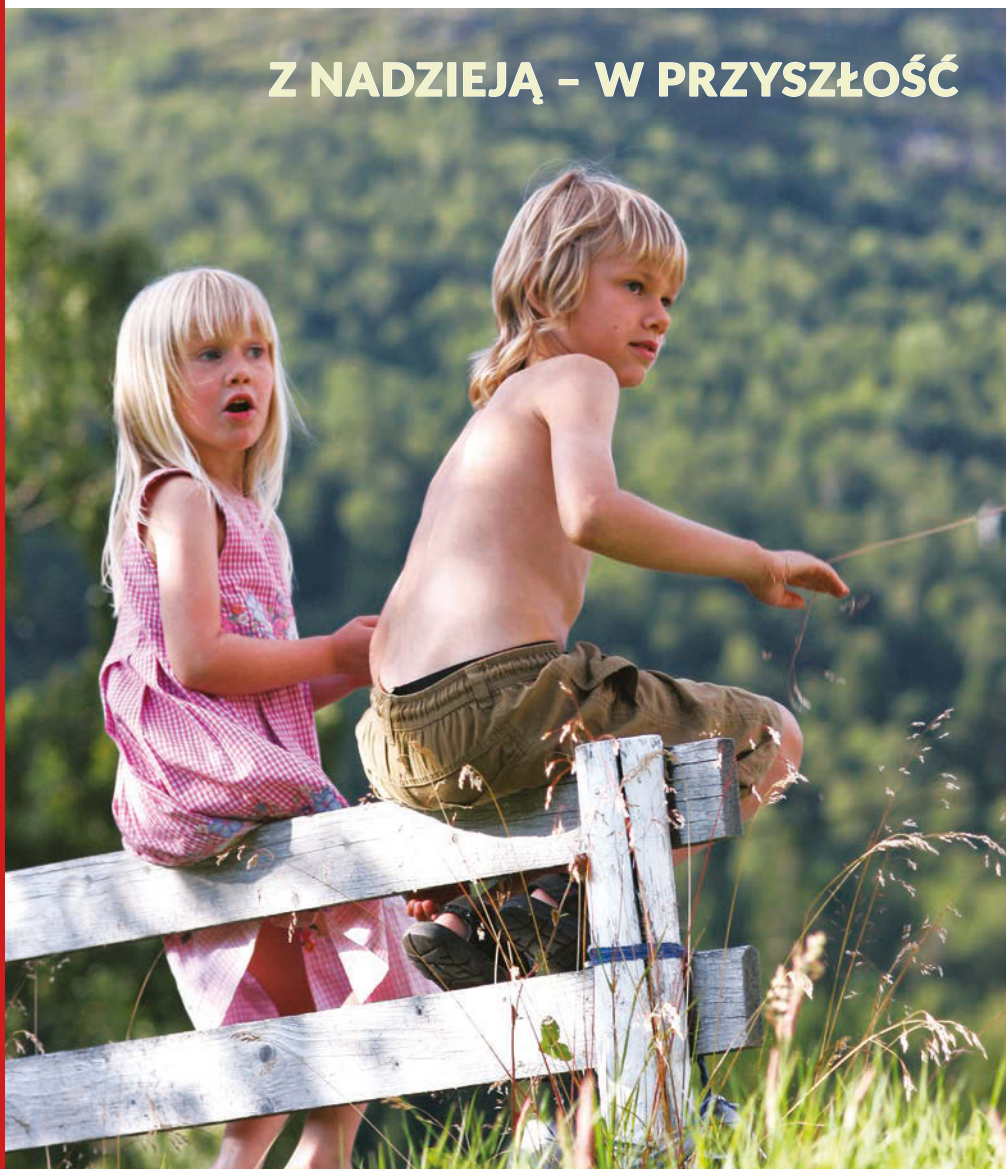


Aktualności PTH Medyczne

Badania genomiczne w leczeniu
i profilaktyce nowotworów
Testy oporności na chemioterapię
Stężenie selenu i jego wartość
prognostyczna w nowotworze krtani
Krążące epitelialne komórki
nowotworowe w diagnostyce raka
Zwalczanie raka: immunoterapia
wspomagana hipertermią
Hipertermia i ponowne napromienia-
nie we wznowie miejscowej raka piersi
Integracyjne leczenie boreliozy

Z NADZIEJĄ – W PRZYSZŁOŚĆ



Przyszłość bez lęku



Drodzy Czytelnicy,

świadości raka
nieodłącznie towarzyszy
lęk, od obaw związanych

z koniecznością stawienia czoła chorobie i podjęcia długotrwałej terapii, po strach przed najtrudniejszymi momentami leczenia. W szóstym numerze „Aktualności Medycznych”, noszącym tytuł *Z nadzieją – w przyszłość*, proponujemy wartościowe artykuły dotyczące sfer kojarzonych z trudnymi emocjami towarzyszącymi chorobie i ukazujące, że nie jesteśmy bezradni wobec raka i związanych z nim dolegliwości.

Dokonania wybitnych polskich badaczy na polu walki z chorobą nowotworową znową obawę, że onkologia znalazła się w martwym punkcie. Prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński opisuje zależności pomiędzy stężeniem selenu a czasem przeżycia pacjentów cierpiących na nowotwór krtani. Rozmowa z prof. dr. hab. n. med. Maciejem Wiznerowiczem i działalność placówek takich jak Międzynarodowy Instytut Onkologii Molekularnej dają nadzieję, że już w niedalekiej przyszłości badania nad genomem raka istotnie przyczynią się do skutecznego leczenia nowotworów.

Mamy również przyjemność zaprezentować Państwu wartościowe materiały ba-

daczy z Niemiec i Stanów Zjednoczonych: artykuł prof. dr med. Kathariny Pachmann i dr. n. przyr. Stefana Schustera na temat niedocenianej wartości diagnostycznej krążących komórek nowotworowych, tekst dr. n. biol. Bettiny Weigelin poświęcony immunoterapii nowotworów wspomaganej hipertermią oraz artykuł dr. Markusa Nottera, który ukazuje, że nawet w najtrudniejszych sytuacjach, a taką jest rozległa wznowa miejscowa raka piersi, istnieje dająca rezultaty ścieżka terapeutyczna.

Artykuł prof. dr. hab. n. med. Jacka Zielińskiego o uśmierzaniu bólu pooperacyjnego zaradzi obawom przed cierpieniem związanym z postępowaniem chirurgicznym. O tym, że strach przed rakiem nie musi przesłaniać przyszłości, przekonują natomiast Ewa Szoja i Maria Ścigała, które wzniosły się ponad lęk i żyją jak przed chorobą – pełnią życia – tylko jeszcze głębiej, piękniej, niezwykle aktywnie.

Dr Andreas Wasylewki znów pomaga stawiać czoła rakowi, ukazując korzyści i możliwości, jakie dają testy wrażliwości komórek nowotworowych na chemioterapię oraz zwracając uwagę na korzystny wpływ suplementów diety na chory organizm. Całości dopełnia niezwykle interesujący artykuł dr. n. med. Krzysztofa Krupki na temat integracyjnego leczenia boreliozy.

Zapraszam do lektury!

Alicja Kałużny
Redaktor Naczelna

Spis treści

NASZ WYWIAD

-  Badania genomiczne w leczeniu i profilaktyce nowotworów 6

NAUKA | WIEDZA | PRAKTYKA

-  Międzynarodowy Instytut Onkologii Molekularnej w Poznaniu 12
-  Stężenie selenu w organizmie i jego wartość prognostyczna w nowotworze krtani 16
-  Krążące epitelialne komórki nowotworowe w diagnostyce raka 20
-  Zwalczanie raka: immunoterapia wspomagana hipertermią 32
-  Hipertermia i ponowne napromienianie we wznowie miejscowej raka piersi 36
-  Zasady leczenia ostrego bólu pooperacyjnego 44
-  Integracyjne leczenie boreliozy 50
-  Suplementy diety w chorobie nowotworowej 56

OCZAMI PACJENTA

-  Zachorowałam na raka! 31
-  Z rakiem można żyć i można go pokochać 60

AKTUALNOŚCI 11, 30, 42, 58

OGŁOSZENIA 62

Testy oporności na chemioterapię



dr n. med. Andreas Hans Wasylewski

Drodzy Czytelnicy,

wiemy już, że pacjenci z tą samą chorobą nowotworową różnie reagują na podawaną według określonego protokołu chemioterapię. Stosowane dziś cytostatyki nie zawsze skutecznie niszczą komórki nowotworowe, zabijając jedynie pewną ich liczbę i powodując często jedynie zmniejszenie objętości guzów. U większości pacjentów rozwija się ponadto oporność na stosowane leczenie, przez co pozostają narażeni na efekty uboczne terapii, nie mając jednocześnie szans na wyleczenie czy nawet poprawę stanu zdrowia. Przyczyn jest wiele i stanowią one o tym, że lekooporność komórek nowotworowych to jeden z głównych problemów współczesnej farmakoterapii onkologicznej i onkologii w ogóle.

Przed dopuszczeniem cytostatyku do obrotu firmy farmaceutyczne rutynowo stosują test wrażliwości na chemioterapię, jednakże później nie polecają go ze względu na sporą ilość stwierdzanych oporności na podawane leki. W ostatnich latach, z powodu rosnącej świadomości pacjentów i tendencji do indywidualnego doboru terapii w zależności od rodzaju guza i jego genetycznych właściwości, test ten jest zalecany przez różne ośrodki onkologiczne.

W wyspecjalizowanych laboratoriach biologii molekularnej można obecnie zidentyfikować niedziałające cytostatyki. Pozwala to nie tylko uchronić pacjentów przed chemioterapią, która nie będzie efektywna, ale również oszczędzić im toksycznych działań ubocznych tej formy standardowego leczenia. Test wrażliwości na chemioterapię umożliwia określenie wpływu różnych leków na redukcję żywotności komórek nowotworowych. Wykorzystuje się go w celu ustalenia, jaki lek będzie najbardziej skuteczny w leczeniu raka u konkretnego pacjenta. Umożliwia to dobór indywidualnej, celowanej kuracji z uwzględnieniem specyfiki danego nowotworu.

Zasada testu jest bardzo prosta: podobnie jak w antybiogramie, wykonywanym rutynowo w infekcjach bakteryjnych, określa się, jaki procent komórek nowotwo-

rowych ginie w kontakcie z poszczególnymi cytostatykami stosowanymi w chemioterapii, jak i suplementami oraz produktami naturalnymi (ziołami, wlewami z witaminy C, seleniu itd.), co czyni to badanie przydatnym w integracyjnym leczeniu chorób nowotworowych. Istnieje również możliwość oznaczania wrażliwości komórek rakowych na leki podawane w warunkach podwyższonej temperatury (tzn. w połączeniu z hipertermią).

Najnowsze badania pozwalają oznaczyć wrażliwość komórek nowotworowych na działanie leków nie tylko ze świeżej tkanki guza uzyskanej podczas operacji czy punkcji, ale również z krwi obwodowej zawierającej tzw. krążące komórki rakowe. Ta ostatnia metoda jest szczególnie interesująca, ponieważ może być zastosowana w dowolnym momencie (nie tylko przy operacji czy biopsji), jest bezbolesna i nieinwazyjna. Jak wspomniano, badanie na chemiowrażliwość komórek nowotworowych obejmuje zarówno stosowane standardowo w leczeniu cytostatyki, jak i leki ziołowe, witaminy czy suplementy stosowane w integracyjnym leczeniu chorób nowotworowych.

Uzyskane wyniki pozwalają ustalić, jakie substancje będą wywierać najlepsze skutki lecznicze u konkretnego pacjenta. Mając dostęp do tego badania, chorzy nie muszą narażać się na stosowanie niedziałających leków, oszczędzając w ten sposób nie tylko pieniądze, ale przede wszystkim zdrowie i czas, tak cenny w walce z rakiem. Dysponując informacją o leku (lekach), który należy zastosować, lekarz może stworzyć zindywidualizowany plan leczenia pozwalający optymalnie wpłynąć na jego wynik. Ten plan leczenia wygląda w każdym przypadku inaczej i może składać się wyłącznie z terapii konwencjonalnej (stosowanie odpowiednich cytostatyków do chemioterapii) lub wyłącznie z produktów medycyny naturalnej, a także z kombinacji dostępnych terapii – w zależności od otrzymanych wyników i preferencji pacjenta.

Właściwości komórek nowotworowych możemy oznaczać zarówno przed podjęciem leczenia, jak i w jego trakcie celem monitorowania przebiegu choroby i postępów terapii. Poprzez regularne oznaczanie efektywności chemioterapeutyków oraz suplementów i leków naturalnych tj. witamina C, DCA, wyciągi z jemioli, dziurawca, kurkumy, gravioli, leki otrzymywane z warzyw krzyżowych (brokuły, brukselka, kapusta) można kontrolować przebieg choroby, aby w przypadku progresji raka reagować odpowiednio szybko, aktualizując terapię.

Małopolskie Centrum Hipertermii w Krakowie we współpracy z niemieckimi laboratoriami biologii molekularnej proponuje polskim pacjentom monitorowanie skuteczności leczenia poprzez oznaczanie oporności komórek nowotworowych na leki stosowane w Polsce lub za granicą w terapii przeciwnowotworowej. ■

Badania genomiczne w leczeniu i profilaktyce nowotworów



Prof. dr hab. n. med. Maciej Wiznerowicz

Kierownik Pracowni Terapii Genowej w Zakładzie Immunologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii
Zakład Immunologii Nowotworów Katedry Biotechnologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

WYWIAD NIEAUTORYZOWANY

Ze specjalistą badań genomicznych prof. Maciejem Wiznerowiczem, współpomysłodawcą i prezesem zarządu Międzynarodowego Instytutu Onkologii Molekularnej, współtwórcą międzynarodowego Atlasu Genomu Raka i współpracownikiem wiodących światowych ośrodków badań genomicznych rozmawia Alicja Kałużny.

Czy zauważa Pan potrzebę tworzenia w Polsce ośrodków zajmujących się badaniami genomicznymi?

Oczywiście, że tak. Istnieje ogromna potrzeba tworzenia tego typu laboratoriów, które zajmowałyby się diagnostyką molekularną raka, czyli sekwencjonowaniem nowotworów. Powstają one na całym świecie. Rak i jego mechanizmy

nadal w dużej mierze pozostają dla badaczy zagadką. Komórki rakowe tworzące guz budują pewnego rodzaju „organ”, posiadający własny system krwionośny i – niestety – bez trudu oszukujący układ immunologiczny chorego. Rozprzestrzeniają się lub odradzają w formie przerzutów często w najmniej spodziewanym momencie. Wiedza, jakiej dostarczają nam badania molekularne raka, może zapewnić nowe skuteczne narzędzia do walki z chorobą nowotworową.

Jak obecnie wiedza na temat genomiki raka przekłada się w praktyce leczenie nowotworów?

Posłużę się kilkoma przykładami: współpracując z ośrodkami w USA, uczestniczyłem w odkryciu nowych podtypów raka piersi, żołądka, przełyku, głowy i szyi, a także czerniaka. Wyniki tych badań, prowadzonych w ramach między-

narodowego konsorcjum TCGA, umożliwiają w tej chwili stosowanie tzw. terapii celowanej, czyli doboru leku pod kątem danego typu lub podtypu nowotworu. Leczy się obecnie w ten sposób m.in. hormonozależnego raka piersi. Także dzięki badaniom molekularnym raka lek dedykowany dotąd białaczce stosuje się – z bardzo dobrym efektem terapeutycznym – do pewnego podtypu raka płuca, który występuje u 5% chorych na ten nowotwór. Owocem badań molekularnych raka jest również nowe podejście terapeutyczne do osób starszych z rakiem prostaty: dużo rzadziej niż do tej pory stosuje się radykalne leczenie chirurgiczne. Lekarze wiedzą już, że w przypadku większości pacjentów wystarczy systematyczna obserwacja guza. Dzieje się to wszystko właśnie dlatego, że naukowcy coraz lepiej poznają mutacje powstające w obrębie nowotworu. Powszechniej uwzględniane są również inne czynniki kancerogenne, m.in. względy środowiskowe czy uwarunkowania psychologiczne chorego.

Jak ma się do tego, o czym mówimy, obecna diagnostyka nowotworów?

Obecnie diagnostyka nowotworów polega na tym, że pobiera się wycinek nowotworu pacjenta i poddaje go analizie histopatologicznej. Dokonuje jej doświadczony specjalista, który analizuje mikroskopowo materiał i na podstawie tego, co zauważy, wydaje pewną ocenę. Na podstawie tej oceny lekarz onkolog

ordynuje leczenie. Oczywiście w pewnym wąskim zakresie oznacza się też cechy molekularne nowotworu, aktywność pojedynczych markerów itd., na podstawie których także można dobierać terapię. W związku z tym, że dysponujemy coraz szerszą wiedzą na temat zmian molekularnych w nowotworach i w dużej mierze dzięki różnym przedsięwzięciom jak Atlas Genomu Raka, powoli zaczynamy z niej korzystać. Wyobraźmy sobie teraz następującą możliwość: pacjent przychodzi do szpitala, jego nowotwór po operacji jest sekwencjonowany, a analiza genomu jego raka pojawia się w krótkim czasie. Na podstawie tych informacji i wiedzy dotyczącej genomiki raka zdobytej na przestrzeni ostatniej dekady, byłibyśmy w stanie w sposób dotąd niespotykany zoptymalizować terapię, zaś jej bezpośrednim rezultatem byłoby przedłużenie życia pacjenta.

Badacze donoszą o odkryciach, jakich dokonują podczas badań molekularnych raka. Jednak wyniki ich prac nazbyt długo czekają na wdrożenie do praktyki klinicznej, a przemysł farmaceutyczny po prostu za nimi nie nadąża! Jaka więc korzyść płynie z faktu, że poszerza się lista podtypów raka, skoro onkolog wszystkie leczy taką samą chemią?

Same badania genomiczne raka to, jak widać, za mało, aby dać nadzieję wszystkim chorym. Sprawą kluczową jest teraz to, by rewolucyjne dla onkologii wyniki badań nad genomem raka wprowadzać

do leczenia i diagnostyki nowotworów. Muszą powstawać specjalne jednostki, międzynarodowe instytuty naukowe, które się tym zajmą, ułatwią onkologom decyzje przy wyborze najskuteczniejszych metod leczenia.

Takie jak założony przez Pana wraz z prof. dr. hab. n. med. Andrzejem Mackiewiczem i prof. dr. hab. n. med. Janem Lubińskim Międzynarodowy Instytut Onkologii Molekularnej?

Tak, to jedna z pierwszych tego rodzaju inicjatyw w Polsce, zapoczątkowana w październiku ubiegłego roku w oparciu o najlepsze światowe wzorce. Tworzymy platformę dialogu i współpracy pomiędzy badaczami a lekarzami.

Dużo mówi się o tzw. prewencyjnych badaniach genetycznych, np. kobiet w kierunku prawdopodobieństwa wystąpienia raka piersi czy jajnika itd. Czy rzeczywiście warto poddawać się tego rodzaju badaniom?

Genetyczne badania prewencyjne są ważne i w naszym kraju wykonuje je wiele laboratoriów. Najlepszym specjalistą w tej dziedzinie i prekursorem tych badań w Polsce jest prof. Jan Lubiński, z którym ściśle współpracujemy. Wykonywał tego typu badania jako pierwszy w naszym kraju, określając predyspozycje do zachorowania na nowotwór poprzez oznaczanie mutacji w genomie zdrowych komórek organizmu. Są geny, których zmiany, czyli mutacje, powodują

zwiększoną podatność na rozwój choroby nowotworowej. Niektóre możemy dziedziczyć. Najgłośniejszym przykładem zastosowania badań genomicznych w profilaktyce nowotworów jest chyba przypadek Angeliny Jolie.

Na razie jednak tzw. „szary obywatel“ nie ma dostępu do tych badań...

Ależ ma! Mamy w Polsce programy rządowe, które realizują badania predyspozycji do zachorowania na nowotwory. Badania genetyczne, wykonywane z krwi, są w wielu przypadkach refundowane przez kasy chorych.

A badanie genomu raka w wypadku zachorowania na nowotwór?

Tego rodzaju badanie na razie nie jest powszechnie dostępne. Nie ma laboratoriów, które je wykonują, nie tylko w Polsce, ale i na świecie. Na palcach jednej ręki można policzyć firmy czy laboratoria komercyjne (powstałe rok czy dwa lata temu), które zaczynają wdrażać badania genomiczne raka. Nie chodzi w tym wszystkim bynajmniej o koszty, ale o to, że mamy do czynienia z nowymi technologiami. Badania sekwencjonowaniem na sekwencjonatorze posiadającym certyfikat diagnostyczny zostały zatwierdzone dopiero w styczniu ubiegłego roku przez FDA, amerykańską agencję, która dopuszcza na rynek medyczny testy diagnostyczne oraz leki. Jest to, pozwolę sobie powtórzyć, absolutnie nowa technologia, ale roz-

wija się bardzo dynamicznie. Zdobywamy olbrzymie ilości nowej wiedzy, coraz więcej dowodów na to, że owa wiedza jest użyteczna i prowadzi do zwiększenia skuteczności leczenia. Tego rodzaju badanie diagnostyczne poprzez sekwencjonowanie genomu raka staje się również coraz tańsze, mogłoby kosztować na polskim rynku nie więcej niż trzy do pięciu tysięcy złotych. Nie byłaby to więc dużo droższa usługa niż rutynowo wykonywana diagnostyka obrazowa.

Powróćmy jeszcze na chwilę do wspomnianego dziedziczenia zmutowanych genów. Czy można powiedzieć, że rak jest chorobą dziedziczną?

Uważa się obecnie, że podłoże dziedziczne ma kilka procent wszystkich nowotworów. Tę predyspozycję do zachorowania na raka, o której wspomnieliśmy

już wcześniej, przekazują nam rodzice. Natomiast w ponad dziewięćdziesięciu pięciu procentach przypadków rak powstaje z innych powodów, m.in. „nabywamy” go w wyniku wystawiania się na różne środowiskowe – zewnętrzne – czynniki: paląc papierosy, prowadząc wyniszczający tryb życia, nadużywając alkoholu itd. Zaznaczmy po raz kolejny: dziedziczymy predyspozycje do nowotworzenia, nie samą chorobę. Problem ten dotyczy około pięciu procent wszystkich typów nowotworów. Nie jest to wiele, ale nie jest też mało, dlatego zdecydowanie warto wykonywać badania przesiewowe w tym kierunku. Szczególnie w przypadku, gdy mamy do czynienia z tzw. obciążonym wywiadem rodzinnym – czyli kiedy ktoś w rodzinie miał raka. Są nowotwory częściej obciążone czynnikiem dziedzicznym, takie jak rak



piersi czy jajnika. Wielu mających źródło w genach predyspozycji do zachorowania na nowotwór jeszcze nie znamy. Systematyczne sekwencjonowanie całych genomów może wyłonić zupełnie nowy obraz raka. Może się okazać, że nie w pięciu, a np. w pięćdziesięciu procentach choroba pojawia się w wyniku dziedziczonych predyspozycji. Niektórzy twierdzą nawet, że wszystkie choroby mają podłoże genetyczne.

Polscy badacze także położyli zasługi na polu badań genomicznych raka.

To prawda. Prof. Jan Lubiński jako pierwszy w Polsce i jeden z pierwszych na świecie poddał sekwencjonowaniu cały ludzki genom, choć nie dysponował tak zaawansowaną technologicznie aparaturą jak np. naukowcy amerykańscy. To naukowiec bardzo zasłużony dla światowych badań nad genomem. Z kolei pierwszą mutację genu BRCA1 odpowiedzialną za raka piersi stwierdziliśmy z zespołem prof. Andrzeja Mackiewicza. Jest to bardzo duży gen, do jego sekwencjonowania potrzeba było dużo czasu i dużo pieniędzy. Po pewnym czasie ten gen zaczął badać także prof. Lubiński. Współpracując z naukowcami z Kanady, opisał, częściowo zaobserwowane także przez nas, mutacje w obrębie genu BRCA1 dla populacji polskiej: dwie „słowiańskie” i jedną, która dominuje w Izraelu. Dzięki temu kobiety w Polsce, będące nosicielkami wadliwego genu BRCA1, mogą być badane specjalnie dobranymi testami uwzględniającymi

te właśnie mutacje. To cenne odkrycie, bowiem – w celu stwierdzenia zagrożenia rakiem piersi czy jajnika – w wielu przypadkach nie trzeba ponosić wysokich kosztów sekwencjonowania całego genu, a jedynie przyrzeć się mutacjom „słowiańskiej” i „izraelskiej” u danej pacjentki z terenu naszego kraju. Pozostaje jednak jeszcze pewien procent polskich nosicieli wadliwego genu BRCA1 nieposiadających wymienionych mutacji. Z pomocą może im przyjść opracowany w USA przy udziale prof. Lubińskiego nowy test. Za równowartość ośmiuset złotych na podstawie wymazu z jamy ustnej amerykańskie laboratorium sporządza wszystkie możliwe warianty mutacji genu BRCA1.

Opisane przez Pana przykłady wkładu, jaki w badania genomiczne wnieśli polscy naukowcy, robią wrażenie. Podobnie jak możliwości, które dają badania molekularne ludzkiego genomu oraz genomu raka.

Śmiało można powiedzieć, że są w Polsce naukowcy należący do światowej czołówki badań genomicznych. A także – że prowadzone obecnie badania molekularne ludzkiego genomu i genomu raka przynoszą konkretne, praktyczne rozwiązania udoskonalające leczenie i profilaktykę nowotworów. Zdecydowanie warto je rozwijać, a także podejmować wszelkie inicjatywy prowadzące do jak najszybszego wdrożenia wyników tych badań do praktyki klinicznej. ■

RAK I MEDYCINA

Czym tak naprawdę jest rak? Kiedy i z jakich przyczyn komórki nowotworowe pojawiają się w naszym organizmie? Czy jest możliwe leczenie całego człowieka zamiast uprzedmiotowiających go wybiórczych terapii, które wpływają na cały organizm, zakłócając jego wewnętrzną równowagę?

O tym, że człowiek to nie tylko ciało i jego poszczególne narządy, o roli i misji lekarza mówią w poruszającym filmie zatytułowanym **Życie. Rak i medycyna** między innymi **prof. dr hab. n. med. Rudolf Klimek** oraz **dr n. med. Andreas Wasylewski**.

Obraz skłania do przemyśleń, prowokuje do zadania sobie pytania o to, co jest prawdziwym dobrem dla tej niezwykle złożonej i wrażliwej struktury, jaką jest nasz organizm. Jednym z głównych wątków filmu, poza analizą procesu powstawania i leczenia nowotorów, są możliwości zapobieżenia tej chorobie. Autorzy filmu podkreślają, jak wiele możemy zrobić sami dla zdrowia zarówno naszego, jak i przyszłych pokoleń, obalając zarazem budzące lęk mity związane z rakiem.



**Nie lękajcie się,
czyńcie dobro!**

Kilkudziesięciominutowy, bogaty w treść dokument wyprodukowała berlińska Europäische Akademie für Naturheilverfahren und Umweltmedizin dr. n. med. Andreas Wasylewski w współpracy z Polskim Towarzystwem Hipertermii w Krakowie. **Film już do nabycia na www.pth.online.**

Międzynarodowy Instytut Onkologii Molekularnej w Poznaniu



prof. dr hab. n. med. Maciej Wiznerowicz

Prezes Międzynarodowego Instytutu
Onkologii Molekularnej w Poznaniu

Międzynarodowy Instytut Onkologii Molekularnej (IIMO – International Institute For Molecular Oncology) został utworzony 1 października 2015 przez wybitnych ekspertów z zakresu medycyny doświadczalnej i klinicznej oraz technologii informatycznych, wpisując się w sieć czołowych onkologicznych jednostek badawczo-rozwojowych w Europie i na świecie. Od początku swojego istnienia, współpracując z najlepszymi ośrodkami onkologicznymi w Europie i USA, prowadzi badania naukowe z wykorzystaniem najnowocześniejszych technologii ICT i analiz bioinformatycznych, stawiając sobie za cel wprowadzanie wyników badań genomicznych do leczenia, diagnostyki i prewencji nowotworów.

Nowotwór jest rodzajem funkcjonującego w organizmie człowieka „narządu”, który poprzez nie do końca jeszcze poznane mechanizmy rozwija się i zasiedla inne tkanki i organy „gospodarza”. Z drugiej strony cechy indywidualne oraz warunki środowiskowe mogą sprzyjać zachorowaniu na raka oraz determinować jego przebieg kliniczny. IIMO poddaje analizom mechanizmy interakcji między nowotworem i gospodarzem poprzez wszechstronne badania molekularne chorych oraz ich nowotworów z wykorzystaniem technologii sekwencjonowania całych genomów, proteomiki, metabolomiki i immunologii. Integracja danych molekularnych i klinicznych chorych jest prowadzona z zastosowaniem nowoczesnych metod obliczeniowych, w tym algorytmów sztucznej inteligencji i uczenia maszynowego, analiz języka naturalnego oraz biostatystyki. Wyniki badań i analiz zapewniają lepsze zrozumienie mechanizmów sprzyjających progresji procesu nowotworowego oraz mechanizmów obronnych gospodarza

i umożliwiają opracowanie oraz wdrożenie do gospodarki skutecznych metod diagnostyki i leczenia raka oraz innowacyjnych technologii ICT umożliwiających personalizację terapii onkologicznej w celu poprawy wyników leczenia wybranych typów nowotworów. IIMO opiera się na innowacyjnej w Polsce koncepcji tworzenia i zarządzania jednostkami badawczymi ściśle współpracującymi z uczelniami i szpitalami publicznymi, co ma także zachęcić przedsiębiorców do inwestowania w naukę.

Naukowa i propagatorska działalność Międzynarodowego Instytutu Onkologii Molekularnej możliwa jest dzięki zaangażowaniu jego założycieli, onkologów o wieloletnim doświadczeniu w prowadzeniu translacyjnych badań biomedycznych i wdrażaniu ich wyników do gospodarki w kraju i za granicą, m.in. **prof. dr. hab. n. med. Jana Lubińskiego i prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Mackiewicza, wspieranych przez innowacyjnych przedsiębiorców branży ICT i informatyków.** Ich dorobek naukowy i wdrożeniowy obejmuje ponad 1100 publikacji naukowych w renomowanych pismach naukowych o zasięgu światowym, cytowanych łącznie ponad 22 000 razy.

W skład Rady Naukowej IIMO wchodzi wybitni eksperci z zakresu onkologii doświadczalnej: prof. dr. hab. n. med. Cezary Szczylik (Przewodniczący Rady Naukowej), prof. Bożena Kamińska-Kaczmarek, prof. dr. hab. n. med. Magdalena Chechlińska, prof. dr. hab. n. med. Zbigniew Gaciong i inni.

Koordynatorem Międzynarodowego Komitetu Naukowego, który wyznacza kierunki badań i rozwoju Instytutu, jest prof. Waldemar Priebe, kierownik Department of Experimental Therapeutics w MD Anderson Cancer Center w Houston, wybitny chemik oraz innowator w zakresie opracowania nowych terapii w onkologii. Członkami Komitetu są m.in. prof. J.M. Lehn (laureat Nagrody Nobla), prof. S. Chouaib (v. Dyrektor IGR), Prof. Giulio Draetta (vice-prezydent MD Anderson Cancer Center).

W przedsięwzięciu wprowadzania wyników badań molekularnych do praktyki klinicznej IIMO współpracuje ściśle z Narodowym Instytutem Raka w USA (NCI przy Narodowych Instytutach Zdrowia w USA, największej in-



stytucji rządowej na świecie finansującej badania naukowe w biologii i medycynie). IIMO jest zarejestrowany w systemach publicznych rządu Stanów Zjednoczonych jako jednostka naukowa mogąca ubiegać się o dofinansowanie ze środków publicznych USA. Instytut współpracuje ponadto z następującymi ośrodkami zagranicznymi:

- University of Texas MD Anderson Cancer Center w Houston w USA, największym ośrodkiem onkologicznym na świecie,
- Instytutem Gustave Roussy w Paryżu, Wiodącym Europejskim Ośrodkiem Onkologicznym,
- University of Toronto w Kanadzie, wiodącym ośrodkiem światowym w zakresie Genetyki Medycznej wybranych typów nowotworów,
- Instytutem Sangera Wellcome Trust w Cambridge w Wielkiej Brytanii.

Obecnie IIMO realizuje projekt **The Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium**, na realizację którego otrzymał 4-letni kontrakt z NCI/NIH w USA, koncentrujący się na badaniach nad genomem i białkami raka w celu opracowania nowych metod leczenia dziesięciu typów nowotworów. W prowadzonych badaniach współpracuje z najlepszymi szpitalami onkologicznymi w kraju, m.in. z Centralnym Szpitalem Klinicznym MSW w Warszawie, Centrum Onkologii – Instytutem im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Wojskowym Instytutem Medycznym w Warszawie, Szpitalem Klinicznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

IIMO uczestniczy również w analizach molekularnych nowotworów w ramach projektu **The Cancer Genome Atlas PanCancer** we współpracy z NCI/NIH w USA oraz czołowymi ośrodkami onkologicznymi na świecie, w tym Uniwersytetem Stanforda w San Francisco, Uniwersytetem Harvarda w Bostonie, MD Anderson w Houston. Zadanie przydzielone poznańskim onkologom zostało już wykonane: analizom molekularnym poddano ponad 12 tysięcy próbek trzydziestu typów nowotworów. Obecnie naukowcy z IIMO pracują wspólnie z zespołami badawczymi z USA nad podsumowaniem wyników zebranych ze wszystkich krajów biorących udział w projekcie. Efektem badań będzie m.in. nowa klasyfikacja nowotworów.

Międzynarodowy Instytut Onkologii Molekularnej planuje włączenie Polski do prestiżowego międzynarodowego konsorcjum naukowego **International Cancer Genomic Consortium (ICGC)**. W ramach ICGC realizuje się obecnie 78 projektów w zakresie zaawansowanej genomiki nowotworów z wykorzystaniem najnowocześniejszych rozwiązań z obszaru technologii ICT oraz analiz bioinformatycznych.

Liderzy IIMO od lat prowadzą aktywną współpracę naukową z wiodącymi naukowcami w ramach projektów międzynarodowych (The Cancer Genome Atlas, Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group i in.). Wyniki wspólnych prac publikowane były m.in. w „Cell”, „Nature”, „Nature Genetics”, „New England Journal of Medicine”, „Proceedings of the National Academy of Sciences”, „The Lancet”.

Na koniec podkreślmy, że IIMO jest fundacją non-profit, instytucją naukową o statusie Międzynarodowego Instytutu Naukowego nie tylko prowadzącą badania, ale i upowszechniającą wiedzę. Instytut był dotąd m.in. współorganizatorem **8th International Conference of Contemporary Oncology, Cancer Genomics, Immunotherapies and Targets (Poznań, 16–18 marca 2016)**, dotyczącej najważniejszych zagadnień współczesnej onkologii spersonalizowanej, na której wystąpili eksperci z zakresu onkologii i biologii nowotworów z całego świata. Międzynarodowy Instytut Onkologii Molekularnej zaprosił także do Polski dr Jo Anne Zujewski, onkolog specjalizującą się w nowotworach piersi z Narodowego Instytutu Raka (NCI) w Bethesda w USA. ■

Międzynarodowy Instytut Onkologii Molekularnej
Jakuba Krauthofera 23, 60-203 Poznań
www.iimo.pl, poznan@iimo.pl



Stężenie selenu w organizmie i jego wartość prognostyczna w nowotworze krtani



prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński

Kierownik Katedry Onkologii Widziału Lekarsko-Biotechnologicznego i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

„Stężenie selenu w surowicy jest markerem ryzyka chorób, w tym nowotworów, jak i długości życia niezależnie od przyczyny zgonu”, napisała M.P. Rayman w artykule *Selenium and human health* opublikowanym w „The Lancet” (2012; 379: s. 1256–1268). Powyższe stwierdzenie – choć w swoim założeniu prawdziwe – jest jednak bardzo dużym uproszczeniem, które musi być uprecyzyniane co do konkretnych uwarunkowań medycznych. Zobrazujmy to kilkoma przykładami: zbyt wysokie stężenie selenu w surowicy skraca długość życia. Optymalne stężenie tego pierwiastka jest inne dla kobiet (w Polsce to 75–85 µg/l surowicy), inne natomiast dla mężczyzn (wynosi w naszym kraju >85 µg/l). Konsekwencje medyczne stężeń selenu w organizmie są ponadto odmienne w różnych populacjach, co wynika między innymi z tego, że jego naturalna zawartość w środowisku zależy chociażby od tego, czy dany region zlokalizowany jest na glebach powulkanicznych, czy też polodowcowych. Na przykład u mieszkańców USA średnie stężenie selenu w surowicy wynosi ok. 140 µg/l, zaś u mieszkańców Polski tylko 70 µg/l.

Stężenia selenu w surowicy a ryzyko zgonu u chorych z rakiem płaskonabłonkowym krtani w Polsce

W badaniach przeprowadzonych w Ośrodku Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie nieoczekiwanie okazało się, że stężenie selenu w surowicy jest wyjątkowo silnym czynnikiem prognostycznym dla chorych z rakiem krtani. Do tej pory nie opublikowano tego rodzaju zależności.

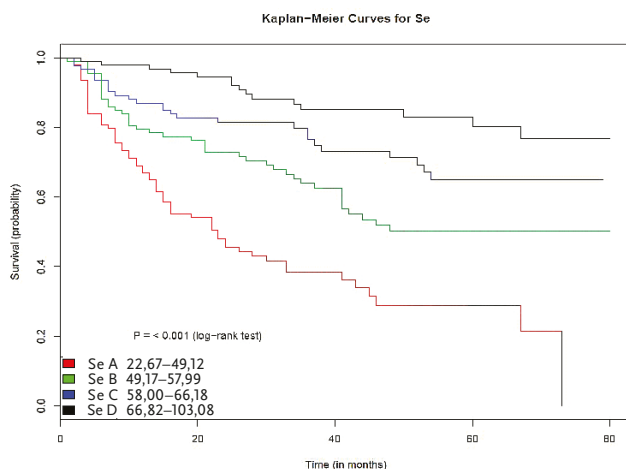
Grupę badaną stanowiło 374 kolejnych, nowo zdiagnozowanych pacjentów leczonych w Klinice Otolaryngologicznej PUM w Szczecinie w okresie od lipca 2009 roku do grudnia 2014 roku z powodu raka płaskonabłonkowego krtani.

Grupa badana liczyła 315 mężczyzn i 59 kobiet. W stadium I zaawansowania klinicznego zdiagnozowano 80 pacjentów, w II – 49 pacjentów, w stadium III – 84 pacjentów, w IV natomiast 161 pacjentów (IVa: 138 osób, IVb: 20 osób, IVc: 3 osoby). Przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego pobierano od nich krew żylną na czczo (co najmniej 4 godziny od ostatniego posiłku) w celu określenia stężeń selenu w surowicy.

W lutym 2016 roku uzyskano z Departamentu Ewidencji Państwowych Ministerstwa Cyfryzacji informacje o zgonach w trakcie obserwacji prospektywnej. Średni okres obserwacji dla pacjentów żyjących wyniósł 46,3 miesiący (zakres 14–80 miesięcy). Odnotowano 143 zgony u chorych.

Stężenie selenu w surowicy oznaczano w laboratorium Read-Gene SA metodą ICP-MS (Spektrometria mas sprzężona z plazmą wzbudzaną indukcyjnie). Zakres stężeń selenu wyniósł od 22,7 do 103,1 $\mu\text{g/l}$, średnio 58,4 $\mu\text{g/l}$ (dla osób żyjących – 62,0 $\mu\text{g/l}$, dla osób zmarłych – 52,6 $\mu\text{g/l}$).

Po określeniu stężeń selenu w surowicy chorych, grupę badaną podzielono na cztery równe podgrupy w zależności od stężenia selenu w surowicy. Zależność pomiędzy liczbą zgonów a stężeniem tego pierwiastka poddano analizom statystycznym, które umożliwiły ocenę stężenia selenu w surowicy chorych jako markera prognostycznego niezależnie od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. **Stwierdzono bardzo silną odwrotną korelację pomiędzy ryzykiem zgonu chorego z rakiem krtani a stężeniem selenu w surowicy.** Wyniki przeprowadzonego badania zostały zaprezentowane w tabelach 1–3 i na ryc. 1.



Ryc. 1. Stężenie selenu w surowicy a ryzyko zgonu u chorych z rakiem krtani (krzywe Kaplana-Meiera; okres obserwacji: 46 miesięcy).

Powyższe korelacje nasilały się w podgrupach o dłuższym okresie obserwacji prospektywnej, co ukazują tabele 1–3.

Pod-grupa	Stężenie Se (µg/l)	Liczba pacjentów	
		ZMARLI	ŻYJĄCY
I	30,32–49,40	53	21
II	50,11–57,99	32	42
III	58,00–66,18	25	49
IV	66,82–103,08	13	61

Tab. 1. Stężenie Se a ryzyko zgonu u pacjentów z rakiem krtani w grupie z pięcioletnim okresem obserwacji.

53 & 21 vs. 13 & 61;

„Fisher Test”

„Multivariate logistic regresion”

$p < 0,0001$; OR=11,84; CI=5,4–25,9

$p < 0,01$; OR=8,4; CI=3,7–19,9

Pod-grupa	Stężenie Se (µg/l)	Liczba pacjentów	
		ZMARLI	ŻYJĄCY
I	30,32–52,39	19	24
II	52,96–60,94	11	33
III	61,23–70,16	9	34
IV	70,18–103,08	6	38

Tab. 2. Stężenie Se a ryzyko zgonu u pacjentów z rakiem krtani w stopniu zaawansowania klinicznego I–III w grupie z pięcioletnim okresem obserwacji.

19 & 24 vs 6 & 38;

„Fisher Test”

„Multivariate logistic regresion”

$p < 0,0020$; OR= 5,01; CI=1,8–14,3

$p < 0,01$; OR=4,8; CI=1,8–14,8

Pod-grupa	Stężenie Se (µg/l)	Liczba pacjentów	
		ZMARLI	ŻYJĄCY
I	31,38–44,91	19	24
II	44,98–54,73	11	33
III	55,38–61,50	9	34
IV	61,74–92,15	6	38

Tab. 3. Stężenie Se a ryzyko zgonu u pacjentów z rakiem krtani w stopniu zaawansowania klinicznego IV w grupie z pięcioletnim okresem obserwacji.

27 & 3 vs 11 & 20;

„Fisher Test”

„Multivariate logistic regresion”

$p < 0,0001$; OR= 16,4; CI=4,03–66,5

$p < 0,01$; OR=12,3; CI=3,7–50,1

Diagnozowanie ryzyka zgonu chorych z rakiem krtani w oparciu o ocenę stężenia selenu w organizmie

Stężenie selenu związane z najmniejszym ryzykiem zgonu chorego z rakiem krtani w Polsce wynosi 70–100 µg/l surowicy. Największym ryzykiem zgonu obarczeni są natomiast chorzy, u których stężenie tego pierwiastka wynosi poniżej 55 µg/l surowicy. W populacji polskiej u osób ze stężeniem selenu w surowicy powyżej 70 µg/l ryzyko to jest około dziesięciokrotnie zmniejszone – niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu krtani.

Jak widać z przytoczonych danych, poziom selenu w surowicy krwi stanowi silny i niezależny od stopnia zaawansowania klinicznego czynnik prognostyczny w raku krtani. Zespół Ośrodka Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie opracował nowatorski test diagnostyczny oceniający ryzyko zgonu u chorych z rakiem krtani. Opiera się on na ocenie stężenia selenu w surowicy.

W świetle danych dostarczonych przez opisane wyżej badanie, uzasadnione wydaje się przeprowadzenie próby klinicznej oceniającej wpływ suplementacji selenu u pacjentów z jego niedoborem na wyniki leczenia raka krtani. Być może optymalizowanie poziomu tego pierwiastka w organizmie okaże się w przyszłości skuteczną metodą przedłużającą życie osób chorujących na nowotwór krtani. ■

Krążące epitelialne komórki nowotworowe w diagnostyce raka



**prof. dr med.
Katharina Pachmann**

Transfusion Medicine Center
w Bayreuth



**dr n. przyr.
Stefan Schuster**

Już od ponad stu lat wiemy, że przerzuty odległe z guzów litych powstają na bazie komórek, które zostały odłączone od guza pierwotnego. Mogą one za pośrednictwem krwi lub kanałów układu chłonnego migrować do odległych narządów. Krążące (epitelialne) komórki nowotworowe guzów litych (C[ETC]s) są badane od ponad dwudziestu lat. Obecnie nie kwestionuje się już związku CTCs z przerzutami odległymi. Badania kliniczne potwierdziły ich wszechstronne zastosowanie m.in. do określania aktywności guza nowotworowego w trakcie chemioterapii lub do długoterminowego monitorowania procesu leczenia.

Właściwości krążących komórek nowotworowych (CTCs) mogą dodatkowo służyć do ustalania indywidualnej i właściwej terapii onkologicznej dla pacjentów.

Mimo to CTCs nie są wykorzystywane w diagnostyce raka na szeroką skalę. Przyczyny ograniczonego zastosowania w praktyce klinicznej jako narzędzia diagnostycznego tkwią m.in. w stosowanych metodach i ich czułości analitycznej. Metody diagnostyczne różnią się podejściem do wykrywania i identyfikacji CTCs. Podczas gdy większość systemów wykrywa je w próbkach krwi dopiero w sytuacji przerzutów odległych, to test maintrac® C[ETC]TC może wykryć już u pacjentów z guzem pierwotnym wtedy, kiedy jeszcze nie ma potwierdzonych przerzutów, a także **w każdym czasie określić aktywność guza nowotworowego.**

Podstawowe informacje

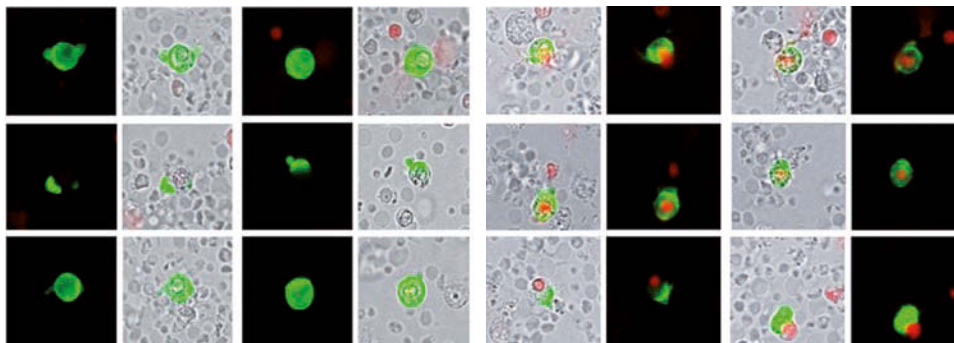
W przypadku większości chorób nowotworowych (raka piersi, płuc, jelita grubego itd.) mamy do czynienia z nowotworami złośliwymi, które pochodzą z tzw. tkanki nabłonkowej. Powierzchnię komórek tej tkanki wyróżniają pewne cechy charakterystyczne, które odróżniają je np. od komórek krwi. Jedną z owych cech powierzchniowych jest EpCAM (cząsteczka adhezyjna komórek nabłonkowych). Za pomocą odpowiednio zabarwionych przeciwciał można spowodować, by stała się ona widoczna. Antygen EpCAM znajduje się na błonie komórkowej 96% wszystkich komórek nowotworowych. Sam antygen EpCAM jest jednym z najszerzej stosowanych markerów do identyfikacji CTCs we krwi.

Szacuje się, że CTCs znajdują się w krwioobiegu już w stosunkowo wczesnym stadium choroby, w zasadzie po unaczynieniu się guza nowotworowego. Czułe metody diagnostyczne już na tym etapie pozwalają stwierdzić zwiększającą się liczbę CTCs, podczas gdy inne metody są w stanie wykryć nowotwór lub jego wznowę znacznie później. Wykazano, że liczba CTCs w krwioobiegu wzrasta wraz z wielkością guza. Przy czym wielkość guza nowotworowego nie musi być powiązana z liczbą CTCs, lecz zależy od cech indywidualnych pacjenta. Dlatego jednorazowe określenie liczby CTCs nie ma większego sensu, gdyż dopiero kolejne wyniki określeń CTCs dają obraz aktywności guza nowotworowego.

Średni okres półtrwania komórek nabłonkowych przenikających do krwi np. po operacji ocenia się na dwie-trzy godziny, ponieważ komórki te, być może pochodzące z otaczającej tkanki, ulegają apoptozie i obumierają albo mogą zostać wykryte przez układ odpornościowy i wyeliminowane. Natomiast nieaktywne (uśpione) komórki nowotworowe - jako nierozpoznane - mogą przetrwać lata; nie są eliminowane ani przez układ odpornościowy, ani przez najbardziej cytotoksyczne leki. Te komórki nowotworowe, które pozostały w tkance po operacji lub chemioterapii, krążą w krwioobiegu, mogąc doprowadzić do ponownego zachorowania nawet po kilkudziesięciu latach.

Jak już wspomniano, komórki nabłonkowe mogą przedostać się do krwioobiegu nie tylko z guza nowotworowego, lecz także w wyniku różnych innych zdarzeń: urazów i oparzeń, lecz także chorób i operacji. Jednak komórki te są zazwyczaj usuwane z krwioobiegu w ciągu kilku tygodni. Po rozpoznaniu choroby nowotworowej ważny jest dokładny wywiad lekarski, aby na podstawie występowania we krwi komórek nabłonkowych nie wprowadzać błędnych wniosków

co do aktywności guza. Niektóre metody umożliwiają wykrycie żywych CTCs bez uwzględniania dodatkowych czynników. Dzięki metodzie analizy obrazu mikroskopowego można je zidentyfikować bezpośrednio we krwi poprzez fluorujące przeciwciała na powierzchni komórek (il. 1, il. 2).



il. 1. Żywe komórki z antygenem EpCAM zabarwione zielonym fluorescencyjnym przeciwciałem przeciwko antygenowi nowotworowemu EpCAM.

il. 2. Martwe komórki z antygenem EpCAM, zabarwione jodkiem propidyny. Jądro komórkowe zabarwia się fluorescencyjnie na czerwono z powodu uszkodzonej błony komórkowej.

Ekspresja antygenów powierzchniowych może wykazywać bardzo silne zróżnicowanie. Dopiero dokładna ilościowa analiza CTCs, pokazująca dynamikę wyników, pozwala ocenić aktywność guza nowotworowego. Dodatkowe badanie mikroskopowe zapewnia dalszą weryfikację i wyższą specyficzność. Żywe komórki, po oznaczeniu ich liczby, można wtedy poddać dalszym badaniom *in vitro*.

MOŻLIWOŚCI WYKORZYSTANIA

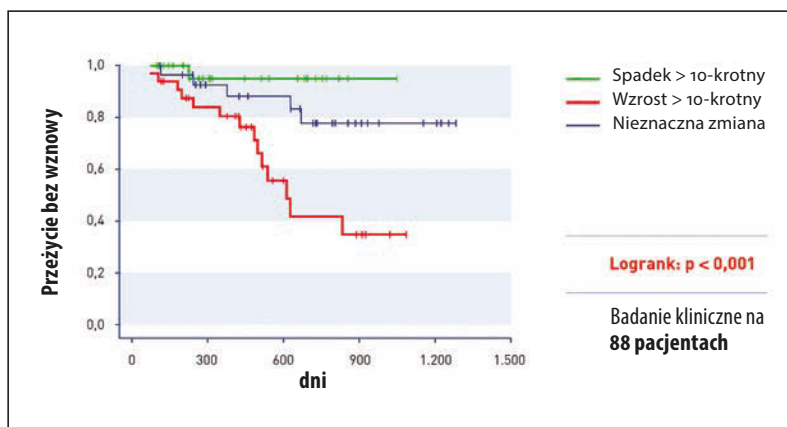
Kontrola wyników terapii przeciwnowotworowej

Za pomocą CTCs można monitorować w czasie rzeczywistym ich reakcje na różne środki lecznicze, ponieważ wzrost liczby komórek jest w znacznym stopniu skorelowany ze wzrostem guza lub przerzutem odległym. Wzrost liczby CTCs w trakcie leczenia może wskazywać na to, że guz nowotworowy, pomimo leczenia, ponownie rozrasta się lub utworzyły się przerzuty odległe. W przypadku dobrej reakcji na (chemio)terapię można zaobserwować spadek liczby CTCs w ciągu 1-3 tygodni. A zatem możliwe jest podejmowanie krótko-okresowych decyzji terapeutycznych.

Liczne badania kliniczne pokazały, że dzięki chemioterapii uzupełniającej następuje znaczący wzrost możliwości przeżycia. Celem chemioterapii uzupeł-

niającej jest niedopuszczenie do tworzenia się przerzutów odległych poprzez niszczenie komórek nowotworowych, które pozostały w organizmie po operacji. W tej sytuacji pozostające po guzie nowotworowym śladowe obciążenie to stosunkowo niewielka liczba uśpionych komórek krążących we krwi i w narządach z rozbudowanym systemem kapilarnym (płuca, wątroba, szpik kostny). Pacjent znajduje się w fazie choroby z potencjalną szansą na wyleczenie.

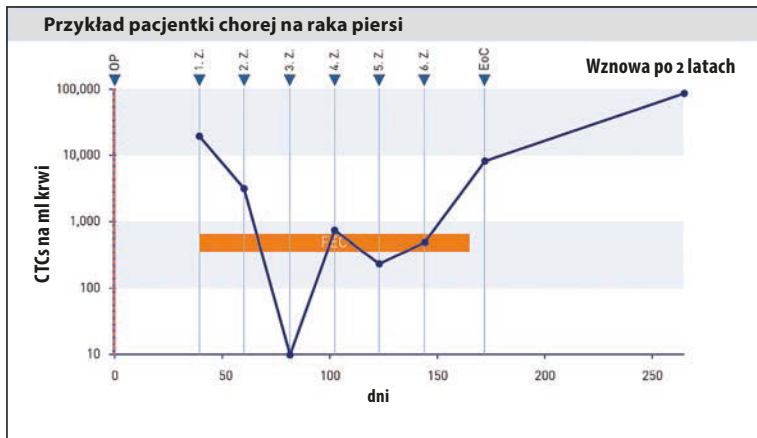
W badaniu klinicznym z udziałem 88 kobiet chorych na raka piersi leczonych chemioterapią uzupełniającą można było zauważyć, że wzrost liczby CTCs jest w wysokim stopniu zależny od wzrostu guza lub przerzutów odległych.



il. 3. Rak piersi – w trakcie terapii uzupełniającej – przy wzroście liczby komórek i przy wznowie po 2 latach.

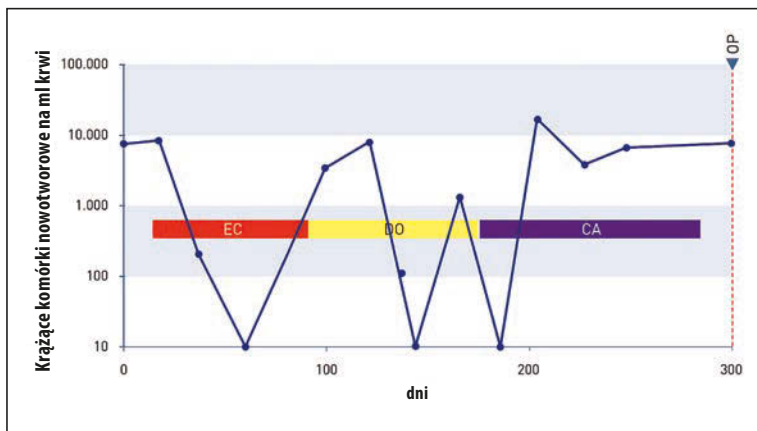
U pacjentek, u których liczba CTCs znacznie zmniejszyła się lub u których komórki te zostały całkowicie wyeliminowane, wznow było mniej (il. 3). Spadek liczby komórek CTCs, w przypadku dobrej reakcji na leczenie, odnotowywano najczęściej już po pierwszym cyklu leczenia. Ale również po wstępnej [pozytywnej] reakcji może nastąpić dalszy wzrost liczby komórek w trakcie kontynuacji leczenia. To pokazuje, że w organizmie znajdują się jeszcze aktywne pozostałości guza nowotworowego lub utworzyły się przerzuty odległe. Równocześnie liczbowa analiza CTCs wykazywała wyższą wartość niż badanie stanu węzłów chłonnych (*nodal status*) czy wielkości guza.

Uderzające u części pacjentek było to, że podczas pierwszych cykli chemioterapii następował znaczny spadek liczby CTCs, ale w trakcie dalszego leczenia ich liczba wzrastała (il. 4).



il. 4. Rak piersi – w trakcie terapii uzupełniającej – przy wzroście liczby komórek i przy wznowie po 2 latach.

Nie jest jasne, jaka jest geneza tego wzrostu. Trudno dociec, czy CTCs zwiększyły swoją odporność na terapię, czy też komórki, które uodporniły się na terapię, przedostawały się z chorych tkanek do krwi. Jednak wznowa następowała najczęściej u pacjentek, u których komórki wykazywały taką dynamikę.



il. 5. Typowy wykres dla pacjentki z rakiem piersi w trakcie ponownej terapii uzupełniającej. Pacjentka miała wznowę po 3,5-letniej terapii hormonalnej.

Podobną sytuację zaobserwowano również w trakcie ponownej terapii uzupełniającej (niepublikowane dane). Wskaźnik wznów stawał się znacząco wyższy wraz ze wzrostem liczby CTCs. Obecność guza może powodować również ponowne przenikanie CTCs do krwioobiegu (il. 5)(9). Może to wynikać z dezintegracji struktur komórkowych guza nowotworowego, którą wywołała terapia. Ponowną terapię uzupełniającą powinno się kontynuować aż do zmniejszenia się liczby CTCs.

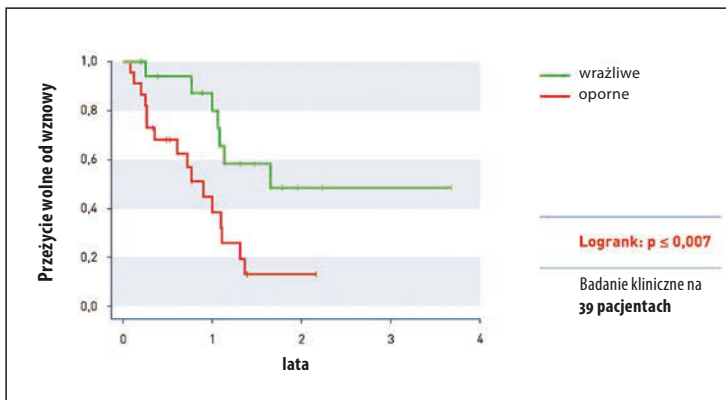
Zastosowywanie tych danych w praktyce napotyka obecnie na trudności. W wytycznych nie jest przewidziana zmiana leków w przypadku braku reakcji stwierdzonej na podstawie CTCs. Jednakże kontrola skuteczności leczenia prowadzona na podstawie CTCs jest korzystna wszędzie tam, gdzie badania kliniczne nie są jednoznaczne lub we współpracy z pacjentem prowadzi się indywidualny tok leczenia.

Krążące komórki nabłonka guza nowotworowego jako czynniki prognostyczne

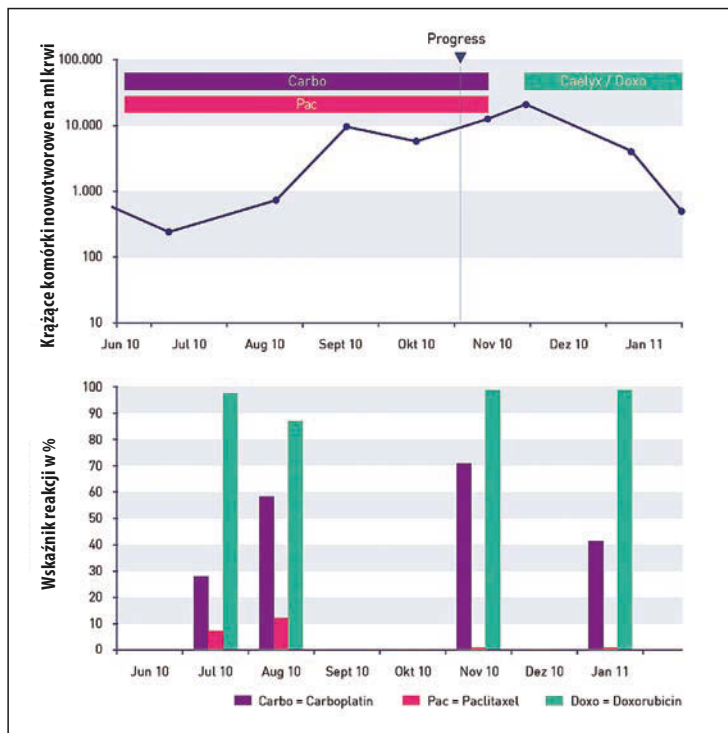
Za pomocą żywych CTCs można badać *in vitro* reakcje na środki terapeutyczne. Ich zaletą jest szybkie ustalenie odpowiedniej terapii bez skutków ubocznych dla pacjenta. Żywe CTCs poddaje się oddziaływaniu substancji o różnym stężeniu, poczynając od dziennej dawki tych substancji, które zamierza się testować. W różnych momentach czasowych analizuje się CTCs i na tej podstawie ustala się wskaźnik ich obumierania.

Dzięki tej metodzie można dobrać optymalny środek terapeutyczny o najwyższym prawdopodobieństwie skuteczności dopasowany indywidualnie do pacjenta. Jednak trzeba pamiętać o dwóch sprawach: po pierwsze, miarodajne wyniki uzyskuje się, stosując jedynie cytotoksyczne środki lecznicze, a po drugie, nie uzyskujemy żadnych informacji na temat koncentracji środka leczniczego w obszarze guza lub w guzie *in vivo*. Leki podawane pozajelitowo testuje się łatwiej, gdyż z jednej strony nie ma efektu pierwszego przejścia (w wątrobie leki są poddawane działaniu enzymów wątrobowych i metabolizowane), z drugiej nie ma problemów z ich rozpuszczalnością, mogących występować w przypadku doustnego podawania leków.

W 2013 roku po raz pierwszy opublikowano wyniki badania klinicznego dotyczącego testowania skuteczności leków przy wykorzystaniu CTCs(10). Wyniki uzyskane *in vitro* korelowały w wysokim stopniu z praktyką kliniczną. U pacjentek chorych na raka jajnika CTCs wykazywały *in vitro* oporność na chemioterapię, dlatego prawdopodobieństwo wznowy było u nich znacznie wyższe. Natomiast odwrotnie było u pacjentek, których CTCs nie wykazywały *in vitro* oporności na podawany lek. Żyły one średnio o jeden rok dłużej bez wznowy.



il. 6. Krzywa Kaplana-Meiera dot. pacjentek chorych na raka jajnika, których CTCs zostały przebadane pod kątem wrażliwości lub oporności na chemioterapię.



il. 7. Równoległy pomiar liczby CTCs z równoczesnym określeniem skuteczności substancji czynnej.

Na il. 7 przedstawiono przebieg choroby u pacjentki z rakiem jajnika i równoczesne pomiary substancji czynnej. Chora poddana została standardowemu leczeniu karboplatyną i paklitakselem, równocześnie testowano też dokсорubicynę. Dokсорubicyna wykazywała najwyższą skuteczność w każdym teście, natomiast paklitaxel nie wpływał na CTCs, a karboplatyna wykazywała średni wpływ. Po wystąpieniu progresji przy wymienionych lekach, co znalazło

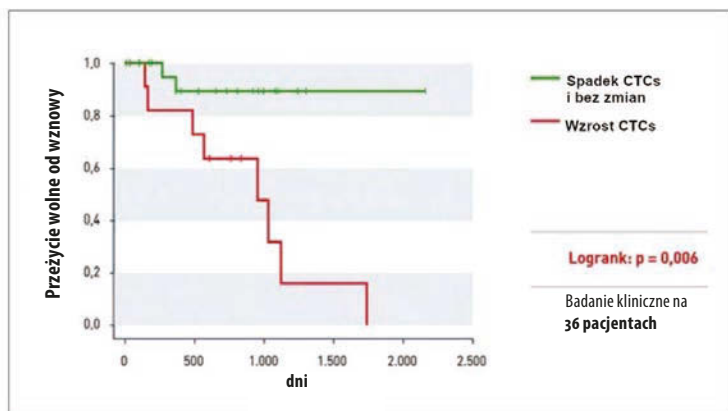
odbicie w szybko rosnącej – podobnie jak wcześniej - liczbie komórek CTCs, pacjentce zmieniono leki i zaczęto podawać preparat Caelyx (liposomalną doksorubicynę). W rezultacie spadła liczba komórek, a pacjentka pozostała bez wznowy przez sześć miesięcy. **Ponowne sprawdzenie skuteczności leków w trakcie leczenia jest w pełni uzasadnione, ponieważ nie można wykluczyć wykształcania się oporności nowotworu na leki.**

Krążące komórki nowotworowe w przypadku terapii hormonalnej

Po chemioterapii - u pacjentek chorych na raka piersi z guzem wykazującym ekspresję ER - następuje blokada hormonalna trwająca pięć lat. Często stają one przed dylematem, na ile kontynuowanie terapii hormonalnej po upływie pięciu lat ma dla nich sens. Terapia hormonalna prowadzona przez dziesięć lat podnosi statystycznie przeżycie o 15% w porównaniu do terapii hormonalnej trwającej pięć lat. Jednak w przypadku poszczególnych pacjentek nie zostało jeszcze sprecyzowane, w jakich przypadkach kontynuacja terapii hormonalnej jest wskazana.

W toku leczenia wielokrotnie badano CTCs u 36 pacjentek z pierwotnym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów steroidowych, których pierwsza diagnoza zgodnie ze średnią wartością (medianą) została postawiona przed siedmiu laty. Podczas terapii hormonalnej i po jej zakończeniu określano wiele razy liczbę CTCs u każdej chorej. Przy takim leczeniu u 12 pacjentek po zakończeniu terapii hormonalnej nastąpił wzrost liczby CTCs, u 8 z nich nastąpiła wznova (il. 8). U 24 pacjentek po zakończeniu terapii hormonalnej liczba komórek pozostała na niezmienionym poziomie lub zmniejszyła się; w tej grupie wystąpiły tylko dwie wznovy. Stan węzłów chłonnych (*nodal status*) i wielkość guza nowotworowego nie miały wartości prognostycznej

il. 8. Przeżycie bez wznowy po terapii tamoksyfenem.



dla długości przeżycia po zastosowaniu terapii hormonalnej. Statystycznie największą wartość miała dynamika CTCs. **Jeżeli zatem w krótkim czasie (4-12 tygodni) po zaprzestaniu terapii nastąpi wzrost liczby komórek, wówczas należy przeprowadzić ją ponownie.** CTCs są prognostycznie istotne dla powodzenia leczenia również podczas terapii hormonalnej. Spadek i wzrost liczby CTCs stwierdzono w sumie u 179 pacjentek z pierwotnym rakiem piersi w trakcie uzupełniającej terapii hormonalnej, wyniki te monitorowano do 5 lat.

Dynamika CTCs była jednoznacznie skorelowana z przebiegiem klinicznym choroby. Wzrost lub spadek liczby komórek o współczynnik 10 jest związany w wysokim stopniu z pojawieniem się wznowy. Studia kliniczne przypadków, w których na podstawie CTCs dokonano zmiany leku tamoksyfenu na inhibitory aromatazy, dały bardzo dobre efekty. Liczba CTCs po zmianie leku często zmniejszała się. CTCs mogą służyć do monitorowania terapii hormonalnej u pacjentek z ekspresją receptorów estrogeny i ewentualnie do podjęcia odpowiednich środków zaradczych, gdy liczba komórek stale rośnie.

Właściwości CTCs przydatne dla terapii

Stosowanie wielu terapii ma sens wtedy, gdy komórki nowotworowe charakteryzują się odpowiednimi cechami. Dotychczas tego rodzaju badania prowadzono głównie w przypadku guza pierwotnego. Trudności wynikają z faktu, że guz pierwotny składa się często z komórek heterogenicznych i nie można dotrzeć do aktualnej tkanki nowotworowej.

Cechy charakterystyczne CTCs pozwalają znaleźć właściwą formę terapii i równocześnie dostosować ją do aktualnego stanu pacjenta.

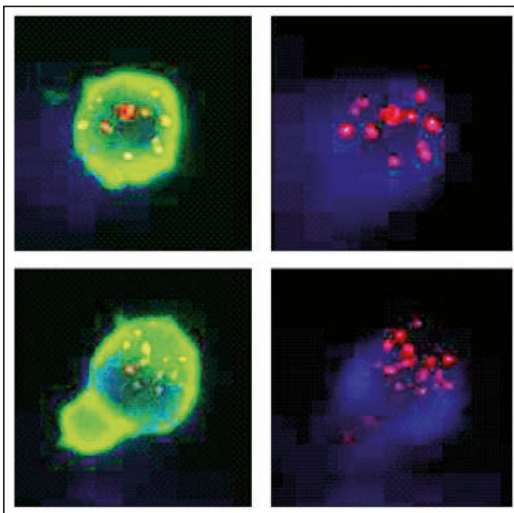
Na przykład w praktyce pacjentkę z rakiem piersi, której guz początkowo nie posiadał ekspresji receptora HER2/neu, a gdy zwiększyła się liczba CTCs i pojawiła się wznowa wraz z ekspresją receptorów HER2/neu, podobnie jak procent CTCs z ekspresją receptorów HER2/neu, można było leczyć preparatem Kadcyla (trastuzumabem i emtanzyną). W rezultacie liczba CTCs spadła, a przebieg choroby stabilizował się.

Ponadto można badać inne czynniki istotne dla doboru terapii, np. receptory hormonów takich jak estrogen, progesteron i androgeny. W CTCs możliwe jest wykrycie EGFR lub Ki67. Na podstawie CTCs można wykryć także receptor PDL-1, ważny dla inhibitorów punktów kontrolnych. **CTCs może służyć jako**

klasyczny marker prognostyczny. Na podstawie CTCs nie da się określić umiejscowienia wznowy. Jednakże niektóre białka, takie jak dany receptor hormonu lub PSA, mogą naprowadzić na trop położenia guza pierwotnego.

il. 9. CTCs z ekspresją receptorów HER2/neu i EpCAM, mierzone fluorescencyjną hybrydyzacją *in situ* (FISH). DNA zdrowych komórek ma tylko dwa sygnały.

Komórki nowotworowe mogą nieść amplifikację genu, dlatego w CTCs występuje wiele sygnałów, co przedstawiono na czerwono. Z tego powodu dochodzi w nich kumulowania się na powierzchni receptora HER2/neu, stąd reagują one na sygnały wzrostu silniej niż komórki zdrowe.



Podsumowanie

Stosowanie czułych metod jest ważne, aby podczas przebiegu choroby nowotworowej - również przy pierwszej diagnozie - można było wykorzystać CTCs w sposób należyty. Jednorazowe określenie krążących komórek nowotworowych nie ma prognostycznego znaczenia. Każdego pacjenta charakteryzuje własna, indywidualna wartość progowa uaktywnienia się guza nowotworowego i dynamika CTCs pozwala tę aktywność zdiagnozować.

Inna ważną sprawą jest identyfikacja na CTCs własności, które decydują o terapii, takich jak obecność pewnych cząsteczek docelowych jako miejsc wrażliwych na skuteczny atak leków.

Na ile testowanie substancji lekowych na epitelialnych komórkach nowotworowych guzów litych (CTCs) będzie przydatne, potwierdzić muszą szerszej zakrojone badania kliniczne. Jednak wiele przesłanek wskazuje na to, że testy *in vitro* dostarczają rzetelnych danych przy doborze odpowiednich leków. Wiadomo, że terapia danego pacjenta zgodnie z ogólnie przyjętymi procedurami nie zawsze musi dawać pozytywne efekty. Leczenie przeciwnowotworowe uwzględniające jego indywidualną reakcję zapewnia wyższe prawdopodobieństwo życia bez wznowy i podnosi jakość życia niezależnie od tego, z jakiego kierunku leczenia w medycynie terapia ta pochodzi. ■

KONGRES ASCO 2016

Podczas VI Letniej Akademii Onkologicznej dla Dziennikarzy (Warszawa, 10–12 sierpnia 2016) dr hab. med. Piotr Potemski przedstawił najciekawsze, jego zdaniem, obszary postępu w onkologii zaprezentowane na kongresie ASCO 2016.

1. Glejak wielopostaciowy: chemioradioterapia (temozolomid + radioterapia) poprawia w porównaniu do samej radioterapii rokowanie również u starszych pacjentów przy zachowaniu podobnej jakości życia.

2. Szpiczak nawrotowy: zmniejszenie względnego ryzyka progresji lub zgonu o 60% dzięki włączeniu daratumumabu do aktualnego standardu leczenia (bortezomib i deksametazon) w stosunku do standardowej chemioterapii.

3. Badania kontrolne a rokowanie: Zwykle po zakończonym leczeniu pacjentom proponuje się wizyty kontrolne kilka razy do roku. Spektakularną wobec tradycyjnego schematu poprawę rokowania zaobserwowano u grupy chorych na raka płuca korzystających z zaproponowanej przez francuskich badaczy cotygodniowej ankiety on-line, zawierającej 12 pytań dotyczących objawów, połączonej z możliwością szybkiej wizyty u lekarza.

4. Leczenie paliatywne raka nosowej części gardła: przeprowadzone w Chinach badanie III fazy wykazało wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia u pacjentów po zastosowaniu nowego schematu chemioterapii: (cispla-

tyna z gemcytabiną) w porównaniu do dotychczasowego połączenia cisplatyny z fluorouracylem (PF).

5. Rak jelita grubego: lokalizacja guza pierwotnego jelita grubego po lewej stronie ciała pacjenta zapewnia lepsze rokowanie oraz wyższą skuteczność leczenia cetuksymabem i bewacyzumabem.

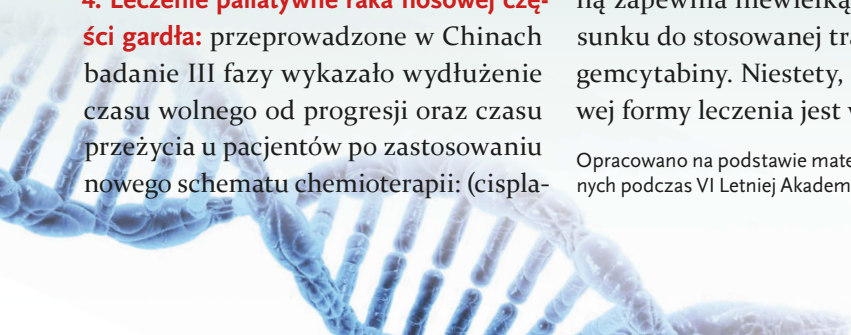
6. Rak płuca: terapię protonową chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem płuca cechuje podobna skuteczność i toksyczność, nie zaobserwowano zmniejszenia się zapadalności na popromienne zapalenie płuc.

7. Czerniak: po dłuższym okresie obserwacji stwierdzono, że immunoterapia pembrolizumabem jest skuteczniejsza od ipilimumabu również po medianie czasu obserwacji wynoszącej 23 miesiące.

8. Rak nerki: badanie kliniczne dotyczące czasu wolnego od progresji i całkowitego przeżycia na grupie 658 chorych leczonych kabozatynibem w miejsce ewerolimusu wykazało, że kabozatynib znacząco poprawia rokowania u pacjentów z nowotworem nerki.

9. Rak trzustki: badanie III fazy ESPAC-4 dotyczące leczenia uzupełniającego chorych po resekcji raka trzustki z udziałem 740 chorych wykazało, że chemioterapia dwulekowa gemcytabiną z kapecytabiną zapewnia niewielką poprawę w stosunku do stosowanej tradycyjnie samej gemcytabiny. Niestety, toksyczność nowej formy leczenia jest większa.

Opracowano na podstawie materiałów zaprezentowanych podczas VI Letniej Akademii Onkologicznej 2016.





Zachorowałam na raka!

Maria Ścigała

Zachorowałam na raka! Trauma i niedowierzanie. Dlaczego ja? I to w trudnych dla mnie chwilach z zupełnie innych powodów, w czasie, gdy całkowicie poświęcałam się najbliższej osobie. Dotknęła mnie suma nieszczęść, której towarzyszył ból.

Troskę o siebie odsunęłam na dalszy plan, walczyłam o przywrócenie normalności. Przeszłam nieuniknioną operację, potem „chemię” i radioterapię. Rokowania były dobre i z nadzieją wróciłam do pracy. Ale... po kilku miesiącach ujawniły się przerzuty, kilkanaście guzków, szczęśliwie tzw. operacyjnych.

Kolejne dwie operacje były koniecznością, z trudem wracałam do sił, choć tych przydało mi przyjście na świat pierworodnej ślicznej wnuczki. Wnuczki gorąco wymodlonej, a modlitwa pozwalała i ciągle pozwala na wewnętrzne wyciszenie, zawierzenie, buduje nadzieję, również co do mojego zdrowia.

I przyszedł czas na decyzję co do rodzaju terapii: czy wobec czekających mnie kolejnych wyniszczających dawek „chemii” nie spróbować metody hipertermii? Metoda ta nie konkuruje z klasyczną terapią, może być natomiast jej uzupełnieniem. Tak więc trafiłam do Krakowa na Garncarską, do Małopolskiego Centrum Hipertermii, gdzie jestem pod profesjonalną opieką. Odnoszę wrażenie, że zastosowana terapia pozwoliła na odbudowę siły i energii.

Wiem, że teraz jestem silna, również wewnętrznie, żyję radośnie ze zweryfikowaną przez moje doświadczenia hierarchią wartości. Cieszę się z każdej chwili, którą daję obcowanie z najbliższymi, mężem, córkami, wnuczką.

Ta suma nieszczęść zmieniła moją optykę, paradoksalnie pozwala ostrzej widzieć małe radości, dostrzegać uśmiech najbliższych, być bardziej empatyczną, po prostu kumulować cząstki szczęścia, które składałam w większą całość. ■

Zwalczanie raka: immunoterapia wspomagana hipertermią



dr n. biol. Bettina Weigelin

Radboud University Medical Center, Nijmegen,
The Netherlands & MD Anderson Cancer Center,
Houston, USA

W immunoterapii zwalczającej raka pokładane są wielkie nadzieje. Ich celem jest skierowanie układu odpornościowego organizmu do zwalczania komórek nowotworowych. Terapie immunologiczne okazują się bardzo skuteczne w zwalczaniu niektórych rodzajów raka, dzięki czemu u części pacjentów można osiągnąć nawet pełną regresję guza nowotworowego.

Równocześnie najważniejszymi komórkami odpornościowymi w prewencji raka są limfocyty T cytotoksyczne. Limfocyty Tc rozpoznają komórki nowotworowe za pomocą zmodyfikowanych peptydów znajdujących się na ich powierzchni (antygeny nowotworowe) i niszczą zdegenerowane komórki, nie uszkodzając sąsiadujących z nimi zdrowych komórek. Chociaż w immunoterapii można z powodzeniem zwiększyć liczbę limfocytów T cytotoksycznych, to jednak często nie są one w stanie w wystarczającym stopniu zwalczyć guza nowotworowego. Powody tego stanu rzeczy są złożone i nie do końca zbadane.

Układ odpornościowy często nie potrafi prawidłowo odróżnić komórek nowotworowych od zdrowych, gdyż komórki rakowe wywodzą się z normalnych komórek organizmu i są do nich bardzo podobne. Aby nie dopuszczać do reakcji immunologicznej skierowanej przeciwko zdrowym komórkom i narządom, w układ odpornościowy zostały wbudowane „mechanizmy hamujące”. Mechanizmy te są wykorzystywane przez komórki rakowe w celu osłabienia działania limfocytów Tc, które starają się je zniszczyć. Konieczne są dalsze

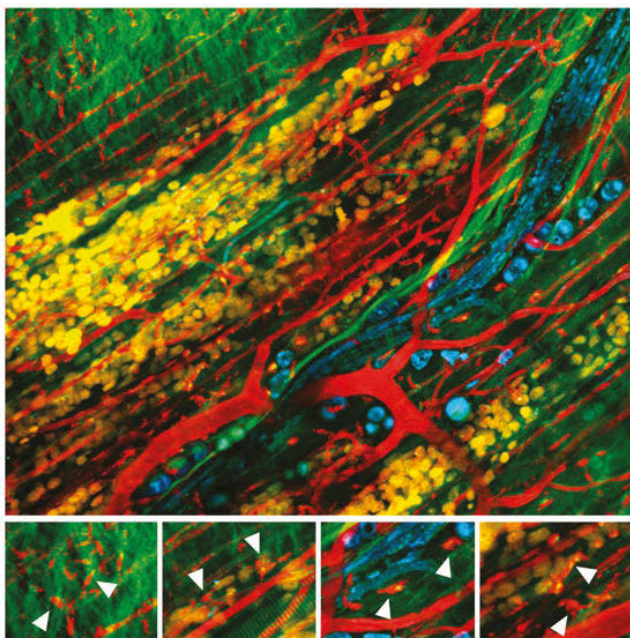
badania, aby poprawić skuteczność immunoterapii i trafniej przewidywać, którym pacjentem leczenie to pomaga.

Jednym ze sposobów wzmocnienia układu immunologicznego jest hipertermia całego ciała wykonywana w zakresie temperatur gorączkowych. Tkanka guza nowotworowego jest szczególnie wrażliwa na ciepło. Miejscowe lub systemowe zaaplikowanie hipertermii może zostać ukierunkowane bezpośrednio na komórki rakowe i sprawić, że staną się one bardziej podatne na leczenie napromienianiem i chemioterapię.

Jednak sposób działania hipertermii w połączeniu z leczeniem immunologicznym jest zbadany tylko częściowo. Nadal w dużej mierze nie wiemy, jakie temperatury muszą być osiągnięte, aby miały optymalny wpływ na układ odpornościowy, i jak długo powinien trwać pojedynczy lub cykliczny zabieg leczenia wysoką temperaturą, a także jakie są skutki uboczne takiego leczenia. Aby na te pytania odpowiedzieć, trzeba najpierw lepiej zrozumieć wpływ różnych temperatur na komórki układu odpornościowego i na guz nowotworowy.

Rozwój, wzrost i odporność na terapie są wynikiem współdziałania komórek raka z różnymi rodzajami komórek mikrośrodowiska nowotworowego i z otaczającymi strukturami macierzy zewnątrzkomórkowej (il. 1).

il 1. Czerniak skóry myszy. Wizualizacja za pomocą mikroskopu wielofotonowego *in vivo*. Komórki czerniaka przenikają do zdrowej skóry właściwej wzdłuż nerwów obwodowych, włókien mięśniowych i naczyń krwionośnych. Fagocytarne komórki odpornościowe z kolei przenikają do guza nowotworowego (powiększenia, białe końcówki strzałek). Komórki nowotworowe są widoczne w kolorze żółtym (cytoplazma) i pomarańczowym (jądro komórkowe). Włókna nerwowe i poszczególne komórki tłuszczowe widoczne są w kolorze jasnoniebieskim, włókna kolagenowe i mięśniowe – w zielonym, naczynia krwionośne i fagocytozy komórek odpornościowych w kolorze czerwonym.



Komórki ludzkiego i mysiego czerniaka oraz limfocyty T cytotoksyczne – w celu odzwierciedlenia złożoności tkanki guza nowotworowego w warunkach *in vitro* – umieściliśmy w żelu kolagenowym 3D i badaliśmy kinetykę niszczenia komórek nowotworowych za pomocą mikroskopii w trybie czasu rzeczywistego. Czas indywidualnego kontaktu (zetknięcia się) limfocytów Tc z komórkami guza nowotworowego był bardzo różny, poczynając od kilku minut do kilku godzin, przy czym obumieranie komórek czerniaka następowało średnio po 5–7 godzinach od pierwszego kontaktu (zetknięcia się) z limfocytami Tc. Ponadto zaobserwowaliśmy, że pojedyncze limfocyty Tc są w stanie zasadniczo zabić kilka komórek nowotworowych jedna po drugiej.

W tym modelu *in vitro* badaliśmy również to, czy hipertermia w zakresie temperatury gorączkowej może poprawić efektywność limfocytów T cytotoksycznych. Przetestowaliśmy różne temperatury i stwierdziliśmy, że zarówno niskie (hipotermia $< 32^{\circ}\text{C}$), jak i bardzo wysokie temperatury ($> 41,5^{\circ}\text{C}$) hamują ruchliwość limfocytów T cytotoksycznych i ich zdolność do zabijania komórek nowotworowych. Natomiast temperatury gorączkowe w zakresie ($38,5\text{--}40,5^{\circ}\text{C}$) znacząco podwyższały u limfocytów Tc skuteczność niszczenia komórek rakowych. Zabiegi z użyciem frakcjonowanej hipertermii – przeprowadzanej w kilku kolejno następujących po sobie dniach – pokazały, że pozytywne efekty uzyskiwano w naszym modelu hodowli komórek już po dwóch zabiegach trwających jedną godzinę, przy temperaturze $38,5^{\circ}\text{C}$. Za pomocą ujęć mikroskopowych wykonanych w czasie rzeczywistym mogliśmy również pokazać, że zarówno stabilniejsze kontakty (zetknięcia się) limfocytów Tc i komórek guza nowotworowego, jak i liczniejsza obecność antygenów nowotworowych na powierzchni komórek nowotworowych oraz szybsze wywoływanie apoptozy są odpowiedzialne za zwiększenie efektywności limfocytów Tc.

Złożoność mikrośrodowiska guza nowotworowego można symulować *in vitro* tylko w bardzo okrojonej formie. Działanie limfocytów T cytotoksycznych charakteryzuje się silnym współdziałaniem z innymi komórkami odpornościowymi, przekaźnikami komórkowymi w tkance i w guzie nowotworowym, a także jest uzależnione od miejscowego stężenia tlenu i dostępności składników odżywczych.

Dokładna struktura mikrośrodowiska jest różna w różnych typach guzów nowotworowych i nawet w obrębie jednego guza jest bardzo heterogeniczna.

Dlatego wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* – przed zastosowaniem ich u pacjentów – trzeba potwierdzić w badaniach na zwierzętach. W tym celu bada się głównie myszy, ponieważ ich układ immunologiczny jest bardzo podobny do ludzkiego. Limfocyty T cytotoksyczne można obserwować *in vivo*, w warunkach fizjologicznych, podczas immunoterapii czerniaka u myszy za pomocą mikroskopii wielofotonowej. Zabiegi w postaci hipertermii całego ciała, w temperaturze gorączkowej (39,5°C), przyczyniały się do bezpośredniego hamowania podziału komórek rakowych oraz zmniejszały ich ruchliwość. W tym samym czasie zwiększał się wskaźnik obumierania komórek guza i następowała intensywna migracja immunologicznych komórek fagocytujących do guza nowotworowego.

Pierwsze wyniki badań są obiecujące. Jakie są długofalowe skutki połączenia terapii immunologicznej z hipertermią w obszarze temperatury gorączki, a także jakie są mechanizmy komórkowe i molekularne, leżące u podstaw tych procesów – to wszystko będzie przedmiotem kolejnych dokładnych badań.

Wizualizacja dynamicznych procesów komórkowych za pomocą trójwymiarowych modeli zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* przyczynia się zatem znacząco do poznawania mechanizmów immunoterapii i hipertermii oraz roli mikrośrodowiska w regulowaniu tych procesów. ■

(wystąpienie z VII Kongresu Hipertermii, Berlin, wrzesień 2016)

Hipertermia i ponowne napromienianie we wznowie miejscowej raka piersi



dr n. med. Markus Notter

Oddział Radioterapii Onkologicznej
Szpitala Lindenhof, Bern, Szwajcaria

Przewodniczący Europa Institut Uniwersytetu w Zurychu

O cierpieniu, jakie może łączyć się z tzw. wznową miejscową po leczeniu raka piersi, często nie wiedzą nie tylko osoby zdrowe, ale i doświadczeni lekarze, zwłaszcza wtedy, gdy problem ten rozpatrują na poziomie statystyk. **Okolo 96% zgonów w raku piersi spowodowanych jest przerzutami do odległych narządów. A co z pozostałymi 4%?** Ten niewielki odsetek kobiet zmarłych na nowotwór piersi to pokaźna liczba pacjentek, które cierpią z powodu złośliwego, lokalnie niekontrolowanego raka ze wszystkimi jego konsekwencjami. Zajmiemy się w tym krótkim opracowaniu chorymi z widocznym otwartym guzem złośliwym na ścianie klatki piersiowej, okaleczającym, stale się powiększającym, a nawet częściowo krwawiącym i cuchnącym. U pacjentek tych mogą wystąpić silne bóle, ucisk w obszarze klatki piersiowej z możliwymi trudnościami w oddychaniu, nietypowe obrzęki rąk, głowy i szyi, infekcje oraz uszkodzenia układu nerwowego, paraliż.

Po wielokrotnych niekiedy zabiegach chirurgicznych, po lokalnej radioterapii (lub – w trudnych stanach – po wielokrotnych napromienieniach), a także chemio-, hormono- lub immunoterapii, w przypadku wznowy miejscowej możliwości leczenia są bardzo ograniczone. Ponowna chirurgiczna interwencja jest często niemożliwa lub odbywa się kosztem poważnego okaleczenia i utraty ważnych czynnościowo funkcji organizmu.

Ponowne napromienianie w połączeniu z powierzchniową hipertermią stanowi często ostatnią opcję terapeutyczną. Dotychczasowe doświadczenia wskazują na możliwość miejscowego pokonania guza złośliwego lub przynajmniej złagodzenia objawów, jakie powoduje. Celem niniejszego opracowania jest zaprezentowanie możliwości

zastosowania tej formy terapii, której, niestety, często nie bierze się uwagę mimo praktykowania jej w wyspecjalizowanych ośrodkach od ponad trzydziestu lat.

1. Hipertermia (miejscowa powierzchniowa)

Hipertermię i sposoby jej działania omawiano już wielokrotnie, dlatego w tym opracowaniu przedstawimy jedynie krótkie podsumowanie aktualnej wiedzy na ten temat. **Hipertermia w onkologii oznacza podgrzanie tkanek guza złośliwego do temperatury 40–43°C, aby konwencjonalne terapie takie jak radioterapia czy chemioterapia, stosowane wraz z nią pojedynczo lub w skojarzeniu, osiągnęły większą skuteczność.**

Szczególnie ponowne napromienianie w ograniczonych dawkach skojarzone z hipertermią może dać znaczącą miejscową poprawę. Zdrowe struktury, np. mięśnie lub skóra, pod wpływem ciepła znacznie zwiększają swoje ukrwienie, a tym samym mają zdolność termoregulacji. Tkanki nowotworu takich możliwości nie mają lub czynią to w stopniu ograniczonym. Hipertermia może zatem wywierać w aspekcie fizyko-fizjologicznym selektywne działanie. Przy wysokich temperaturach powyżej 40°C znane są oprócz tego efekty immunologiczne, chemioterapeutyczne i uwalniające na napromienianie, które można odpowiednio wykorzystać. Pozostaje kwestią dyskusyjną, czy hipertermię w skojarzeniu z radioterapią stosować przed napromienianiem, równocześnie z nim, czy po nim, jednak dotychczasowe doświadczenia wskazują na taką oto kolejność: hipertermia – napromienianie (w jak najkrótszym odstępie czasu).

2. Techniki hipertermii powierzchniowej

Nagrzanie podpowierzchniowe można uzyskać za pomocą tzw. bezpośredniej konwekcji, np. przez nakładanie ciał o wyższej temperaturze niż temperatura organizmu. Nowoczesne “elementy grzewcze” lub tzw. śródmiaższowy dostęp za pomocą kaniul, które umiejscawia się w guzie i do których podłącza się przewody wypełnione ciepłą wodą, okazały się zbyt skomplikowane albo dawały wiele powikłań.

TECHNIKA MIKROFALOWA. Najlepsze do tej pory rezultaty dają aplikatory mikrofalowe, które za pomocą stosunkowo prostej konstrukcji antenowej nagrzewają poprzez pobudzanie cząsteczek zawierających wodę. Powstaje wtedy, dzięki fizycznym siłom (tzw. siłom van der Waalsa), tzw. układ bipolarny. Aplikatory mogą być sterowane za pośrednictwem komputera, ale wymagają kontroli temperatury w obszarze aplikowanej terapii, w szczególności w celu uniknięcia przegrzania, ale i osiągnięcia optymalnie jednolitej hipertermii. Aplikatory antenowe, ze względu na uwarunkowania fizyczne, mają ograniczone możliwości w odniesieniu do powierzchni

oddziaływania, a to może okazać się niekorzystne w przypadku agresywnie rozwijającej się wznowy raka ściany klatki piersiowej. Zwiększenie powierzchni leczenia próbowano uzyskać za pomocą tzw. “techniki patchworkowej”, czyli wielokrotnej zmiany umiejscowienia aplikatorów lub ich wielokrotnego zastosowania. Okazało się, że i ta metoda ma ograniczenia, których nie można w każdej sytuacji klinicznej ominąć. W obecnie dostępnych systemach osiąga się głębokość oddziaływania ok. 3–4 cm. Wymagane jest w tym celu powierzchniowe schładzanie za pomocą umożliwiającej bezstratny dostęp mikrofal do tkanek poduszki przepłukiwanej wodą (bolus), nakładanej bezpośrednio lub pośrednio na ciało, co może być utrudnione lub niemożliwe w przypadku otwartych ran lub krwawiących guzów złośliwych. Są też dane o spowodowanych tą terapią powierzchniowych oparzeniach skóry.

TECHNIKA PODCZERWIENI. Podczerwień (fizyczne ciepło emitowane w postaci niewidocznej fali świetlnej) zostało opisane już za czasów Herrschela. Wykazano, że wnika ona w głąb skóry tylko na kilka milimetrów, ale ciepło może bezpośrednio przechodzić dalej dzięki konwekcji; ostatecznie dochodzi do nagrzania na głębokości niezbędnej dla naszego leczenia. Promienniki podczerwieni mogą oddziaływać na dużą powierzchnię, stąd można je stosować w przypadku wznowy raka ściany klatki piersiowej, a także w hipertermii ogólnoustrojowej. Jeżeli dodatkowo wykorzystamy kamerę termowizyjną, a tę z kolei połączymy z komputerem, to uzyskamy technikę terapii, którą stosunkowo łatwo można sterować. Własne doświadczenia do tej pory są w tym zakresie niezwykle pozytywne. W opracowanym przez nas systemie wykorzystuje się podczerwień filtrowaną wodą w paśmie A (wIRA). Podczerwień ta jest dobrze znoszona przez skórę, znacznie obciążoną przez wcześniejsze terapie. Na podstawie własnych pomiarów możliwe było wykazanie, że dzięki hipertermii wIRA można osiągnąć głębokość około 2 cm, wystarczającą w przypadku większości rodzajów miejscowych wznów raka. Inną zaletą aplikacji wIRA jest bezdotykowy dostęp bez używania dodatkowego chłodzenia powierzchni. Tym samym możliwe jest jej zastosowanie w przypadku otwartych ran lub krwawiących guzów złośliwych. Dodatkowo istnieją opisy wskazujące na użyteczność hipertermii wIRA w leczeniu ran. W przypadku nowotworów rozprzestrzeniających się głębiej należałoby ewentualnie rozważyć skojarzenie obu opisanych metod hipertermii.

POMIARY TEMPERATURY. W zasadzie przy każdym zastosowaniu hipertermii należy dokonywać pomiaru osiąganej temperatury, chociaż jeszcze nie wypracowano jednolitego stanowiska co do sposobu jej kontroli oraz stosowanych dawek. Wartości pomiaru temperatury uzyskane z sondy wprowadzonej do organizmu i guza, które

próbowano – podobnie jak w radioterapii – przeliczać na dawki ISO, były jedynie przybliżone. Sprawę pogarsza fakt, że dane pomiarowe pochodzą tylko z miejsca nakłucia, gdzie mogą występować mechanizmy kompensacyjne (np. zwiększone ukrwienie) z niższą temperaturą i z ryzykiem zbyt niskiego dawkowania lub odwrotnie, ryzyko doprowadzenia do zbyt wysokiej temperatury ze względu na słabe krążenie lub z powodu martwicy tkanek nowotworowych. Problem ten wymaga zatem dalszych prac. Miejscowe rozeznanie, jakie uzyskuje się za pomocą kamery termowizyjnej, powinno teoretycznie umożliwić najlepsze wykrycie źle ukrwionych obszarów: blizn, przeszczepionej skóry itp., by uniknąć ich przegrzania. Termografia pozwala tylko w ogólnym zarysie poznać rozkład temperatury na powierzchni, jedynie pośrednio informując o procesach zachodzących głębiej. Zastosowanie czujników temperatury wprowadzanych do organizmu lub do poszczególnych guzów zależy od wskazań i decyzji pacjentki. Teoretycznie można użyć rezonansu magnetycznego, który umożliwiłby nieinwazyjny pomiar temperatury. Jednakże obrazowanie rezonansem magnetycznym to kosztowna procedura, zatem szerokie jego zastosowanie jest w praktyce niemożliwe.

3. Możliwości napromieniania

W przypadku wznowy miejscowej możliwości radioterapii – nawet po wykonanym zabiegu hipertermii – są ograniczone, choć nowoczesne konformalne techniki napromieniania pozwalają na rozważenie częściowego zastosowania ponownej wysokiej dawki radioterapii, przy czym fachowe publikacje opisują poważne skutki uboczne ponownego aplikowania napromieniania. Stąd każda decyzja o takiej terapii musi być przeanalizowana i omówiona z pacjentką. **W przypadku leczenia miejscowego chodzi przecież o jakość życia kobiet dotkniętych chorobą nowotworową, zatem ponowna terapia nie powinna tej jakości obniżyć bardziej niż czyni to rozrost guza złośliwego. Należy zaplanować ją tak, aby była jak najmniej uciążliwa.** Skojarzenie radioterapii z powierzchniową hipertermią pozwala obniżyć dawkę napromieniania zarówno w odniesieniu do poszczególnych frakcji, jak i do pełnej dawki przy zachowaniu efektu leczniczego.

4. Wyniki – własne doświadczenia

Od 1982 r. gromadzone są pozytywne doświadczenia dotyczące skojarzenia hipertermii z radioterapią, przy czym do 2009 r. stosowano 1–2 aplikatory o częstotliwości 434 MHz, ograniczone co do zakresu powierzchni leczenia hipertermią. Od 2009 r. stosuje się specjalnie opracowany system wIRA do sterowania termografią. Na tę terapię skierowano ponad 140 pacjentek z różnych ośrodków i w prawie 65%

stwierdzono bardzo dobre efekty leczenia lub lokalnie niemal całkowite zniszczenie zmian nowotworowych.

5. Literatura

Niedawno wydany systematyczny przegląd i metaanaliza ukazują możliwości metody skojarzonej w przypadku wznowy raka piersi: z 31 przekazanych informacji udało się przeanalizować wyniki 627 pacjentek, leczonych w randomizowanym badaniu. 1483 pacjentki zostały objęte tzw. jednoramiennymi badaniami klinicznymi. Obie grupy otrzymały średnio 7 zabiegów hipertermii ze średnią temperaturą 42,5°C. Średnia dawka promieniowania wynosiła 38,2 Gy (26–60 Gy). Najczęściej hipertermię aplikowano po napromienianiu.

W przypadku badań porównawczych u 60,2% pacjentek, którym zaaplikowano terapię skojarzoną, stwierdzono całkowitą regresję nowotworu, która wystąpiła jedynie u 38,1% chorych leczonych samym napromienianiem. W przypadku opracowań, w których przedstawiono wyłącznie terapię skojarzoną, całkowita regresja wystąpiła u 63,4% pacjentek. Przy oddzieleniu 779 pacjentek, które już otrzymały napromienianie i w związku z tym ponowne napromienianie można było zastosować tylko w ograniczonym stopniu, wyniki są jeszcze bardziej imponujące: u 66,6% pacjentek odnotowano pełną regresję nowotworu. Poważne skutki uboczne leczenia skojarzonego (tzw. toksyczności III/IV) wystąpiły w ostrej postaci u 14,5%, później u 5,2% pacjentek. Jednak trudno rozstrzygnąć, czy doprowadziła do nich hipertermia, czy napromienianie.



Fot. 1. Rozległa wznowa raka ściany klatki piersiowej z „cancer en cuirasse” w fazie początkowej przed ponownym napromienianiem w skojarzeniu z powierzchniową hipertermią (24 luty 2012).



Fot. 2. Pacjentka po ponownym napromienianiu w skojarzeniu z powierzchniową hipertermią (w sumie 4 obszary leczenia w dawce po 5 x 4 Gy 1 raz/tydzień). Wyrażona regresja objętościowa guza złośliwego, zmniejszenie obrzęku twarzy – znaczna ulga, mniejszy ucisk i ułatwienie oddychania. Skóra jest sucha, łuszczy się, częściowo zwiększona pigmentacja, ale krwawienie nie występuje (6 wrzesień 2012).

Podsumowując, można potwierdzić, że w przypadku wznowy raka piersi skojarzenie hipertermii z napromienianiem przynosi wzrost wskaźnika regresji o 22% w porównaniu do samego tylko ponownego napromieniania.

Skojarzona terapia może być zatem uważana za skuteczny i bezpieczny rodzaj terapii i warto ją rozpatrywać na etapie planowania leczenia.

6. Perspektywy, prognoza

Stosowanie hipertermii, powierzchniowej czy głębokiej, jest opisywane w literaturze przedmiotu jako kosztowne i pracochłonne, co wynika jedynie z faktu, że metoda ta jest jeszcze za mało rozpowszechniona. Ważne jest, by osobom stosującym metody hipertermii przedstawiać ich możliwości i ograniczenia w celu wyboru optymalnej techniki dla każdego przypadku. Właśnie po to stworzyliśmy sieć Swiss Hyperthermia Network, która jest nie tylko wirtualnym forum dyskusyjnym, ale także umożliwia konsultacje między różnymi specjalistami na temat zastosowania technik hipertermii dla konkretnych przypadków.

Dlaczego na temat tej metody nie wiadomo więcej? Z jednej strony istnieją wspomniane bariery techniczne, z drugiej chore na raka pacjentki, praktycznie wyłączone z procesu leczenia, ze względów etycznych nie są kwalifikowane do badań z udziałem grup badanej i porównawczej (nieleczonej lub otrzymującej terapię prawdopodobnie mniej skuteczną). Stąd brak większej liczby przypadków, które mogłyby skuteczniej przekonać świat medycyny i instytucje publiczne. Niedawno przyjęto zalecenia dotyczące terapii celowanych (którym nie można odmówić skuteczności), mimo że pociągają za sobą ogromne koszty dla systemu opieki zdrowotnej. Rozważając kwestię w tym samym aspekcie efektywności, warto dostrzec

mniej rozumianą, traktowaną po macoszemu hipertermia powierzchniową w skojarzeniu z ponownym napromienianiem w przypadku wznowy raka piersi.

Podsumowując, można stwierdzić, że skojarzone stosowanie hipertermii powierzchniowej i napromieniania w przypadku wznowy raka piersi jest bardzo cenną formą terapii. Żywimy nadzieję, że z czasem będzie coraz powszechniej stosowana.

Każdy, nawet mały postęp w leczeniu raka należy przyjąć z zadowoleniem. ■

Informacje dodatkowe na www.lindenhofgruppe.ch

Źródło obrazów: dr Notter/CH



CHEMOPREWENCJA: PRZECIWNOWOTWOROWE WŁAŚCIWOŚCI ROŚLIN

Chemoprewencją określamy wszelkie działania, niekoniecznie natury medycznej, mające zatrzymywać procesy nowotworzenia. Ponieważ preparaty chemioprewencyjne nadal stanowią rzadkość na rynku leków, rośnie zainteresowanie roślinami, będącymi źródłem substancji o właściwościach przeciwnowotworowych, które należą do szeregu grup związków chemicznych: polifenoli, lignanów, terpenoidów, indoli lub tioglikozydów. Wykryto dotąd blisko 600 takich substancji w około 300 gatunkach; może je zawierać nawet 2/3 europejskich roślin.

Do naturalnych antykancerogenów można zaliczyć m.in. naryngeninę i rutynę z cytrusów, glukozynolaty z roślin z rodziny krzyżowych, genisteinę z soi

czy polifenole z herbaty. Mechanizmy ich działania są niezwykle skomplikowane i prowadzą do unieszkodliwiania kancerogenów na drodze enzymatycznej. Właściwości takie wykazują produkty hydrolizy glukozynolatów, zawartych np. w kapuście, czarnej rzodkwi, rzodkiewkach czy brokułach. Te ostatnie zasługują na szczególną uwagę. Pochodzący z nich sulforafan odpowiedzialny jest za silną indukcję enzymu detoksykującego, reduktazy chinonowej. Do innych potencjalnych działań przeciwnowotworowych substancji pochodzenia naturalnego należeć mogą zapobieganie niekontrolowanej proliferacji oraz indukcja białka p21 i wyzwalanie apoptozy. Takie działania wykazuje genisteina, izoflawon znany jako fitoestrogen, ale posiadający

również właściwości antykancerogenne. Do innych właściwości wielu naturalnie występujących związków zaliczyć można: hamowanie aktywności kinaz białkowych biorących udział w przekazywaniu sygnału do proliferacji lub ochrona DNA przed tworzeniem kancerogennych adduktów. Najlepiej udokumentowano i najczęściej mówi się o działaniu antyoksydacyjnym i niszczeniu wolnych rodników uszkadzających geny.

Resweratrol (RSV), substancja obecna w czerwonym winie, potencjalnie redukuje ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, ma działanie przeciwwgrzybicze, przeciwzapalne i przeciwcukrzycowe. RSV może hamować syntezę DNA, uczulać komórki nowotworowe na radio- i chemioterapię. Działanie resweratrolu jest różne w zależności od stężenia; ze względu na swą dostępność stanowi obiecującą naturalną substancję przeciwnowotworową.

Szczególnie dużą zawartość cennych związków przeciwnowotworowych, głównie antyoksydantów typu polifenole, zawierają niektóre owoce jagodowe (żurawina, czarne jagody, wiśnie i aroonia), a także granaty i jabłka. Określa się je mianem „superowoców”. W badaniach na komórkach związkiem o działaniu przeciwnowotworowym okazał się kwas elagowy, a także elagotanoidy, których sporo zawierają owoce granatu. Niezwykle wartościową substancją jest także kurkumina, główny składnik kurkumy (curry). Po spożyciu kurkuminy



jej stężenie w przewodzie pokarmowym jest wystarczająco duże, aby zapobiegać rozwojowi raka, zwłaszcza w obrębie okrężnicy i odbytnicy. Nie należy też zapominać o zapobieganiu niedoborom błonnika pokarmowego zawartego w produktach zbożowych i surowych warzywach. Jego niedobór przyczynia się do zwiększenia ryzyka zachorowania na raka przewodu pokarmowego.

Ze względu na swą liczbę, różnorodność i efekt synergistyczny, substancje pochodzenia naturalnego, m.in. glukozynolaty z kapustnych, resweratrol z winogron, naryngenina i rutyna z cytrusów, genisteina z soi, polifenole z herbaty, elagitaniny z owoców granatu czy kurkumina stanowią dziś główny filar chemioprewencji, zaś wiedzę tę warto uwzględnić w diecie.

Źródło:

J. Sieluk, *Chemioprewencja*, „Gazeta Farmaceutyczna” 2/2010 (<http://bit.ly/2dkQ9TT>); S. Ball, *Naturalne substancje przeciwnowotworowe*, Wyd. Medyk 2000; E. Hawk, R. Lubet, P. Limburg, *Chemoprevention in Hereditary Colorectal Cancer Syndromes*, Cancer 1999.

Zasady leczenia ostrego bólu pooperacyjnego



Prof. dr hab. n. med. Jacek Zieliński

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

W wielu typach raka leczenie chirurgiczne daje największe szanse na wyleczenie lub stanowi ważny element terapii onkologicznej. Pomimo coraz doskonalszych narzędzi, jakimi dysponuje współczesna chirurgia, interwencja chirurgiczna, mająca na celu usunięcie nowotworu (niekiedy wraz z częścią lub całym chorym narządem), związana jest z doznaniem bólu. W czasie operacyjnego zabiegu usunięcia zmian nowotworowych następuje naruszenie i uszkodzenie tkanek, wywołujące najpierw stymulację nocyceptywną (bólową) docierającą do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a następnie przejściową reakcję zapalną.

Ból pooperacyjny, czyli ostry ból odczuwany po operacji, spowodowany jest właśnie owym uszkodzeniem tkanek. Pojawia się on w momencie, gdy przestaje działać śródoperacyjna analgeza i zazwyczaj najsilniej odczuwany bywa w pierwszej i drugiej dobie. Ponieważ należy do zjawisk samoograniczających się, znacząco zmniejsza się w trzeciej i czwartej dobie po zabiegu. Somatyczny ból powierzchowny spowodowany jest naruszeniem m.in. skóry i tkanki podskórnej oraz błon śluzowych, z kolei ból głęboki jest następstwem uszkodzenia tkanek wewnątrz organizmu: mięśni, okostnej, tkanki kostnej, więzadeł itd. Przy bardziej skomplikowanych i rozległych interwencjach chirurgicznych do opisanych dolegliwości dołączyć może tzw. trzewny komponent bólu pooperacyjnego. Jego przyczyną jest skurcz mięśni gładkich, powstały stan zapalny czy skręcenie bądź naciągnięcie krezki, podtrzymującej i stabilizującej narządy wewnętrzne.

Stopień odczuwanego bólu pooperacyjnego zależy od szeregu czynników, m.in. rodzaju operacji i znieczulenia (rozległość, lokalizacja i czas trwania zabiegu). Najprościej rzecz ujmując, im rozleglejsza interwencja chirurgiczna i wyższy stopień urazu tkanek, tym silniejszy ból może towarzyszyć pierwszym godzinom i dniom po operacji. Nie bez wpływu na stopień odczuwania bólu pooperacyjnego jest przedoperacyjne przygotowanie pacjenta (merytoryczne i psychologiczne), postawa personelu, osobowość chorego, jego wiek oraz płeć (niższy próg bólowy kobiet, choć praktyka wykazuje, że zgłaszają one mniejsze zapotrzebowanie na środki przeciwbólowe).

Zalecenia tworzone w analgezji okołooperacyjnej są podstawą zasad prawidłowej, prowadzonej w sposób zorganizowany terapii bólu na oddziałach szpitalnych. Większość polskich szpitali posiada certyfikat „Szpital bez bólu”, który, w celu podtrzymania poziomu dobrych praktyk, przyznawany jest na trzy lata. W placówkach tych, których personel poddawany jest ustawicznemu szkoleniu, działają interdyscyplinarne Zespoły Leczenia Bólu, informujące pacjenta przed zabiegiem o możliwościach uśmierzania bólu pooperacyjnego. Stosują one zasady analgezji zgodnej z najnowszymi wytycznymi, oceniają występowanie ewentualnych powikłań oraz wykonują regularny pomiar natężenia bólu u wszystkich pacjentów co najmniej kilka razy na dobę.

Metody pomiaru nasilenia bólu

Kluczową rolę w skutecznym postępowaniu przeciwbólowym w okresie pooperacyjnym odgrywa właściwie prowadzony pomiar natężenia bólu, który powinien odbywać się nie rzadziej niż co 4–6 godzin zarówno w czasie spoczynku, jak i aktywności ruchowej pacjenta. Jedną z wielu stosowanych w praktyce metod pomiaru bólu jest najłatwiejsza w zastosowaniu u osób dorosłych oraz starszych dzieci 11-punktowa skala numeryczna NRS (Numerical Rating Scale), polegająca na ocenie odczuwanego bólu przez samego chorego w skali od zera do dziesięciu, gdzie zero oznacza nieodczuwanie bólu, zaś dziesięć - najsilniejszy ból, jaki kiedykolwiek odczuwał pacjent.

Stosunkowo często używana jest skala VAS (Visual Analogue Scale) o zasadach podobnych do wyżej opisanej skali NRS, przy czym chory określa stopień odczuwanego bólu na linijce z odpowiednią podziałką. Równie popularna, choć częściej stosowana w bólu przewlekłym, jest skala Laitinena, gdzie pacjent w skali od jednego do czterech dokonuje oceny czterech wskaźników: nasilenia bólu, jego częstotliwości, częstotliwości zażywania leków przeciwbólowych oraz ograniczenia aktywności ruchowej.



Możliwe dzięki regularnemu pomiarowi natężenia bólu skuteczniejsze jego uśmierzanie przyspiesza zdrowienie i eliminuje szereg patofizjologicznych procesów zachodzących w organizmie pod wpływem silnych bodźców bólowych, m.in. zaburzeń oddychania lub tętna, procesów zakrzepowo-zatorowych, nudności i wymiotów, retencji sodu i wody, zaburzeń metabolicznych itd., a w późniejszym czasie osłabienia odporności, a nawet bezsenności lub depresji.

Metody leczenia bólu

Skuteczna farmakoterapia ostrego bólu pooperacyjnego, poza poprawą dobrostanu pacjenta i zminimalizowaniem jego cierpienia, znacząco redukuje liczbę powikłań, a także skraca czas pobytu chorego w szpitalu, co pozwala obniżyć koszty leczenia. Nadto zapobiega opisanemu niżej zjawisku tzw. przetrwałego bólu pooperacyjnego opisywanego u 20–50% operowanych chorych. Farmakoterapię bólu pooperacyjnego należy stosować z ostrożnością w przypadku

pacjentów z tzw. grup ryzyka, czyli w szczególności sposób narażonych na działania niepożądane terapii. Czynnikiem ryzyka są choroby układu pokarmowego i sercowo-naczyniowego, upośledzenie funkcji wątroby i nerek, nadwrażliwość na leki przeciwbólowe, wiek powyżej 65 lat.

Duże znaczenie odgrywa droga podania leków przeciwbólowych. Przyjmuje się, że najkorzystniejszą dla pacjenta drogą podania analgetyków (zwłaszcza w wypadkach hipowolemii lub wychłodzenia organizmu po zabiegu operacyjnym) jest droga dożylna oraz przyjęcie zasady utrzymywania na stałym poziomie skutecznego minimalnego stężenia leku (MSSA) w surowicy przez cały okres uśmierzania bólu pooperacyjnego.

PCA - analgezja sterowana przez pacjenta w leczeniu szpitalnym

PCA (Patient Controlled Analgesia), czyli tzw. analgezja sterowana przez pacjenta, umożliwia utrzymanie stałego optymalnego MSSA. W metodzie tej podanie leków odbywa się dożylnie lub domięśniowo za pomocą pompy infuzyjnej, sterowanej przez pacjenta osobiście lub na jego żądanie. Leczenie bólu przy pomocy PCA jest ustalane indywidualnie dla każdego chorego, zaś odpowiednie zabezpieczenia uniemożliwiają przedawkowanie leku. Leki najczęściej podawane tą metodą to morfina, petydyna, fentanyl, tramadol, nalbufina, buprenorfina. W razie konieczności przeprowadzenia bolesnych dla pacjenta procedur takich jak zmiana opatrunku, repozycja drenu, uruchomienie czy rehabilitacja, podaje mu się dożylnie dodatkową dawkę analgetyku. Zaobserwowano, że, w porównaniu do innych metod pozajelitowego podawania leków przeciwbólowych, PCA zapewnia skuteczniejsze uśmierzanie bólu i znacząco poprawia komfort chorego, zmniejszając przy tym liczbę objawów ubocznych.

Techniki znieczulenia miejscowego

W niektórych przypadkach – zależnie od lokalizacji, rozległości zabiegu i stanu pacjenta - w leczeniu bólu pooperacyjnego przydatne okazuje się zastosowanie technik znieczulenia miejscowego (regionalnego), polegających na przerwaniu przewodnictwa bólowego danej okolicy ciała poprzez blokadę centralną lub blokadę obwodowego układu nerwowego.

BLOKADA CENTRALNA. Przez blokadę centralną, w której leki znieczulenia miejscowego, najczęściej połączone z opioidami, są podawane do przestrzeni zewnątrzoponowej, uzyskuje się przerwanie przewodnictwa nerwowego poprzez bezpośrednie oddziaływanie na rdzeń kręgowy. Jest to niezwykle skuteczna (w ponad 90%) metoda leczenia ostrego bólu pooperacyjnego, stosowana coraz

powszechniej w rozległych operacjach usunięcia nowotworów klatki piersiowej, układu moczowego, kości. Ciągła analgezja zewnątrzoponowa przy użyciu opioidów z zastosowaniem PCA także należy do dających najlepsze rezultaty metod uśmierzania bólu pooperacyjnego.

BLOKADA OBWODOWEGO UKŁADU NERWOWEGO. Wykonuje się ją na dwa sposoby: poprzez pojedyncze wstrzyknięcie lub ciągłe podawanie leku znieczulenia miejscowego za pomocą umieszczanych pod skórą lub w spłotach nerwowych cewników. Rozróżnia się blokady lędźwiowe, zwojów nerwowych i okrężne (wykonywane na kończynach); obejmują one m.in. znieczulenie brzegów rany, podania dostawowe, znieczulenia pni nerwowych i spłotów.

Analgezja multimodalna

Powszechnie uznana analgezja multimodalna (zbilansowana) to model leczenia bólu obejmujący wiele poziomów powstawania i przetwarzania bodźca bólowego oraz każdą jego składową w okresie okołoperacyjnym (przedoperacyjnym, śródoperacyjnym i pooperacyjnym). W proces uśmierzania bólu włącza szereg różnych leków i metod hamujących rozwój procesów nocyceptywnych, co gwarantuje najwyższą skuteczność analgezji pooperacyjnej. Do leków i metod zalecanych w analgezji multimodalnej należą m.in.: niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy, wybiórcze inhibitory COX-2 (cyklooksygenazy 2), blokady regionalne, klonidyna, ketamina, gabapentyna, niekiedy leki przeciwdepresyjne. Stosowanie kilku leków z wymienionych grup jest szczególnie wskazane w przypadku inwazyjnych i rozległych operacji oraz zabiegów obciążonych wysokim ryzykiem przetrwałego bólu pooperacyjnego (np. zabiegi w obrębie klatki piersiowej).

Przetrwały ból pooperacyjny

Na sukces przeprowadzonej interwencji chirurgicznej, poza m.in. wczesną mobilizacją i rehabilitacją, wpływa przede wszystkim prawidłowa i indywidualnie dostosowana analgezja okołoperacyjna. Konsekwencją nieprawidłowej kontroli ostrego bólu pooperacyjnego może być tzw. przetrwały ból pooperacyjny – utrzymujący się powyżej trzech miesięcy od operacji pomimo wygojenia się tkanek okolicy operowanej (około 50% przetrwałego bólu pooperacyjnego występuje po operacjach w obrębie klatki piersiowej). Jest to ból przewlekły, trudny w leczeniu, o charakterze patologicznym i złożonych mechanizmach działania, najczęściej o podłożu neuropatycznym (powstałym w wyniku śródoperacyjnego uszkodzenia struktur układu nerwowego).

Do jego powstania predysponują: technika operacyjna, długi czas zabiegu, jak również otyłość i nieprawność fizyczna. Utrzymywanie się bólu pooperacyjnego dłużej niż siedem dni znacząco zwiększa ryzyko pojawienia się bólu przewlekłego.

Inne metody zapobiegania ostrym i przewlekłym bólom pooperacyjnym

Ważną rolę w kwestii odczucia bólu odgrywa psychika pacjenta i sfera emocji związanych z nieprzyjemnym zabiegiem, stąd w prewencji ostrego i przewlekłego bólu pooperacyjnego w pewnych przypadkach warto rozważyć wsparcie psychologiczne lub konsultację lekarza psychiatry.

Nie sposób pominąć metody zapobiegania ostrym i przewlekłym bólom pooperacyjnym, którą jest wybór – o ile to możliwe – chirurgicznych tech-

nik małoinwazyjnych i oszczędzających, np. laparoskopii w miejsce laparotomii. Do innych małoinwazyjnych technik operacyjnych należą techniki endoskopowe, endowaskularne i in. Ogromne znaczenie w zapobieganiu bólom w chirurgii onkologicznej odgrywa również prawidłowa kwalifikacja do operacji w ramach



konsultacji interdyscyplinarnych. Pacjent, zwłaszcza onkologiczny, powinien mieć jak najszerszy dostęp do nowoczesnych technologii – w operacjach usunięcia nowotworu duże znaczenie odgrywa precyzja i radykalizm zabiegu. Minimalizowanie doznań bólowych chorych na raka, których zwykle czekają kolejne wymagające etapy leczenia onkologicznego związane z różnymi postaciami doświadczanego bólu, jest niezmiernie ważne.

W celu poprawy jakości leczenia bólu w chorobie nowotworowej, w tym w okresie pooperacyjnym, w Europie i na świecie funkcjonują towarzystwa naukowe zajmujące się nowoczesną terapią bólu, m.in. The European Society of Regional Anesthesia & Pain Therapy oraz The American Society of Regional Anesthesia. ■

Integracyjne leczenie boreliozy

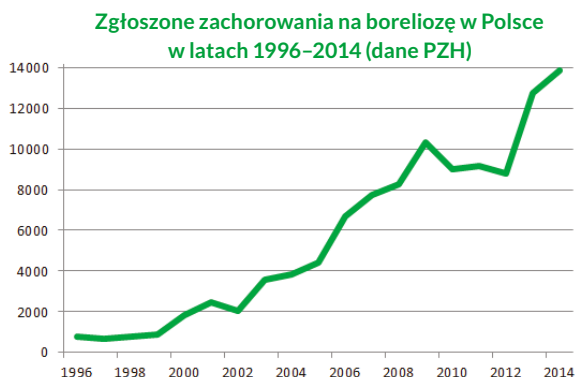


dr n. med. Krzysztof Krupka

Ordynator Oddziału Rehabilitacji Szpitala św. Rafała w Krakowie

Specjalista rehabilitacji, neurologii i chorób wewnętrznych w Małopolskim Centrum Hipertermii w Krakowie

Borelioza jest tradycyjnie definiowana jako choroba zakaźna spowodowana przez krętki *Borrelia burgdorferi*, zwane też chorobą z Lyme. Bakteria ta, podobnie jak kiła, należy do rodziny *Spirochaetaceae* i powoduje boreliozę limfatyczną. *Borrelia burgdorferi* oznacza *sensu stricto* najczęściej identyfikowane genogatunki *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garini*, *Borrelia afzeli*. Z klinicznego punktu widzenia borelioza, wynikająca z ukąszenia zakażonego kleszcza, ale także z wpływu wielu różnych patogenów, jest chorobą szczególnie uciążliwą w postaci rozsianej i przewlekłej, w której występują zaburzenia układu immunologicznego, zakażenia oportunistyczne, koinfekcje, efekty działania biologicznych toksyn, zaburzenia metaboliczne i hormonalne, zły stan ogólny. Według PZH problem boreliozy narasta, co prezentuje poniższy histogram:



Brak sposobów zapobiegania boreliozie. Istnieją jedynie ogólne zalecenia mówiące, jak chronić się przed ukąszeniami kleszczy. W Niemczech odnotowuje się rocznie 60–100 tysięcy nowych zachorowań, w Polsce diagnozuje się ich 13 tysięcy. Szacuje się, że rzeczywistych przypadków (niewykrytej, niezdiagnozowanej na czas, niezarejestrowanej w Sanepidzie) boreliozy mamy nawet cztery razy więcej, niż pokazują dane epidemiologiczne.

Wyróżniamy następujące stadia choroby:

- Stadium I – borelioza zlokalizowana (kilka dni do kilku tygodni). Im szybciej od momentu zarażenia uda się wdrożyć leczenie, tym wyższe prawdopodobieństwo sukcesu terapii. **Najłatwiej jest wyleczyć wczesną boreliozę**, dlatego należy poważnie traktować wszelkie objawy sugerujące tę chorobę.
- Stadium II – borelioza rozsiana (kilka tygodni do kilku miesięcy). Od tygodnia do kilku miesięcy po zainfekowaniu *Borrelia burgdorferi* pojawiają się piekące nerwobóle, częstym pierwszym objawem zakażenia jest charakterystyczny rumień wokół miejsca ugryzienia przez kleszcza, obrzęk węzłów chłonnych, paraliż, zaburzenia czucia. Może dojść do zapalenia mięśnia sercowego lub osierdzia. Nierzadko pojawiają się czerwone zmiany rozrostowe (narośle) na skórze w okolicach małżowin usznych (u dzieci), sutków i moszny. Zarówno I, jak i II stadium można z powodzeniem leczyć antybiotykoterapią.
- Stadium III – borelioza przewlekła (miesiące, lata). Niedoleczona infekcja nieuchronnie się rozwinie, zwykle jako przewlekła choroba z Lyme, z jej olbrzymimi problemami dotyczącymi objawów, diagnostyki, leczenia oraz kosztów. W przypadku zawnieszonej/przewlekłej boreliozy terapia antybiotykami przynosi wyleczenie w marginalnej ilości przypadków.

Diagnostyka przewlekłej boreliozy jest bardzo trudna, ponieważ jest to choroba heterogeniczna i prezentuje objawy innych schorzeń, np. reumatologicznych, urologicznych, neurologicznych, psychosomatycznych czy dermatologicznych. Niestety, po dziś dzień nie dysponujemy pewną, niezawodną diagnostyką i skutecznymi metodami terapii tej choroby. Często nierozpoznaną boreliozę stanowią różnej postaci **neuroboreliozy**, m.in.:

- › choroby neuropsychiatryczne, np. choroba dwubiegunowa,
- › zapalenie korzonków nerwowych nerwów rdzeniowych i nerwów czaszkowych,
- › zapalenie nerwów obwodowych, mięśni lub zapalenia skórno-mięśniowe,
- › zapalenie mózgu, opon mózgowych, rdzenia kręgowego lub encefalopatia,
- › przewlekłe zmęczenie i podobne mu objawy.

Szczególne uwagę należy zwrócić na następujące symptomy choroby, które powinny być traktowane jako neuroboreliozy:

- 】 silne bóle nerwów, odporne na leki przeciwbólowe lub przeciwzapalne,
- 】 paraliż, zwłaszcza nóg i twarzy oraz drętwienie twarzy i/lub kończyn,
- 】 uczucia ciepła i zimna lub dreszcze,
- 】 silne i trwałe bóle głowy oraz zaburzenia równowagi i zawroty głowy,
- 】 zaburzenia widzenia (np. zapalenie nerwu wzrokowego),
- 】 zaburzenia w poruszaniu się,
- 】 upośledzenie funkcji poznawczych takich jak koncentracja czy pamięć, trudności z właściwym doбором słów, zaburzenia osobowości,
- 】 uporczywe i silnie odczuwane złe samopoczucie i zmęczenie.

Wymienione objawy pojawiają się także w przypadku wielu innych chorób, tj. stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona, stwardnienie zanikowe boczne, autyzm, choroba Alzheimera oraz choroby psychiczne, reumatoidalne zapalenie stawów, fibromialgia, sarkoidoza, chroniczne zmęczenie, a także w różnych rodzajach nowotworów. Przewlekła borelioza (choroba z Lyme) w rozpoznaniu klinicznym powinna być jednak zawsze brana pod uwagę jako pierwsza.

Diagnozę stawia się przede wszystkim na podstawie badania klinicznego oraz testów diagnostycznych:

- serologicznych testów czułości (ELISA, IIFT immunofluorescencyjny) i jakości (ELFA),
- Western Blot – testu potwierdzenia aktywności przeciwciał,
- LTT – testu transformacji limfocytów,
- Testu EliSpot stosującego pary przeciwciał wiążących oraz detekcyjnych,
- PCR test – testu wykrywającego DNA *borrelii*,
- testu CD 56/57 badającego we krwi ilości limfocytów NK (Natural Killers) posiadających antygeny powierzchniowe CD57 i CD56,
- skaningowej diagnostyki termoregulacyjnej (STRD) – badania służącego m.in. ocenie stanu psychoemocjonalnego pacjenta.

LECZENIE INTEGRACYJNE

Szczególne własności krętków *borrelii* powodują znaczne osłabienie skuteczności funkcjonowania układu odpornościowego oraz działania antybiotyków:

- 】 spiralny kształt, potrójna ściana komórkowa, żelatynowa osłonka zmniejszająca ekspresję białek powierzchniowych (zbudowana z glikoprotein i proteoglikanów, utrudnia rozpoznawanie *borrelii* przez przeciwciała i fagocyty), zmienność antygenowa powierzchniowego białka VlsE, inaktywacja dopełniacza,

- » zdolność do życia wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo, przenikanie do wszystkich tkanek organizmu, zdolność pokonywania bariery krew-mózg (tylko nieliczne antybiotyki pokonują barierę krew-mózg i bardzo nieliczne działają wewnątrzkomórkowo),
- » wytwarzanie cytokin prozapalnych i wywoływanie zapaleń (w efekcie np. proliferacja błony maziowej, odkładanie się tkanki łącznej i w konsekwencji uszkodzenie stawu),
- » wydzielanie biotoksyn i neurotoksyn, które, działając w OUN, przyczyniają się do powstania ciężkich symptomów neuroboreliozy,
- » wymagają niewielkiej ilości tlenu, nie potrzebują żelaza, są zależne od poziomu witaminy B12 (ważnej m.in. dla podziału komórek),
- » dzielą się co 12–24 godziny (inne bakterie, zwykle dzielące się co ok. 20 minut, mogą zostać zniszczone przez antybiotyki w ciągu kilku dni do dwóch tygodni, podczas gdy antybiotykoterapia dla wyeliminowania *borrelii* trwa nawet półtorej roku).

Leczenie metodami medycyny głównego nurtu oparte jest głównie na antybiotykach i długookresowej terapii z ich zastosowaniem. W początkowej fazie leczenia mogą one przynieść pewną poprawę. Niestety, w późnym stadium boreliozy nie eliminują jej całkowicie, a na skutek częstego ich zażywania dochodzi do poważnego zaburzenia odporności całego organizmu, rozregulowania układu trawiennego (zaparcia lub biegunki), nietolerancji pokarmowych, niespecyficznych kolek oraz tzw. zespołu nieszczelnego jelita i wzrostu patogennych bakterii i grzybów. Po odstawieniu antybiotyków następuje namnażanie bakterii w całym organizmie oraz powrót symptomów boreliozy.

Antybiotyki nie działają w dalszym stadium boreliozy także dlatego, że krętki *borrelii* usadawiają się często w słabo ukrwionych częściach ciała takich jak chrząstki, włókna, więzadła i w przestrzeni międzykomórkowej.

Jak rozwiązać problem?

Zespół dr. Friedricha Douwesa z Niemiec od dawna leczy przewlekłą boreliozę metodą hipertermii ogólnoustrojowej (hipertermii całego ciała). Lekarze ci mają doświadczenia w terapii ponad 800 pacjentów z chroniczną postacią tej choroby. Wyniki leczenia boreliozy, publikowane m.in. podczas Międzynarodowego Sympozjum Hipertermii w Berlinie jesienią 2015 roku, są bardzo obiecujące.

Zaleca się dwukrotne leczenie ekstremalną hipertermią całego ciała (41,6°C przez dwie godziny) w połączeniu z antybiotykoterapią i specjalną terapią

towarzyszącą (odtrucie, oczyszczanie jelita grubego, modulacja hormonów, organoterapia). Dr Douwes i jego zespół nazywają tę terapię **antybiotykową termoterapią**.

Dlaczego tak leczą?

Dowiedziano, że krętki *Borrelia* nie są odporne na działanie wysokich temperatur i giną pod wpływem dwugodzinnej ekspozycji na temperaturę 41,6°C niezależnie od tego, w jakim obszarze ciała są usytuowane. Efektywność antybiotykoterapii wzrasta natomiast szesnastokrotnie przy wzroście temperatury z 36°C do 38°C, ponieważ zarażone komórki lepiej przyswajają antybiotyk w podwyższonej temperaturze.

Badania in vitro

Zespół dr. Douwesa hodował bakterie *Borrelia burgdorferi* w różnych temperaturach, same i w połączeniu z antybiotykami. Badania wykazały, że wzrost *Borrelia* został zakłócony w temperaturach powyżej 37°C i zahamowany przy 39°C i 40°C. Szczepy kontrolne jednakże rosły dobrze do temperatury 39°C, ale przestały się mnożyć przy temperaturze 40°C. Bakteriobójczy efekt został zaobserwowany przy 41°C dla szczepów *Borelli*, a przy 42°C dla wszystkich szczepów. Podatność wszystkich szczepów na penicylinę i ceftriakson została podniesiona szesnastokrotnie przy wzroście temperatury z 36°C do 38°C.

Powyższe dane doświadczalne in vitro wskazały, że **wzrost temperatury może być korzystny podczas antybakteryjnego leczenia boreliozy**. Jest to szczególnie ważne w tkankach, gdzie wysoka koncentracja antybiotyków jest trudna do osiągnięcia.

Leczenie

W leczeniu zastosowano hipertermię ogólnoustrojową w zakresie wysokich temperatur. Zabiegi były prowadzone na specjalnym urządzeniu do hipertermii całego ciała. Pacjenci, pozostający pod intensywnym dozorem medycznym, znajdowali się w sedacji. Podczas każdego zabiegu podnoszono temperaturę ciała do 41,6 °C. Przy chronicznej boreliozy stosowano dwie sesje. Maksymalna temperatura 41,6 °C utrzymywana była przez 120 minut. Antybiotyki (ceftriakson, metronizadol, doksycyklina) podawano w fazie wzrostu temperatury.

Mechanizm działania hipertermii w leczeniu nowotworów jest szeroko opisany w literaturze naukowej. Z leczeniem boreliozy przy wykorzystaniu

hipertermii jest jednak inaczej, choć działa tu podobny mechanizm, ponieważ *Borrelie* są termolabilne. Krętki boreliozy giną, przebywając długotrwale w temperaturze powyżej 41°C; jednocześnie wzrasta skuteczność antybiotykoterapii, a w czasie podnoszenia temperatury do 40,5°C następuje aktywacja systemu immunologicznego.

Dr Douwes zastosował antybiotykową termoterapię u 809 pacjentów z klinicznym obrazem przewlekłej boreliozy. Średnia wieku chorych w wieku od 18 do 67 lat wynosiła 37,4. W grupie tej znalazło się 383 mężczyzn i 426 kobiet z pozytywnymi testami: Elisa, Western Blot, LTT – 717/809 (=88,6%), CD 56/57 niski 60μl 795/809 (= 98,3%). Otrzymano następujące wyniki:

- 518 z 809 pacjentów (64,3%) osiągnęło bardzo dobre wyniki,
- 210 z 809 pacjentów (26%) osiągnęło zadowalające wyniki,
- 81 z 809 pacjentów (9,6%) – bez efektu.

Klinicznie oznacza to, że symptomy boreliozy zostały zredukowane lub zniknęły całkowicie. Wyniki testów serologicznych zmniejszyły się o 50% w porównaniu do wyników przed terapią, a ilość limfocytów CD 56/57 podwyższyła się. Najbardziej zmniejszyły się:

- dolegliwości bólowe: 181/189 (95,7%)
- objawy neurologiczne: 91/189 (79%)
- objawy reumatologiczne 111/149: (74%).

Podczas eradykacji bakterii *Borrelia* przez antybiotyki i hipertermię redukowana jest toksyczność oraz eliminowane są przewlekłe zapalenia i wiele symptomów boreliozy, co prowadzi do szybkiej klinicznej poprawy stanu chorego. Niekiedy uszkodzone organy wymagają specjalistycznej i indywidualnej terapii, a leczenie może trwać długo.

Bardzo ważny w osiągnięciu dobrych efektów leczenia stan emocjonalny pacjenta. Z moich wieloletnich obserwacji przewlekłej neuroboreliozy wynika, że zapadają na nią osoby nadwrażliwe, co prawdopodobnie wiąże się ze zbyt niskim poziomem GABA, głównego neuroprzekaźnika hamującego OUN. Obniżenie jego poziomu stanowi o wysokim poziomie odczuwaniu lęku, ale i gniewu, smutku, nadmiernej ekscytacji. Stabilizacja nastroju odgrywa więc kluczową rolę w procesie zdrowienia i eliminacji nawrotów przewlekłej boreliozy.

Jeżeli odczuwamy którąkolwiek z opisanych dolegliwości, niezbędne dla właściwej diagnozy jest wykluczenie lub potwierdzenie boreliozy. W przypadku rozpoznania tej groźnej choroby, zwłaszcza jej przewlekłej postaci, najbardziej celowe będzie jak najszybsze podjęcie zintegrowanego leczenia opartego na antybiotykoterapii w połączeniu z medyczną hipertermią. ■

Suplementy diety w chorobie nowotworowej



dr n. med. Andreas Hans Wasylewski

Leczenie chemio- i radioterapią niesie za sobą wiele skutków ubocznych. Niektóre z nich pojawiają się u pacjentów poddawanych leczeniu już w czasie jego trwania, inne - po kilku dniach, tygodniach, miesiącach czy nawet latach, kiedy już nikt nie wiąże ich powstania z przebyłą terapią. Ogromnym problemem w przeciwdziałaniu dolegliwościom związanym z leczeniem onkologicznym jest brak wiedzy – chorzy nie otrzymują rzetelnej informacji na temat skutków ubocznych, które mogą (choć nie muszą) wystąpić w trakcie i po zakończeniu terapii. Ponadto organizm pacjenta reaguje na chorobę nowotworową i związane z nią leczenie we właściwy tylko jemu sposób, stąd każdy chory winien być traktowany indywidualnie - wedle jego potrzeb oraz stanu zdrowia. Do najbardziej nieprzyjemnych skutków ubocznych leczenia onkologicznego należą:

- nudności i wymioty,
- zaparcia lub biegunki,
- utrata apetytu,
- krwawienia i siniaki,
- ból w jamie ustnej,
- powstawanie owrzodzeń,
- ogólne zmęczenie,
- zmiany skórne,
- wypadanie włosów,
- onycholiza (utrata paznokci).

Około 65% chorych na raka umiera z powodu komplikacji związanych z działaniem ubocznym przeprowadzonej terapii, a nie w wyniku niekorzystnego przebiegu choroby nowotworowej.

Chemioterapia w kombinacji z radioterapią powoduje m.in. **uszkodzenia serca, mózgu, nerek, wątroby, płuc, układu nerwowego, przewodu pokarmowego, szpiku kostnego i systemu odpornościowego**. Dla zredukowania tych niebezpiecznych powikłań należy odpowiednio wcześniej rozpocząć stosowanie środków zapobiegających uszkodzeniom poszczególnych narządów. W zależności od przyjętego profilu chemioterapii, zastosowanych cytostatyków i toksycznego działania leków na poszczególne organy lub systemy naszego ciała, możemy zredukować lub całkowicie wyeliminować toksyczne uboczne działanie chemioterapii poprzez **regularne stosowanie indywidualnie dopasowanych suplementów**.

W Niemczech już ponad 70% pacjentów onkologicznych stosuje różnego rodzaju suplementy diety nie tylko po to, by zmniejszyć działania uboczne chemio- i radioterapii, ale także po to, by polepszyć ogólny stan zdrowia. W czasie konwencjonalnej terapii dochodzi często do zaburzeń wchłaniania pokarmów z przewodu pokarmowego, zaburzenia funkcji wątroby i nerek, włóknienia płuc, zaburzeń pamięci i koncentracji, osłabienia i zaburzeń słuchu, niewydolności serca, upośledzenia funkcji szpiku kostnego i systemu odpornościowego, obrzęków nóg, zaburzeń ukrwienia poszczególnych organów, niepłodności, zmian skórnych, niezwykle utrudniających życie neuropatii i uczucia chronicznego zmęczenia.

W pierwszej kolejności, jeszcze przed zastosowaniem indywidualnie dobranych suplementów, każdemu pacjentowi onkologicznemu zaleca się zmianę stylu życia:

- » całkowitą rezygnację z używek takich jak wyroby tytoniowe, alkohol, napoje energetyzujące i in.,
- » umiarkowaną, ale regularną aktywność fizyczną,



- 】 zmianę sposobu odżywiania, jakości i składu spożywanych produktów (wyeliminowanie cukru i czerwonego mięsa),
- 】 dbałość o nawadnianie organizmu i picie minimum dwóch litrów czystej niegazowanej wody dziennie,
- 】 systematyczne oczyszczanie i wzmacnianie organizmu.

Spełnienie powyższych warunków jest podstawowym warunkiem udanej suplementacji w chorobie nowotworowej. Udostępnienie lekarzom onkologom i specjalistom medycyny naturalnej swojej dokumentacji medycznej, wypisów ze szpitali, aktualnych wyników badań krwi pozwoli im na opracowanie indywidualnych planów dawkowania suplementów.

Życie to proces dynamiczny i wymaga stałej troski. Życie w chorobie potrzebuje szczególnej uwagi, należy zatem pamiętać, że również indywidualna, regularna i planowa suplementacja wymaga monitorowania i systematycznej kontroli przez lekarza prowadzącego. ■

MNISZEK LEKARSKI – SPRZYMIERZENIE W WALCE Z RAKIEM?



Stosowany od stuleci w medycynie ludowej mniszek lekarski (*Taraxacum officinale*) posiada wiele cennych właściwości leczniczych. Jego ziele, kwiat i korzeń zawierają m.in.: flawonoidy, kumaryny, laktony seskwiterpenowe, trójterpeny, fitosterole, karotenoidy, kwasy i glikozydy fenolowe, sole mineralne (korzeń mniszka zawiera m.in. żelazo, wapń, kwas foliowy i magnez), cholinę. Odwaru, naparu, lub soku z mniszka powszechnie używano jako środka żółciotwórczego, oczyszczającego wątrobę, rozkurczającego, moczopędnego, pobudzającego przemianę materii, odtruwającego, po-

prawiającego trawienie, regulującego miesiączkowanie. Ta pospolita roślina wspomaga leczenie chorób alergicznych, obniża poziom cholesterolu i cukru we krwi, działa przeciwmiażdżycowo. Ponieważ posiada właściwości prebiotyczne bywa użyteczny w anemii, białaczce oraz przy obniżonej odporności. Młode listki mniszka są składnikiem sałatek, zup i zielonych koktajli, dostarczając organizmowi potężną dawkę beta-karotenu oraz witaminę D, wapń i żelazo.

W badaniu opublikowanym w 2010 r. włoscy naukowcy z Università degli Studi „G. d’Annunzio” Chieti-Pescara

porównywali właściwości przeciwnowotworowe (antyproliferacyjne) i przeciwutleniające kurkumy oraz mniszka lekarskiego, karczocha i rozmarynu. Jak się okazało, aktywność antyoksydacyjną zbliżoną do kurkumy posiada właśnie mniszek lekarski.

W 2008 r. w *International Journal of Oncology* opublikowano wyniki badań klinicznych, które wykazały pozytywny wpływ spożywania herbaty z liści mniszka w nowotworze piersi: liczba komórek rakowych ulegała zmniejszeniu. Podobne rezultaty osiągnięto w terapii raka prostaty. To samo czasopismo opublikowało w 2011 r. informację, że suplementy diety zawierające mniszek lekarski mogą hamować wzrost komórek raka prostaty.

Z kolei badacze z Wydziału Chemii i Biochemii Uniwersytetu Windsor w Ontario wstępnie wykazali, że ekstrakt z korzenia mniszka lekarskiego może indukować apoptozę komórek czerniaka u ludzi w ciągu 48 godzin po podaniu, nie oddziałując na zdrowe tkanki.

Niektórzy badacze ostrożniej podchodzą do przeciwnowotworowego działania mniszka. Polski fitoterapeuta dr Henryk Różański, wskazując na doniesienia naukowców z lat 2000–2008 (m.in. Kima i wsp., 2000 r.), zaleca rozważę w stosowaniu mniszka w nowotworach i infekcjach wirusowych, zaznaczając, że mniszek wymiata wolne rodniki, naturalnych obrońców organizmu przed rakiem. Powołując się na badania szwajcarskich na-

ukowców podkreśla, że wyciągi z mniszka mają działanie hamujące TNF-alfa, czyli czynnik martwicy nowotworów, i produkcję interferonu, endogennego sprzymierzeńca w walce z nowotworami.

Za dobroczynne dla chorych na raka właściwości mniszka lekarskiego odpowiedzialne mogą być jednak przede wszystkim zawarte w nim związki triterpenowe o potwierdzonym działaniu przeciwrakowym, stąd być może mimo wszystko warto uwzględnić tę popularną roślinę jako potencjalny element strategii przeciwnowotworowej?

Źródło: <http://bit.ly/2cHpahe>, <http://bit.ly/2djBUgl>, <http://bit.ly/2dtBp1D>



Z rakiem można żyć i można go pokochać

Ewa Szoja



Kim jest, gdzie żyje Ewa Szoja?

Mieszkam z mężem i synami w ukochanym Ulanowie, miasteczku położonym w wioślicach Tanwi i Sanu. Dużo siły czerpię z zakorzenienia w tym miejscu. W moim życiu ciągle coś się dzieje i dzieje się szybko (śmiej). Właśnie kręcą w Ulanowie film – w sobotę idę do kościoła, dajemy z chórem koncert. Śpiewam też w kapeli flisackiej. Uwielbiam śpiewać. Na 40-lecie istnienia naszego Chóru Ulanowskiego zostałam odznaczona jako chórzystka z najdłuższym stażem. Akurat włosy zaczęły mi odrastać po chemii, miałam pięknego języka (uśmiej).

Ostatnio wydarzyło się coś, co zmusza Panią do częstego opuszczania tego „raju na ziemi”.

Choruję na raka jajnika. Wykryto go u mnie półtora roku temu. Rozwinął się bardzo szybko: rok wcześniej szczegółowo się przebadalam, wszystko było w porządku. Jego powstanie wiąże z dwoma trudnymi dla mnie wydarzeniami sprzed dwóch lat: w odstępie dziesięciu dni zmarła moja Teściowa i odszedł mój Tato. Krótco potem odczułam pierwsze bóle brzucha.

Jak przyjęliście informację o raku?

Bardziej ode mnie rakiem przejął się mój mąż. Ja z kolei od początku akceptowałam to, co się dzieje. „Przynajmniej wiem, co mi jest” – mówiłam. Dlaczego mam myśleć o śmierci? Jestem młoda, mam 59 lat. Moja 91-letnia babcia też tak powiadała: „niech starzy umierają, ja jestem młoda!” (śmiej).

Pani uśmiech jest zaraźliwy. Zaraża radością życia.

Kiedy na samym początku leczenia leżałam w szpitalu w Rzeszowie, pacjentki, często cierpiące, obolałe, wychodziły ze swoich sal, podchodziły do mnie i mówiły: „Ja muszę na chwilę koło pani usiąść. Jakies ciepło z pani bije. Taka radość i siła”. Czasem rozmawiałyśmy. W szpitalu wiele kobiet załamuje się, płacze. Pocieszałam je, doradzałam, żeby się nie załamywały, bo nie będą miały siły do walki z chorobą – i zarażałam je uśmiechem (*śmiech*).

Jestem z natury osobą pogodną, dużo się śmieję. Ludzie mówią: „Tyle się śmiesz, a przecież jesteś chora”. Kiedy mój mąż się zamartwia, mówię mu: „Kochanie, **rak to nie wyrok**, czym się martwić? **Taki mały raczek, a ja taka duża, czego się bać?**”

Z rakiem naprawdę zupełnie normalnie można żyć. W zasadzie cieszę się z takiego obrotu sprawy, nie czuję się pokrzywdzona przez los. Mogę mówić, że mam szczęście: jestem zdiagnozowana, a wiele osób – nie. Choroba je zaskakuje, często nie mają już czasu na skuteczne leczenie.

Czy choroba zmieniła życie waszej rodziny?

Rak nie wyrzucił naszego życia do góry nogami. Nie przerwałam normalnej aktywności. Nadal pracuję z mężem w naszym gabinecie stomatologicznym. W zasadzie zajmuję się w domu wszystkim, mąż i synowie są ludźmi pracy... Operację miałam 12 czerwca, na początku lipca pojechałam na spływ Dunajcem, potem zabrałam wnuki do Białki Tatrzańskiej, a później wybraliśmy się z mężem do Chorwacji. Czerpię z życia garściami!

Świadomość raka zmieniła coś w Pani?

Nie. Mam to samo poczucie spełnienia. Owszem, pojawiały się myśli: „tyle się napracowałam, a teraz muszę umrzeć”. Ale to były tylko momenty. Pamiętam jeden taki: przechodziłam zwykłe zapalenie stawu skroniowego, wystraszyłam się strasznie, powiedziałam wtedy do męża: „Mój Boże, to przerzut”!. Nie, nie jestem wolna od chwilowych trudności, ale one przychodzą rzadko. Rzadko płaczę, rzadko się rozczulam, a kiedy przychodzi taki moment, nie wstydzę się tego. Nie wstydzę się też zupełnie mojej choroby. Kiedy ktoś pyta: „Co się stało z pani włosami?”, odpowiadam: „Walczę z chorobą nowotworową”... Będę żyła, bo tak chcę i muszę żyć. Świat by się zawalił, gdyby mnie nie było! (*śmiech*). **Uważam, że każdy człowiek ma w sobie siłę, ale trzeba ją odkryć i chcieć walczyć.** W naszej rodzinie zawsze było wesoło i nadal panuje w nim atmosfera radości. Czasem robi mi się niedobrze – po prostu sobie siadam. Chce mi się spać – śpię. Przyjmujemy to wszystko jako coś naturalnego.

Czy odczuwa Pani niepożądane działania chemioterapii?

Po chemii bolą mnie stopy, ale na imprezę zawsze zakładałam szpilki! (*śmiech*). A tak na serio, podczas „czerwonej chemii” miałam kryzys, nie najlepiej się czułam. Poprawiało mi się po hipertermii miejscowej, łagodziła skutki uboczne, nie byłam taka zmęczona, czułam się silniejsza, jakby lżejsza, a przecież podróże – takie jak te wyjazdy do Krakowa – zawsze mnie męczyły, bo ja nie lubię jeździć.

Po operacji sześć razy jeździłam na chemioterapię, wyniki były bardzo dobre, ale po dwóch miesiącach nastąpiła wznowa nowotworu. Po wznowie praktycznie cały czas jestem na chemii. Mam przy tym dobre wyniki, rewelacyjne! W Rzeszowie, podczas kwalifikacji do eksperymentalnej terapii, lekarz spytał mnie o wiek. „58 lat”, odpowiadam. Onkolog, zdziwiony: „A myślałam, że dziesięć mniej!” Za chwilę dzwoni do lekarza koordynującego terapię: „Mam tu pacjentkę, 58 lat, ale w świetnym stanie, wygląda dziesięć lat młodziej!” (*śmiech*). Jak widać, całkiem nieźle się trzymam.

Co chciałaby Pani powiedzieć ludziom chorym – jak Pani – na raka?

Idźcie przez życie tak jak ja. **Nie bójcie się tej choroby!** ■

Rozmawiała Alicja Kałużny

OGŁOSZENIA



Polskie Towarzystwo Hipertermii przyjmuje zapisy na

Intensywne szkolenia dla Pacjentów onkologicznych i ich Rodzin.

Terminy na 2017 r.: **wiosna 24–28 kwietnia 2017,**

jesień 25–29 września 2017.

Szkolenie obejmuje zajęcia w grupach ok. 10-osobowych. W programie m.in.:

- ☞ seminaria i ćwiczenia prowadzone przez doświadczonych lekarzy, psychodietetyków, specjalistów medycyny naturalnej preferujących podejście holistyczne w leczeniu,
- ☞ codzienna fototerapia, basen z wodą Grandera,
- ☞ ścieżka medytacyjna, terapia dźwiękiem,
- ☞ spacer po parku, zwiedzanie okolicznych atrakcji.

W podejściu do Pacjenta nawiązujemy do postawy św. Jana Bożego, który przyjął w służbie chorym zasadę leczenia człowieka całego, ponieważ ciało i dusza od początku stworzenia stanowią nierozdzielalną całość.

Kursy odbędą się w luksusowym ośrodku w Polsce centralnej. W ramach opłaty hotelowej (już od 350 zł/dobę) Uczestnicy mogą dodatkowo korzystać z krytego basenu z urządzeniami do masażu, rwącą rzeką, gejzerami, jacuzzi; kąpieli w okruchach soli himalajskiej lub soli ze sproszkowaną perłą w zaciszu własnego pokoju; sali ćwiczeń.

Warunkiem uczestnictwa w cyklu szkoleń jest wniesienie opłaty na cele statutowe PTH. **Prosimy o kierowanie zgłoszeń i pytań na adres: info@pth.online.**

www.carcinovit.net



Carcinovit

Sklep internetowy

 oferuje suplementy diety
przeznaczone dla osób
chorych na raka

 stworzony przez lekarzy,
specjalistów medycyny
integracyjnej, posiadających
wieloletnie doświadczenie
w pracy z pacjentami
onkologicznymi

www.carcinovit.net

**INDYWIDUALNY DOBÓR
SUPLEMENTÓW**

OPIEKA POSPRZEDAŻOWA

DARMOWE PORADY SPECJALISTÓW

**WIEDZA W POSTACI
EKSPERCKICH ARTYKUŁÓW**

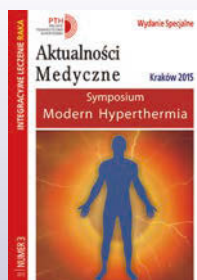
**WSKAZÓWKI PROZDROWOTNE -
COTYGODNIOWY NEWSLETTER**

**OFERUJEMY SUPLEMENTY DIETY NAJWYŻSZEJ JAKOŚCI
W PRZYSTĘPNYCH CENACH, STOSOWANE PRZEZ TYSIĄCE
PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH W POLSCE I ZA GRANICĄ**

www.carcinovit.net



Kwartalnik „Aktualności Medyczne” oraz newsletter PTH dostępne są w wersji online na www.pth.online. Jesteście Państwo zainteresowani otrzymywaniem naszego bezpłatnego czasopisma? Zapraszamy do zamawiania go telefonicznie, mailowo lub za pośrednictwem poczty.



Zachęcamy także do zapoznania się z partnerskim czasopismem „Aktuelle Gesundheits-Nachrichten”, wydawanym przez Europäische Akademie für Naturheilverfahren und Umweltmedizin w Berlinie.



Kwartalnik „Aktualności Medyczne” 6 (nr 3/2016). NAKŁAD: 10 tys. egzemplarzy
WYDAWCA: Polskie Towarzystwo Hipertermii w Krakowie, ul. Garncarska 8/2, 31-115 Kraków, e-mail: info@pth.online

ZESPÓŁ REDAKCYJNY: dr n. med. Andreas Hans Wasylewski, dr n. med. Christophe Sivanzire, Joanna Reczyńska, Alicja Kałużny

REDAKCJA I SKŁAD: Alicja Kałużny

Wizerunki autorów artykułów zostały opublikowane za ich zgodą.

DRUK: STUDIO DRUKARNIA Zuzanna Kulig-Trzaska

REDAKCJA NIE PONOSI ODPOWIEDZIALNOŚCI ZA TREŚĆ PUBLIKOWANYCH TEKSTÓW. POGLĄDY W NICH ZAWARTE SĄ POGLĄDAMI ICH AUTORÓW.

ISSN 2450-9590

