju i druge, te kod karcinoma jajnika i dojke u porodičnoj anamnezi. Dijagnostički hirurški zahvati ( biopsije , eksplorativni zahvati). Obzirom da je patohistološka potvrda osnov za početak liječenja malignog tumora, smisao ovih zahvata je u pribavljanju odgovarajućeg tkivnog uzorka. Kod malignih limfoma kao sistemskih malignoma, hirurško otstranjenje limfonoda u svrhu postavljanja dijagnoze. Dijagnostički i terapijski hirurški zahvati: Konizacija kod in situ karcinoma cerviksa uterusa ima za cilj pomnim patohistološkim pregledom dijagnosticicirati neinvazivni karcinom, u tom slučaju zahvat je istovremeno dijagnostički i terapijski.

Kurativna hirurgija provodi se ciljem potpunog otstranjenja tumora sa ciljem postizanja lokalne kontrole bolesti. Ovi zahvati mogu biti radikalni, tj kada se otstrasni cijeli organ zajedno sa tumorom i stanovitim brojem regionalnih limfonoda. U današnje vrijeme, kod manjih tumora sve se više izvode poštedni zahvati koji otstranjenjem tumora i dijela okolnog zdravog tkiva, imaju za cilj sačuvati funkciju organa.

Palijativn hirurgija - ima za cilj da poboljša kvalitet života kod pacijenata sa uznapredovalim tumorom, da spriječi nastanak ili riješi nastale komplikacije kod:

Velikih tumora koji krvare i nekrotiziraju, prijeteće ili postojeće frakture kostiju koje nose tjelesnu težinu, uspostavu pokretljivosti, smanjenje bolova, uspostavljanje prohodnosti probavne cijevi (prevencija ileusa), evakuacije urina kod hidronefroze, postavljanje traheostome kod uznapredovalih tumora grla itd.

Hirurgija rekurentne bolesti- Otstranjenje lokalnih recidiva i recidiva u regionalnim limfonodima.

Rekonstruktivna hirurgija - koristi se da poboljša funkcionalne i estetske defekte nakon radikalnog hirurškog zahvata. Nekada se izvodi istovremeno sa primarnim zahvatom, a nekada odloženo nakon potpuno završenog primarnog liječenja. Također, kao odložena rekonstruktivna hirurgija, provodi se u svrhu korekcije posljedica prethodnog liječenja.

5. RADIOTERAPIJA MALIGNIH TUMORA

Radioterapija ili radijacijska onkologija je medicinska disciplina koja se bavi liječenjem malignih tumora jonizirajućim zračenjem.

Razvoj radioterapije počinje krajem XIX i početkom XX stoljeća kada su se dogodila neka od najznačajnijih otkrića iz oblasti fizike, hemije i biologije kao i napretka u tehničkoj znanosti. Njemački fizičar Wilhelm Conrad Rontgen 1895 godine otkriva X-zrake, kasnije u njegovu čast nazvane rentgenove zrake, ubrzo pravi prvi snimak kostiju šake i zbog toga se smatra ocem radiološke dijagnostike i radiološke fizike. Vrlo brzo se zapaža da ovo zračenje ima i biološko dejstvo. Prof. Freund 1897. godine kod svojih pacijenata pomoću X-zraka uklanja dlakave mladeže, a Sjorgen i Stenden 1899. godine prvi put referišu o uspješnom liječenju raka kože X-zracima. 1896. godine Henry Becquerel otkriva prirodnu radioaktivnost, a 1889. godine Maria Sklodowska-Curie otkriva radium. Ubrzo se spoznaje da x-zraci, dobijeni u rentgenskoj cijevi, i radioaktivno zračenje koje emituju radioaktivni elemnti, imaju i štetne posljedice po organizam.

Biološki efekti jonizirajućih zračenja

Jonizirajuće zračenje prolaskom kroz materiju svoju energiju predaju materiji izbaciva- njem elektrona (e )iz orbite atoma. Na taj način ostatak atoma postaje pozitivno naelektrisani jon. Pozitivno naelektrisani atom i e čine jedan jonski par. Ovaj fenomen interakcije zračenja i materije naziva se jonizacija. Fenomen jonizacije odgovoran je za sve efekte djelovanja zračenja na materiju, uključujući i dejsvo na živu materiju. Oštećenja ćelija zračenjem dešavaju se indirektno. Naime zračenje dovodi do jonizacije vodenog medija ćelije pri čemu nastaju slobodni radikali (H+, OH , H2O+, H2O2), koji kao veoma reaktivne supstance stupaju u biohemijske reakcije u ćeliji i dovode do inaktivacija encima. Rezultat ovih zbivanja su oštećenja normalnih ćelijskih procesa, osobito oštećenja na molekulima DNA, kidanje lanaca DNA, poremećaj mitoze i konačno smrt ćelije.

Molekula DNK sastoji se od dva niza nukleotida međusobno povezanih poprečnim vezama nastalim između komplementarnih baza: adenin-timin, citozin-guanin. DNA je najznačajnija meta radioterapije (oštećenja unakrsnih veza DNA i proteina, baza, jednostruki i dvostruki prekidi, inaktivacija encima za popravku šteta na DNA: polimeraza, ligaza i dr.).

Osjetljivost tkiva na zračenje

Primjena zračenja u liječenju malignih tumora temelji se na morfološkim i fiziološkim razlikama između maligne i ćelije normalnog tkiva. Tumorske ćelije karakterišu:

* Atipija i pleomorfizam (genetski pleomorfizam, drugačija struktura hromozoma)
* Nedostatak pravilne proliferacije, stalni rast i povećanje broja stanica-uvećanje tumorske mase, migracija stanica preko prepreka, metastaziranje.
* Insuficijentnost mehanizama reparacije šteta na DNA uzrokovanih zračenjem, razlike u sposobnosti i brzini oporavka u odnosu na normalna tkiva.

Međutim, nisu ni sva naša normalna, zdrava tkiva jednako osjetljiva na zračenje. Sva tkiva u rastu i razvoju su jako osjetljiva. Od tkiva odraslih, najosjetljivije su matične ćelije hematopoetskih tkiva (koštana srž) i matične ćelije germinalnog epitela ovarija i testisa, potom očno sočivo, epitel kože, sluznica zankog crijeva. Štete izazvane zračenjem na ovim tkivima mogu se uočiti ili u toku zračenja ili ubrzo nakon toga. Visokodiferencirana i funkcionalna tkiva parenhimnih organa, tkivo zrele kosti i hrskavice su manje osjetljiva, a štete na njima se uočavaju obično nakon nekoliko mjeseci, ponekad i godina.

Osjetljivost tumora na zračenje - radiosenzitivnost

Osjetljivost tumora na zračenje zavisi od nekoliko faktora: osjetljivosti tkiva iz kojeg se tumor razvio, stepena diferenciranosti njegovih stanica (slabije diferencirani, anaplastični su osjetljiviji), veličine tumora, prokrvljenosti tj snabdjevenosti kiseonikom (nekrotični, hipoksični tumori su slabije osjetljivi). Prema tome, tumori se dijele na 1.osjetljive , i 2. Ograničeno osjetljive. Ne postoje rezistentni tumori, a niti rezistentna normalna tkiva, svako se može uništiti ako se izloži dovoljno visokoj dozi zračenja.

Na sljedećoj tablici prikazana je osjetljivost tumora na zračenje (nije potrebno pamtiti doze):

1. Osjetljivi

Vrsta tumora Doza

Limfocit.limfom,Leukem.infiltr. 25-30 Gy

Germinal.tm testisa i ovar. 30-45 Gy

Wilms I Neuroblastoma 30-40Gy

Hodgkin's,Non-Hogk.Ly 40-50 Gy  
Retinobl,Ewing tm,

Medulloblastom

50-60Gy

2. Ograničeno osjetljivi

Ca kože, usne, jezika, PNS, larinksa,farinka

Ca cerviksa ut.,vagine, anusa, dojke

Metastaze u limfon. 50-65 Gy

Rak mokr.bešike,pluća,endometr,

Larynxa, Cervixa ut, Dojke, Pluća 60-75Gy

Gliomi CNS, Sarkomi mehkih tkiva, hrskavice, kosti

Adenokarcinom želuca, Ca jetre,

žučnih puteva, pankreasa 60-80Gy>

Izlječivost tumora zračenjem (radiokurabilnost)

Osjetljivost tumora (radiosenzitivnost) ne znači uvijek i izlječivost tumora. Nime, neki tumori koji su jako osjetljivi, istovremeno imaju veliki metastatski potencijal, pa se ne mogu liječiti samo zračenjem (na pr. mikrocelularni karcinom pluća). Drugi pak su iz reda sistemskih malignih bolesti (na pr maligni limfomi) pa se liječe najpre kemoterapijom, a ostaci tumora zračenjem.

Na sljedećoj tablici prikazani je pregled rezultata iječenja zračenjem kod nekih tumora

Rezultati radioterapije

Lokacija

Stadij

Prosječno5-god. preživljenje(%)

Larynx

T1/2 T3/4

90 50

Oralna duplja

Jezik

Cervix

Prostata

Mokraćna bešika

Hodgkin' s limfom Seminoma

T1/2 T3/4

I

II

III

T1/2 T3

T2 T3

I/II

II

80

25

85 65

25

85 70

45 25

80

90

High-grade glyoma

0-5

Radioterapija kao jedini modalitet je kurativna kod ranih stadija sljedećih tumora

* Glave i vrata
* Ginekoloških tumora (posebno karcinoma cerviksa)
* Ranog Hodgkin' s i non-Hodgkin' s lymphoma
* Seminoma testisa (sa retroperitonealnim metastazama)
* Ranog karcinoma prostate
* Lokalno invazivnog karcinoma mokraćne bešike
* Karcinoma kože
* Lokalniziranog karcinoma pluća
* Medulloblastoma i Ependymoma
* Karcinoma štitne žlijezde

Konkomitantna kemoterapija sa radioterapijom poboljšava ishod radioterapije kod:

* Uznapredovalog kancera glave i vrata
* Karcinoma cerviksa uteri
* Karcinoma rektuma i analnog kancera

Kada se provodi sa kurativnim ciljem, zračenje se obično frakcionira, tj planirana doza se podijeli u više pojedinačnih, dnevnih doza, tako da radioterapijski tretman obično traje 5-6 sedmica. Ako se pacijent zrači u palijativne svrhe, doze zračenja su manje podijeljene u nekoliko, obično 1-5 pojedinačnih frakcija.

Tehnike zračenja

Postoje dvije osnovne grupe tehnika zračenja: teleterapija i brahiterapija. U teleterapiji provodi se eksternalno zračenje, tj izvor zračenja je udaljen od površine tijela, obično 80-100 cm. Ova tehnika se provodi za zračenje tumora kako na površini, tako i svim lokacijama unutar tijela.

Brahiterapija je tehnika kod koje se izvori sačinjeni od male količine radioaktivnih izotopa dovode u bliski kontakt sa volumenom koji se zrači. Ovi izvori se unose pomoću specijalnih aplikatora ili sondi u šuplje organe ili pomoću igala u solidne. Ova tehnika je izuzetno pogodna za liječenje karcinoma grlića materice, vagine, rektuma, jednjaka, prostate, dojke, tumora vrata itd.

Izvori zračenja

Kao izvori zračenja koriste se električni uređaji - linearni akceleratori, koji emituju dvije vrste zračenja: elektrone (korpuskularno zračenje) i fotone (X-zraci , tj elektromagnetni talasi). Zbog visoke energije, ova zračenja imaju veliku prodornost i pogodna su za liječenje tumora duboko lociranih unutar tijela.

Drugu vrstu izvora pretstavljaju uređaji sa radioaktivnim izotopima koji kod svoje spontane dezintegracije emituju gama zračenja. U teleterapiji koristi se Co-60.

U brahiterapiji ranije se koristio radium ( Ra-226), sada izbačen radi slabe mogućnosti zaštite osoblja, a danas najčešće Ir-92, Cs-137, Co-60.

Vrijeme poluraspada (poluživot)

To je ono vrijeme za koje se polovina atoma nekog radioaktivnog elementa dezintegrira I nije više radioaktivna. Vrijeme poluraspada je karakteristika samog radioaktivnog elementa I nije promjenljivo. Kada se radioaktivni izotopi koriste u dijagnostici, biraju se oni koji imaju kraće vrijeme poluraspada I nižu energiju gama zračenja. Za radioterapiju se koriste elementi koji imaju veće energije gama zračenja, a ekonomičniji su oni sa duljim poluživotom.

Planiranje zračenja- Priprema za zračenje

Planiranje zračenja pretstavlja čitav niz složenih postupaka koje provodi radijacijski onkolog, medicinski fizičar, radijacijski tehnolog. Radijacijski onkolog na temelju medicinske dokumentacije , posebno izvještaja radioloških pretraga, kod operiranih hirurškog izvještaja, te patologa, određuje volumen koji je meta zračenja-ciljni volumen. Potom pozicionira njegov položaj koristeći radioterapijski simulator ili CT-simulator. Potom se određuju karakteristike zračnih snopova kako bi se doza zračenja homogeno rasporedila u ciljnom volumenu. Pri tome se strogo vodi računa o posebno osjetljivim tkivima susjednih organa nazvanim stoga rizični organi (organs at risk). Postoje strogo određeni parametri volumena i limit doze zračenja za svaki pojedini rizični organ. Stoga je planiranje zračenja najkomplekniji dio u procesu radioterapije. Zahvaljujući razvoju

Kompjuterskih tehnika, planiranje zračenja je usavršeno, tako da se pomoću specijalnih programa u sistemu za planiranje zračenja (Treatment Planning System-TPS), može odabrati najpovoljniji plan za svakog pojedinog pacijenta.

Tokom svih pojedinačnih seansi zračenja pacijent svi uslovi zračenja moraju biti identični kao kod završenog planiranja i to je potrebno zabilježiti specijalnim snimcima (portal snimci) Pacijente tokom zračenja svakodnevno prati radijacijski tehnolog koji izvodi zračenje i odmah saopćava onkologu nus pojave ako ih ima.

Po završenom zračenju pacijente prati radijacijski onkolog periodičnim pregledima jer recidivi bolesti i posljedice zračenja kao što smo naveli mogu da se jave i godinama nakon terapije.

6. H E M O T E R A P I J A M A L I G N I H T U M O R A

Hemoterapija je uporeba antikancerskih citotoksićnih i citocidnih medikamenata u lijećenju malignih tumora.

Naziv hemoterapija (chemotherpy) potiče od Paula Ehrlich-a s početka dvadesetog stolječa, kada je označavao liječenje zaraznih bolesti hemijskim srestvima. Razvoj savremenih hemoterapijskih agenasa poćeo je u programu proizvodnje bojnih otrova krajem Drugog svjetskog rata. Uočena sposobnost gasa nitrogen mustard, koji je snažan alkilirajuči agens da izazove oštećenje limfocita i supresiju koštane srži, pobudila je tada veliki klinićki interes.

Ozbiljan razvoj hemoterapije poćinje korištenjem antagonisata folne kiseline u lijećenju limfoblastne leukemije djece. Šezdesetih godina poćinje upotreba hemoterapijskih agenasa u lijećenju solidnih tumora.

Danas je homoterapija, uz hirurgiju i radioterapiju, jedan od osnovnih vidova onkološke terapije. Njena primjena se zasniva na ćinjenici da se mnogi maligni tumori mogu smatrati sistemskom bolešču. Ćak 70% onkoloških pacijenata dobiju metastaze u nekoj fazi bolesti. Hirurgija i radioterapija imaju lokalno i lokoregionalno djelovanje. Hemoterapiski agensi ispoljavaju efekat na čelije cijelog organizma. Stoga je cilj njihovog davanja ćesto, iako ne iskljućivo, uništenje makro i mikro metastaza.

Danas su na raspolaganju brojni citostatici, koji se obićno klasificirju prema mehanizmu, vremenu i mjestu djelovanja, hemijskom sastavu, porijeklu. Zajednićki im je cilj da izazovu potencijalno letalna oštećenja tumorske čelije, najćešče direktnim ili inidirektnim djelovanjem na DNK. Mehanizam djelovanja razlićitih antikancerskih lijekova je inhibicija celularne ili enzimske funkcije. Nije potpuno razjašnjeno kako ta inhibicija dovodi dio smrti čelije, tj. citotoksićnog efekta.

U odnosu na porijeklo, hemijski sastav i naćin djelovanja citostici se svrstati u nekoliko grupa:

1. Alkilirajuči agensi: nitrogen mustard , cyclophosphamide (Endoxan), Cisplatin, ifosfamide, carboplatin
2. Antimetabolici : 5-FU, methotrexat, gemcitabin
3. Biljni alkaloidi: vinca alcaloidi (vinblastine, vincristine, vindesine), etoposide, taxol, taxotere
4. Antibiotici : bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, mitxantron, epirubicin, idarubicin, mitomycin
5. Enzimi i drugi agensi: procarbazin, dakarbazin, mitoksantron

Efikasnost hemoterapije je najveća kod tumora mikroskopske velićine. Kod njih je frakcija rasta je najbrojnija, a dio uništenih ćelija određenom dozom citostika je veći nego u kasnijoj fazi razvoja bolesti. Pored toga je manja vjerovatnoća postojanja rezistentnih klonova. Kod uznapredovale bolesti mali dio ćelija je u proliferativnoj fazi, postoji velika heterogenost ćelija u odnosu na osjetljivost na citostatike, a veliki poćetni broj tumorskih ćelija uzrokuje i stalno veću frakciju preživljena. To objašnjava neuspjeh hemoterapije kod velikih tumorskih masa i daje korisne informacije o potrebi davanja hemoterapije pacijentima sa malim tumorskim volumenom.

Drugi faktori koji in vivo mogu da utiću na antitumoski efekat hemoterapijskih agenasa mogu biti:

* Razvijanje rezistencije na lijek
* Postizanje kumulativne toksićnost na lijek kod što onemugačava njegovu dalju primjenu
* Prisustvo tumora u regionima neodstupnim djelovanju citostika
* Ekspresija metabolizma organizma koji je nepovoljan za djelovanje lijeka
* Nepovoljno zdravstveno stanje koje determinira aplikaciju lijeka
* Promjene u brzini rasta tumora
* Drugi nepoznati i neidentifikovani ćinioci

Rezistencija je neosjetljivost tumorskih čelija na citotoksićno i citocidalno djelovanje hemoterapijskih agenasa. Ona je ćest uzrok neuspjeha terapije. Rezistencija na antikancerski lijek može biti primarna, postoječa u datom tumoru, ili stećena u tokom njegovog rasta i napredovanja. Tumori mogu ispoljavati rezistenciju na jedan, ili istovremeno na više citostika (tz. multi drag resistece- MDR). Normalna tkiva nikada ne razvijaju rezistenciju na citostatike.

Hemoterapijski agensi ne djeluju selektivno na maligne tumore. Oni gotovo bez izuzetka, u večoj ili manjoj mjeri, oštečuju i druge čelije. Zbog toga su tokom citoterapije neizbježna i oštećenja normalnih tkiva.

Na djelovanje citostatika su posebno osjetljive strukture koje sadrže veliki broj čelija u diobi, kao što je koštana srž, bazalne čelije kože i sluznica. Osnovi princip primjene citoterapije je da se naredni ciklus daje kada se poprave oštećenja zdravih tkiva izazvana prethodnim ciklusom. Za to je potrebno 2 do 3 sedmice, te je uobićajeni interval između terapijskih ciklusa 3 do 4 sedmice.

Cilj hemoterapije je davanje takve doze citostatika koja će biti aktivna u uništenju tumora, a da efekti na organizam budu reverzibilni i tolerabilni. Za većinu citostatika vrlo je uska granica između doze koja daje znaćajne toksićne efekte i one kojom se postižu znaćajni rezultati u uništenju tumora. Širina te granice se naziva terapijski indeks. On odražava interakciju organizma, tumora i lijeka i nije fiksan za određeni preparat. Terapijski indeks u hemoterapiji je najuži u cjelokupnoj medicini.

Hemoterapija se smije davati samo u visoko specijaliziranim institucijama sa iskustvom iz te oblasti i mogućnošću adekvatne njege i suportivne terapije. Većina citostika može biti veoma štetna i po osoblje koje ih aplicira, ukoliko su primjena, priprema i rukovanje neadekvatno.

Sa rijetkim izuzecima, kao što je horiokarcinom ili Burkittov limfom, primjena samo jednog citostatika u standardnim dozama ne može lijećiti karcinom. Istovremeno davanje više citostatska, tz . kombinovana ili polihemoterapija, danas se primijenjuje u tretmanu najvećeg broja malignih tumora. Razlog za korištenje više agenasa je njihovo sinergistićno i međusobno potencirajuće djelovanje i izbjegavanje rezistencije. Principi kombinovane hemoterapije su primjena pojedinačno aktivnih, različito toksičnih i optimalno doziranih citostatika. U odabiranju najefikasnije kombinacije citostatika, doze i naćina-šeme njihovog davanja upotrebljavaju se:

* Preparati sa razlićitim mehanizmom djelovanja
* Samo lijekovi koji su potencijalno efikasni kada se koriste i sami. Preparati koji daju izvjestan broj kompletnih remisija su bolji od onih koji proizvode samo parcijalne remisije.
* Ukolio je na raspolaganju više lijekova, koriste se manje toksićni. Citostatici koji se kombinovno koriste ne smiju imati iste toksićne efekte. Spektar toksićnosti se tako proširuje, ali se izbjegavaju letalni efekti multiplih oštećenja istih organskih sistema uzrokovani razlićitim preparatima.
* Lijekovi treba da budu korišteni u svojim optimalnim dozama i šemama aplikacije.
* Interval između terapijskih ciklusa treba da je što kraći, ali dovoljan da se omogući potrebno oporavljanje nejsenzibilnijih normalnih struktura organizma, a to je prije svega koštana srž.

Hemoterapija je danas važan segment onkološkog lijećenja. U njenoj praktićnoj primjeni potrebno je voditi raćuna o opštim principima antikancerskog tretmana, tj. tipu tumora, njegovoj uznapredovalosti, opštem stanju i starosti pacijenta, raspoložovim medikamentima, uslovima za prevenciju i lijećenje komplikacija.

Najćešče maligne neoplazme se mogu prema svojoj osjetljivosti na hemoterapiju svrstati u tri grupe: one koje su veoma osjetljive i gdje je hemoterapija osnova tretmana, umjereno osjetljive gdje se hemoterapija obićno koristi u kombinaciji sa drugim modalitetima lijećenja, te grupu rezistentnu na djelovanje citostatika, kod kojih se ona rijetko koristi.

Osjetljivost neoplazmi na hemoterapijske agense

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Veoma osjetljive neoplazme | Umjereno osjetljivi tumori | Tumori niske osjetljicvosti |
| Leukemije | Karcinom dojke | Tumori prostate |
| Limfomi | Kolorektalni karcinom | Tumori bubrega |
| Tumori germinativnih čelija | Karcinom mokraćnog mjehura | Tumori mozga |
| Sitnočelijski tumor pluča | Tumori ovariija | Sarkomi odraslih |
| Mielom |  | Karcinom grliča materice |
| Neuroblastom |  | Karcinom tijela materice |
| Wilm'sov tumor |  |  |
| Embrionalni rabdomiosarkom |  |  |

U lijećenju onkoloških pacijenata hemoterapija nekoliko naćina:

se može primijeniti na

1. Kao indukcioni tretman uznapredovalih tumora
2. Kao dodatna metoda lokalnom lijećenju
3. Kao primarni tretman pacijenata sa lokalizovanom bolešču
4. Istovremeno davanje sa drugim naćinima lijećenja
5. Direktna instilacija u tumor ili direktna perfuzija specifićnih tijela

regiona

Indukcinona terapija je naziv za citoterapiju kao primarni tretman pacijenata sa uznapredovalim karcinomima, kod kojih ne postoji drugi alternativni naćin lijećenja. Obićno se primijenjuje kombinova hemoterpija.

Adjuvantna hemoterapija se zasniva na upotrebi sistemskog tretman nakon što je primarni tumor hirurški odstranjen ili uništen zraćenjem. Pri tome se biraju citostatici koji su se pokazali efikasi kod uznapredovalog tumora te vrste. Indikacije za adjuvantnu terpiju se zasnivaju na riziku nastanka recidiva nakon samog lokalnog tretmana i na poznatim prognostićkim faktorima.

Primarna hemoterapija oznaćava upotrebu hemoterpije kao inicijalnog tretmana kod pacijenata sa lokalizivanim karcinomom, za koga postoji i alternativni, ali ne potpuno efikasan naćin liječenja. Upotrebljava se i naziv neoadjuvantna terapija, ali je termin primarna hemioterpija precizniji. Rana primjena citoterpije ima prednosti zbog manje vjerovatnoče postojanja rezistentnih klonova. Data neoadjuvantno, hemoterpija može dovesti do smanjenja primarne tumorske mase, što može povoljno uticajati na osnovnii tretman, npr. povečanjem operabilnosti, sniženjem tumorske hipoksije, smanjenjem polja zraćenja. S druge strane hemoterapeutici treba da djeluju na veču tumorsku masu, nego ako bi bili korišteni nakon operacije ili iradijacije. Pored toga toksićnost hemoterapije može poremetirti ili odgoditi operaciju ili radioterpiju.

Istovremena primjena hemoterapije i drugih načina liječenja,

obićno zraćenja, poćiva na sinergizmu i potencirajučem djelovanju, prije svega na efektu radiosenzibilizacije, koji se pripisuje nekim citostaticima.

Specijalna upotreba hemoterapije je instilacija u lokalnu cirkulaciju ili tjelesne šupljine (intraarterijalna i intrakavitarna hemoterapija).

Tako se citostitici apliciraju u cerebrospinalnu tećnost u tretmanu leukemija i malignih limfoma. Pored toga moguča je aplikacija u pleuralnu ili peritonealnu šupljinu

7. HORMONALNA TERAPIJA MALIGNIH TUMORA

Hormonska ovisnost tumora-hormonalni receptori (HR)

Saznanja o hormonskoj ovisnosti nekih tumora postoje odavno. Kada je davne 1890 škotski hirurg Sir Thomas Beatson kod jedne mlade žene sa uznapredovalim rakom dojke otstranio ovarije, primijetio je da se tumor povlači. To se može smatrati početkom hormonalne terapije karcinoma. Od tada urađeno je mnogo ovakvih operacija (hirurška kastracija), ali neki su se tumori povlačili, a neki nisu. Šta je razlog tome, spoznalo se kada su 60-ih godina XX stoljeća otkriveni hormonski receptori, estrogenski (ER) i progesteronski (PgR). Receptori za estroge, androgene i gestagene hormone nađeni su u brojnim tumorima kao što su; tumori dojke, prostate, endometrija, ovarija, bubrega, kolona, jetre, melanoma i sarkoma. Međutim, hormonalna terapija je efikassna samo kod onih tumora koji posjeduju znatno prisustvo hormonalnih receptora (overekspresiju).

Steroidni hormoni, kao što je estradiol, slobodno prolaze kroz staničnu membranu i vezuju se za citoplazmatske peptide ER, čineći hormon-receptor komplex. To olakšava prelazak receptora u ćelijsko jezgro i njihovo vezivanje na specifične elemente dezoksiribonukleinske kiseline (DNA). Na ovaj način dolazi do aktiviranja transkripcije gena, odnosno sinteze DNA i pripreme stanice da se umnoži. Ova interakcija je regulirana proteinima unutar jezgra stanice, ko-aktivatorima i ko-represorima, njih oko 50, čija je zadaća da aktiviraju transkripciju gena.

ER su prisutni u normalnom epitelu dojke i drugim tkivima, ali u malim količinama, a 60­80% karcinoma dojke pokazuje overekspresiju ER.

Hormonski receptori imaju prediktivan značaj tj na temelju njihovog prisustva provodi se hormonanalna terapija-sama, ili u kombinaciju sa drugim metodama liječenja u okvuru

multidisciplinarnog tretmana. Također, oni imaju i prognostički značaj jer tumori bogati hormonskim receptorima imaju duži period bez bolesti i duže preživljenje. Hormonalna terapija može biti:

1. Ablativna tj kada se otstrani funkcija spolne žlijezdje (ovarij odn. testis):

Ablacija, tj. otstranjenje funkcije ovarija može se izvesti hirurškim otstranjenjem (hirurška kastracija). Funkcija ovarija može se ukloniti zračenjem (radiološka kastracija). Također, danas se to uglavnom postiže sintetskim hormonom (zoladex ili goserelin) a koji ima istu osobinu da se poput prirodnog LHRH (luteinizirajućeg hormona rilizing hormon) koji se luči u hipotalamusu, vezuje za receptore hipofize i tako zauzme mjesto prirodnom hormonu i blokira ciklus hormonske osovine hipotalamus - hipofiza - ovarij. Isto važi za muškarce, odnosno hormonsku osovinu hipotalamus-hipofiza-testis.

2. Kompetitivna tj kada mjesto za estrogeni hormon na receptoru zauzme sintetski hormon  
sličnih osobina, ali koji nema osobine stimulacije transkripcije gena (sinteze DNA)

1. Kada se spriječi produkcija hormona u perifernim tkivima (masna tkiva, mišići), inhibicijom encima aromataze.
2. Aditivna: dodavanje hormona sa različitim učincima: na pr dodatak gestagena smanjuje oslabađanje LH i FSH putem kočenja hipofize.

Hormonala terapija danas se pouzdano koristi kod karcinoma dojke, prostate, povremeno kod adenokarcinoma endometrija, a ponekad i kod karcinoma ovarija, bubrega, melanoma.

Hormoni koji se koriste u hormonalnoj terapiji

Estrogeni

Estrogeni su ženski spolni hormoni, a odgovorni su za razvoj ženskih spolnih osobina i regulaciju njihove fukcije. Glavni izvor produkcije estrogena je ovarij. Ranije su korišteni u terapiji karcinoma prostate, ali danas su ih, radi mnogih sporednih efekata, potisnuli drugi, efikasniji preparati.

Progestini (gestageni)

Način njihovog djelovanja u inhibiciji rasta tumora nije potpuno jasan. Jedan od mehanizama je inhibitorni učinak na hipofizu, smanjenje lučenja luteinizirajućeg (LH), folikulostimulirajućeg (FSH) hormona i tako smanjenjenje sinteze estrogena. Sa druge strane, također preko hipofize, smanjenjenje lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i preko njega lučenja kortizona u nadbubregu. Postoji još nekolko puteva djelovanja gestagena. Oni se danas koriste kao treća linija terapije karcinoma dojke, te u suportivnoj terapiji onkoloških bolesnika.

Antiestrogeni

Danas su to uglavnom sintetski preparati koji imaju svojstva slična estogenima(sposobnost vezivanja za estrogenske receptore), ali ne i ulogu pokretanja procesa transkripcije gena. Zauzimajući mjesto na receptoru, onemogućavaju estrogenu da se veže i tvori kompleks sa receptorom. Na taj način djeluje tamoxifen , hormonalni preparat koji se kaso prva linija hormonalne terapije raka dojke uspješno koristi već 40 godina. Drugi antiestrogen, fulvestrant (Faslodex), vezuje se za ER, bolokira ga i dovodi do degradacije (uništenja) ER i tako onemogućava djelovanje estrogena ili drugih faktora stimulacije sinteze gena tumorske ćelije. Faslodex se koristi u liječnju uznapredovalog i metastatskog raka dojke.

Inhibitori aromataze

Koriste se kao antiestrogena terapija raka dojke postmenopauzalnih žena. Naime, u postmenopauzi, pošto je glavni izvor estrogena, ovarij prestao sa funkcijom, estrogeni se sintetiziraju u perifernim tkivima, naročito u masnim. Najpre dolazi do sinteze androgena, a ovi se potom, pomoću encima aromataze prelaze u estrogene. Ova, manja količina estrogena postmenopauzalnu ženu štiti od negativnih efekata postmenopauze: osteoporoze, porasta masnoća u krvi, starenja krvnih sudova itd. Međutim, kod ER pozitivnog karcinoma dojke, i ova manja količina estrogena je dovoljna da stimulira rast raka. Lijekovi koji inhibiraju encim aromatazu- inhibitori aromataze treće generacije (anastrozol, letrozol, egzemestan) koriste se u prvoj i drugoj liniji liječenja ranog i metastatskog karcinoma dojke.

Androgeni

Androgeni su muški spolni hormoni, odgovorni za razvoj muških spolnih organa i njihovu funkciju. Testosteron je glavni muški hormon, glavninu, oko 95% cirkulirajućeg testosterona producira testis, ostatak 5% , adrenalne žlijezde. U malim količinama producira se i kod žena isto kao što se malo estrogena producira i u muškarca. Testosteron je ranije korišten u liječenju uznapredovalog raka dojke, danas više ne.

Antiandrogeni

Antiandrogeni koče sintezu androgena. Obustavljanje lučenja androgena može se postići kastracijom, hirurškom (orhidektomija) ili hemijskom tj pomoću sintetskog LHRH (luteinizirajućeg hormona rilizing hormon) koji vezujući se na receptore u hipofizi blokira mjesto za djelovanje priridnog LHRH, koji se luči u hipotalamusu i služi da potakne hipofizu na lučenje hormona (osovina hipotalamus-hipofiza-testis).

Antiandrogeni preparati koji se koriste u uklanjanju djelovanja androgena su steroidni antiandrogeni (ciproteron acetat, megestrol acetat, medroksiprogesteron acetat), te nesteroidni: bikalutamid, flutamid, nilutamid). Njihovo djelovanje se zasniva na principu kompeticije, tj zauzimanja mjesta na receptoru i onemogućavanja da se na njemu vežu androgeni hormoni.

Hormonalna terapija je manje toksična od citostatske i kao takva prihvatljivija za pacijenta. Sporedni efekti su uglavnom vezani ili za nedostatak hormona (kod ablativne terapije), ili za višak hormona (kod aditivne terapije).

7. I M U N O T E R A P I J A M A L I G N I H T U M O R A

Imunoterapija u onkologiji je primjena agenasa koji podstiću antitumorski odbrambeni mehanizam organizma ili su sastavni dio prirodnog imunog sistema i ispoljvaju antitumorsko dejstvo. Razvoj imunoterapije je potpomognut upoznavanjem osnovnih antikancerskih odbrambenih mehanizama i brzim razvojem biotehnologije, koja omogućava proizvodnju određenih supstanci u količinama dovoljnim da utiću na biološke procese.

Promjne imunog statusa ogranizma sa ciljem postizanja antitumorskog efekta mogu biti aktivne i pasivane, te se tako imunoterapija grubo i dijeli. Aktivna imunoterapija podstiće specifičnu i nespecifičnu imunu reakciju organizma protiv tumora. Aktivna imunoterapija se zasniva na primjeni supstanci koje podstiću imuni sistem organizma da zaustavi rast ili eliminiše tumor. Aktivna imunoterapija se može podijeliti na specifičnu i nespecifičnu. Aktivna specifična imunoterapija u onkologiji obuhvata vakcine tumorskim ćelijama ili njihovim dijelovima. Nespecifična aktivna imunoterapija je primjena modulatora bioreakcija, tj. faktora koji na nespecifičan način podstiću antitumorsku imunu reakciju (BCG, ekstrakti bakterija, ekstrakti tumusa, induktori interferona, neki virusi i hemikalije). To je podsticanje imunog odgovora organizma protiv tumora nespecifičnim stimulusima, tz. biološkim modifikatorima. Svaki agens koji podstiće odbrambenu reakciju organizma protiv tumora može se smatrati biološkim modifikatorom.

Pasivna imunoterapija je primjena određenih komponenti imunog sistema, bilo specifičnih- antitijela, bilo nespecifičnih, biološki aktivnih supstanci-citokina (IL-2, interferonom) ili ćelija- tumor adoptivna imunoterapija (TIl, LAK i drugih). Pasivna imunoterapija, koja se danas obieno naziva adoptivna imunoterapija, je primjena komponenti imunog sistema koji su inaaee prisutni u organizmu u odrečenim uslovima. To su najčešće monoklonalna antitijela, citokini i citotoksične ćelije.

Pored aktuivne i pasivne imunoterapije, imuni sistem može biti korišten da se na indirektan naćin utiće na antitumorski odgovor, kao što je inhibicija esencijalnih GF i angiogenetskih faktora.

TERAPIJA USMJERENIM (PAMETNIM) LIJEKOVIMA „TARGETED THERAPIES"

Karcinom je mnogo kompleksniji fenomen nego što se inicijalno smatralo. Karcinom pretstavlja krajnju tačku multistepenog procesa koji obuhvata karcinomske gene i stimulativne i inhibitorne signale koji nastaju ili su kontrolisani produktima kancerskih gena. Karcinogeneza, onako kako se danas shvata obuhvata nekoliko kumulativnih genskih promjena koje u u nekoj instanci mogu rezultirati malignim fenotipom.

Karcinom je bolest regulatornih puteva ćelije U svakom trenutku brojne poruke teku od membrane do nukleusa. Ovi signali su ireverzibilno promijenjeni kod maligne ćelije

CILJANE TERAPIJE blokiraju pogrešne funkcije ili iznalaze alternativne, komplementarne signalne puteve. Pri tome je važno znati ne samo ključne faktore u svakoj šemi i kako je svaka šema organizovana. Terapija može biti usmjerena ne samo na same tumorske ćelije, nego i na njihovu okolinu, angiogenezu npr, invazivnost tkiva, metastaziranje.

Ciljanom terapijom djelujemo da bi inhibirali maligno ponašanje ćelije, kao što je inhibicija angiogeneze, ćelijskog rasta, ili metastskog procesa. Drugi način je eradicirati maligni klon indukcijom apoptoze ili stimulacijom destrukcije tumra preko imunog sistema . Neki od lijekova koji spadaju u grupu „ciljanih" ili „pametnih" su:

• GLIVEC (imatinib mesilate)- oralni selektivni inhibitor Abl protein kinaza. Blokira proliferaciju i inducira apoptozu kod Bcr-Abl expressing leukemianih aelija.

HERCEPTIN (transtuzumab)- humanizirano monoklonalno antitijelo protiv receptora-2 humanog epidermalnog faktora rasta (HER2)

TARCEVA (erlotinib) - oralni mali mokekul koji inhibira tirozin kinaza aktivnost EGFR (HER1/EGFR).

AVASTIN (Bevazicizumab)- monoklonalno antitijelo protiv pro-angiogenetske molekule vaskularnog endotelialnog faktora

rasta (VEGF)

GLIVEC (imatinib mesilate)

Oralni selektivni inhibitor Abl protein kinaza. Blokira proliferaciju i inducira apoptozu kod Bcr-Abl expressing leukemićnih ćelija. On održaba ciljnu molekulu (Abl tirozin kinazu) u inkativnoj formi.

HERCEPTIN (transtuzumab).

Humanizirano monoklonalno antitijelo protiv receptora-2 humanog epidermalnog faktora rasta (HER2)

TARCEVA (erlotinib)

Oralni mali mokekul koji inhibira tirozin kinaza aktivnost EGFR (HER1/EGFR). Aktivacija ovog receptora pokreće kaskadu koja promovira

proliferaciju tumorskih ćelija i ima va#nu ulogu u rastu i pre#ivljenju mnogih tipova tumora.

AVASTIN (Bevazicizumab)

Monoklonalno antitijelo protiv pro-angiogenetske molekule vaskularnog endotelialnog faktora rasta (VEGF)

Objavljeno na: [www.maturski.org](http://www.maturski.org/)