

Onkologia wspierana nowymi technologiami

Andrzej Kułakowski

W niniejszej pracy przedstawiono nowoczesne technologie obrazowania nowotworów, rozwój badań molekularnych oraz możliwości diagnostyczne i terapeutyczne nanotechnologii, robotyki, mikrorobotyki i informatyki w onkologii XXI wieku.

Technology Assisted Oncology – TAO

The modern technology in imaging of neoplasms, development of molecular investigation, diagnostic and therapeutic possibilities of nanotechnology, robotic, microrobotic and informatics technology in oncology of XXI century is presented.

Słowa kluczowe: onkologia, technologia, dwudziesty pierwszy wiek

Key words: oncology, technology, XXI century

W ostatnich latach XX w. ukazało się wiele opracowań prognozujących rozwój onkologii i możliwości opanowania chorób nowotworowych w nadchodzącym wieku.

Większość autorów przewidywała, że kluczowe znaczenie odgrywać będzie szybki rozwój nowych technologii, które wpłyną na poznanie biologii komórki nowotworowej, rozwój diagnostyki molekularnej i obrazowej, sposobów skutecznego, małoinwazyjnego leczenia, precyzyjnie ukierunkowanego na zmiany nowotworowe, wynalezienie tzw. inteligentnych leków – „magicznych pocisków”, wynajdujących i niszczących komórki nowotworowe.

Największym osiągnięciem medycyny na początku XXI w. było opublikowanie pełnej mapy ludzkiego genomu w 2003 r. Poznano sekwencję ponad 3 miliardów jednostek DNA (99% całkowitej ich liczby). Rozwój genomiki, badanie białek – proteomiki, metabolomiki dają nadzieję na wprowadzenie terapii genowej w niedalekiej przyszłości.

Dzięki opracowaniu reakcji łańcuchowej polimerazy, PCR (1983 r.) w ciągu kilku minut można uzyskać miliony kopii genu, a badanie mikromacierzy komórkowej dało początek nowej klasyfikacji chorób nowotworowych i możliwości indywidualizacji leczenia na poziomie molekularnym. Zidentyfikowanie i możliwość pobierania embrionalnych lub dojrzałych form komórek macierzystych (szpik, skóra, wątroba) zapoczątkowały medycynę regeneracyjną, która rozwinie się w najbliższych latach.

Na przełomie wieków do diagnostyki wprowadzono pozytonową tomografię emisyjną (PET) – badanie czynnościowe na poziomie komórkowym, pozwalające na wykrywanie zmian nowotworowych o wielkości 1 milimetra.

Tomografia komputerowa (CT) jest obecnie podstawowym badaniem, służącym do wykrywania oraz oceny stopnia zaawansowania nowotworu. Szybkie wielorzędowe tomografy zwiększyły możliwości diagnostyczne tej metody.

Pojawiła się nowa metoda diagnostyczna – endoskopia wirtualna – prawdopodobnie nie zastąpi ona prawdziwej endoskopii, ale może znaleźć miejsce w badaniach przesiewowych.

Metoda jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) stosowana jest w obrazowaniu strukturalnym narządów, tkanek, a także obrazowaniu molekularnym.

Następuje stały rozwój środków kontrastowych paramagnetyków (gadolina, lantanowce, jony metali) oraz superparamagnetyków (ferromagnetyków), uzyskiwanych technikami nanoinżynierii.

Rozwój techniki MRI – spektroskopia (MRS), badanie funkcjonalne (f-MRI), traktografia czy badanie perfuzji (MRI – perfusion) pozwoliły na precyzyjne badanie nowotworów układu nerwowego i guzów mózgu. Dalszy rozwój MRI umożliwił dokładną ocenę budowy tkanek, unaczynienia oraz innych parametrów guza; technika ta znajduje szerokie zastosowanie w diagnostyce.

Rozwój metod radioizotopowych zależy od wprowadzenia nowych, swoistych dla szczególnych funkcji komórek nowotworowych, radiofarmaceutyków i nowych urządzeń łączących różne metody diagnostyczne (PET-CT, SPECT-CT, MET-MRI i inne).

Rozpowszechnienie badania pozytonowej tomografii emisyjnej PET w onkologii umożliwi w przyszłości jego stosowanie przy rozpoznawaniu, ocenie stanu zaawansowania choroby nowotworowej (*staging*), monitorowaniu leczenia oraz wykrywaniu wznów i przerzutów. Konieczna jest produkcja nowych radioznaczników, swoistych dla różnych nowotworów i rozwój sieci produkujących je zakładów.

Szerokie zastosowanie w wykrywaniu i różnicowaniu zmian ogniskowych w onkologii uzyskała ultrasonografia (USG). Jako metoda całkowicie nieinwazyjna, powtarzalna, służyć będzie w przyszłości lekarzom tak powszechnie jak stetoskop. Zastosowanie różnych sposobów obrazowania, wprowadzenie środków kontrastowych, wykorzystanie technik dopplerowskich, wreszcie sonografia kolorowa spowodowało rozwój i upowszechnienie ultrasonografii w onkologii. Rozwinęła się endosonografia i echoendoskopia (EUS) oraz ultrasonografia laparoskopowa i śródoperacyjna. Budowa głowic o wysokiej częstotliwości pozwala na wizualizację struktur ścian narządów przewodu pokarmowego, czy oskrzeli. Przykładem jest EBUS – sonda endobronchialna – stosowana w diagnostyce, a nawet w fotodynamicznej terapii wczesnego raka oskrzela.

Już z tego krótkiego przeglądu widać postęp metody obrazowania w diagnostyce nowotworów, który zawdzięczamy postępowi technicznemu. Można sądzić, że rozwój nanotechnologii, który właśnie obserwujemy, zrewolucjonizuje wszystkie aspekty onkologii, od badań podstawowych do obrazowania molekularnego, od diagnostyki laboratoryjnej do wczesnego rozpoznawania i skryningu, od celowanej i personalizowanej terapii do leczenia objawowego.

Właściwości różnych nanomateriałów (nanocząstek) oferują nowe możliwości manipulacji w skali miliardowej części metra (10^{-9}), a więc procesów we wnętrzu komórki. Nanoinżynieria pozwala na budowę cząsteczek zawierających przeciwciała, czynniki kontrastowe (np. jony żelaza) fluorescencyjne do obrazowania i terapii fotodynamicznej nowotworów, które mogą być jednocześnie nośnikami leków do wnętrza komórek nowotworowych. W nanotechnologii używane do badań są spektroskopy, mikroskopy elektronowe i atomowe.

Mikroskop atomowy (AFM – *atomic force microscopy*) służy do badania struktur biomolekularnych (receptorów, ligandów, przeciwciał, antygenów i wirusów). Badać można cząsteczki DNA i wykrywać polimorfizm DNA (SNP – *single nucleotide polymorphism*).

Wykrywanie SNP umiejscowionych w regionach kodonów genów pozwala ocenić ryzyko zachorowania na różne choroby oraz wczesne wykrywanie nowotworów.

Dzięki nanotechnologii powstały nowe możliwości badania genomu. Metody określania mikromacierzy, wykrywania punktowych mutacji, polimorfizmów genetycznych i inne bardzo proste i tanie metody badania genomu będą wprowadzone do praktyki.

Neinwazyjne obrazowanie zmian molekularnych, specyficznych dla nowotworu, czyli tzw. biopsja optyczna, będzie możliwa dzięki nowej generacji mar-

kerów fluorescencyjnych, nowym diodom emitującym światło laserowe i nowym endoskopom. Już zbudowano nanocząsteczki półprzewodników, związanych z biorozpoznawalnymi cząsteczkami, takimi jak: peptydy, przeciwciała, kwasy nukleinowe i małe ligandy molekularne, które są stosowane jako znaczniki fluorescencyjne. Nanocząsteczki przechodzą przez ściany naczyń, pokonują barierę krew-płyn mózgowo rdzeniowy, mogą wiązać się z powierzchniowymi białkami lub kumulować się we wnętrzu guza, przenosząc leki przeciwnowotworowe (próby leczenia *glioblastoma*, *melanoma*, raka prostaty, płuca, sutka, skóry). Dzięki nanotechnologii rozwinęła się również *terapia fotodynamiczna* i tzw. ablacja fototermiczna.

Nanocząsteczki, absorbujące światło podczerwone, selektywnie niszczą komórki nowotworowe. Jest to nowy kierunek w fotodynamicznej terapii nowotworów głowy i szyi oraz skóry. Zbliżamy się do idealnej terapii „wykryj i zniszcz” – a może nawet „wykryj i napraw”.

Rzeczywistość, robotyki i miniaturyzacja urządzeń spowodowały wynalezienie *mikrorobotów i nanorobotów*, stosowanych do pobierania biopsji, czy w *chirurgii endoskopowej z dostępem przez naturalne otwory ciała* (NOTES). Mikroroboty, stosowane w operacjach endoskopowych NOTES, będą mogły być obsługiwane zdalnie.

Przyszłość nowych technologii w chirurgii była główną tematyką „Oncosurgery 2010” ostatniego Forum Światowej Federacji Towarzystw Chirurgii Onkologicznej (WFSOS) w Moskwie na przełomie maja i czerwca 2010 r.

Jedną z sesji, poświęconą fizycznym metodom leczenia w onkologii, dotyczyła coraz szerszego zastosowania terapii fotodynamicznej (PDT). Jako metoda mało inwazyjna stosowana jest w wykrywaniu i leczeniu nowotworów. Używając różnych fotouczulaczy i źródeł światła, stosuje się ją w nieczerniakowatych zmianach skóry oraz nowotworach głowy i szyi. Jest już metodą z wyboru w leczeniu nowotworów gardła i wczesnych raków oskrzela. Prowadzone są badania z użyciem nanocząsteczek absorbujących światło podczerwone i selektywnie niszczących tkanki nowotworowe. Możliwość coraz szerszego dostępu światłowodów do narządów wewnętrznych (np. w technice NOTES) pozwala przypuszczać, że metoda terapii fotodynamicznej szerzej będzie wykorzystywana w onkologii, jako zapewniająca dobrą jakość życia po mało inwazyjnej terapii.

W leczeniu nowotworów głowy i szyi przedstawiono zachęcające wyniki hipertermii śródtkankowej jako metody samodzielnej lub w skojarzeniu z napromienieniem czy operacją. Mało inwazyjność i prostota oraz dobre wyniki kliniczne są zaletami tej metody.

W neurochirurgii znalazł zastosowanie generator promieniowania wysokiej częstotliwości „Surgi-Max” w leczeniu glejaków i guzów śródrdzeniowych. Podobne zastosowanie ma aparatura do endoskopowej elektrotermalnej terapii jądra galaretowatego i chorób dysków międzykręgowych. Szeroko omawiano wysoce intensywną zogniskowaną ultrasonografię

(*High Intensity Focused Ultrasonography* – HIFU) guzów litych. Ha Hwang z Seattle podkreślił unikalną naturę HIFU w nieinwazyjnej terapii dla niszczenia guzów i tworzenia w guzie jam z pęcherzyków wypełnionych gazem, bez denaturacji zawartości komórek. Roztwór komórek nowotworu tworzy związek antygenowy, który wraz z komórkami dendrytycznymi wywołuje odpowiedź komórek T przeciwko guzowi. Obecnie prowadzone są próby do transrektalnego leczenia raka prostaty, endoskopowego leczenia zmian w przewodzie pokarmowym, włókniaków macicy, guzów wątroby, nerek, przerzutów do kości, raka gruczołu piersiowego i trzustki.

Jak wynika z tego przeglądu, nowe technologie idą w kierunku manipulacji możliwych na poziomie mole-

kularnym wewnątrz jądra i komórki nowotworu oraz rozwoju terapii małoinwazyjnych, zachowujących jak najlepszą jakość życia. Stały postęp nauki i niezwykle rozwój technologii skutkują coraz lepszą diagnostyką i lepszymi wynikami leczenia nowotworów. Idea leczenia i wartości, które ona niesie, mogą być jednak zagrożone przez komercjalizację i aspekty ekonomiczne współczesnego świata.

Postęp medycyny musi wiązać się z poszanowaniem ludzkich wartości – z szeroko pojętym humanizmem.

Prof. dr hab. med. Andrzej Kułakowski

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach