

## SCENARIUSZ WYCIEZKI BADAWCZEJ NR 43.

**Wycieczkę badawczą można zrealizować w:**

*„Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym UJ” w Krakowie – Prokocimiu*

Lub

*„Klinice Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego UJ”.*

**Temat wycieczki badawczej: „Leki nowej generacji. Terapia celowana”.**

**Ogólne cele kształcenia:**

1. Zapoznanie uczniów z wieloma zjawiskami i procesami przyrodniczymi, osiągnięciami nauki i techniki.
2. Dostrzeganie i rozumienie przez uczniów zjawisk i procesów w rzeczywistości przyrodniczej.
3. Umiejętne łączenie wiedzy teoretycznej z jej praktycznym zastosowaniem.
4. Rozwijanie zainteresowań przyrodniczych.
5. Wzbudzanie motywacji do samorozwoju, pogłębiania wiedzy.

**Operacyjne cele kształcenia. Uczeń potrafi:**

1. wyjaśnić, na czym polega chemioterapia
2. omówić dwie poznane metody chemioterapii
3. opisać krótko zasadę działania cytostatyku
4. wyjaśnić istotę terapii celowanej
5. omówić dwa wybrane kierunki działań, których celem jest skonstruowanie leku do terapii celowanej
6. podać, na czym polega brachyterapia i teleradioterapia
7. opisać krótko dwa kierunki rozwoju radioterapii.

**Treści kształcenia niezbędne do opanowania w trakcie wycieczki badawczej, z bilansem czasu:**

### **1. Chemioterapia nowotworów – wykład wprowadzający ( 20 min.).**

Chemioterapia jest metodą systemowego leczenia nowotworów złośliwych za pomocą różnego rodzaju leków, przede wszystkim leków cytostatycznych i hormonalnych. W chwili obecnej dużego znaczenia w chemioterapii ma zastosowanie leków nowej generacji - leków celowanych molekularnie i przeciwciał monoklonalnych.

Chemioterapię można prowadzić przy zastosowaniu różnych metod. Jedna z nich – metoda radykalna – polega na całkowitej eliminacji komórek nowotworowych z organizmu i jest stosowana głównie w leczeniu nowotworów hematologicznych, a także guzów litych np. raka jądra.

Inna metoda – metoda uzupełniająca - stosowana jest po radykalnym zabiegu operacyjnym. Jej celem jest zlikwidowanie pozostałych po zabiegu komórek nowotworowych w postaci mikroprzerzutów.



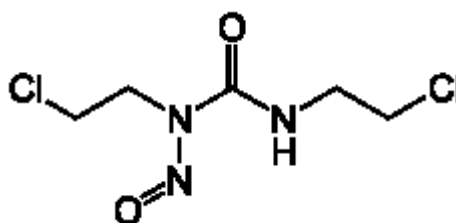
Rysunek 1. Sala do chemioterapii dożylniej.

<http://swidnica24.pl/wp-content/uploads/2012/04/chemioterapia-1.jpg>

Leki cytostatyczne to grupa substancji naturalnych i syntetycznych, działająca toksycznie na komórki nowotworowe charakteryzujące się szybkimi podziałami. Niestety cytostatyki nie są lekami działającymi wybiórczo na nowotwór. Zasada działania cytostatyków polega na zaburzaniu cyklu komórkowego i powodowaniu śmierci komórki lub zahamowaniu jej rozwoju i podziałów.

Przykładem leku cytostatycznego może być:

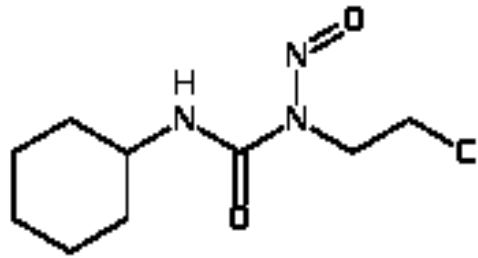
- Karmustyna – substancja ta łączy się z DNA komórki nowotworowej i nie pozwala na replikację jej DNA



Rysunek 2 . Karmustyna.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e6/Carmustine.svg/240px-Carmustine.svg.png>

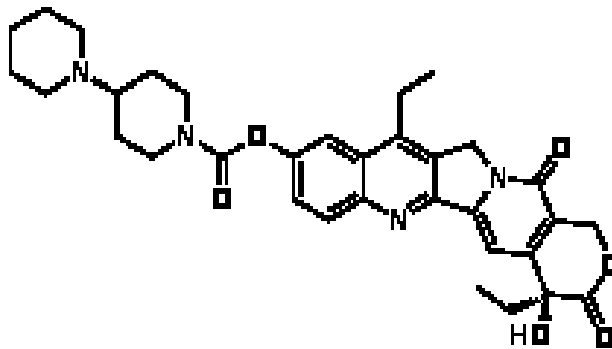
- Lomustyna – substancja ta przyczepia się do łańcucha DNA komórki nowotworowej, uniemożliwiając jej podział. Niestety niszczy szpik kostny, powoduje bezpłodność, nudności i wymioty



Rysunek 3. Lomustyna.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/05/Lomustine.svg/180px-Lomustine.svg.png>

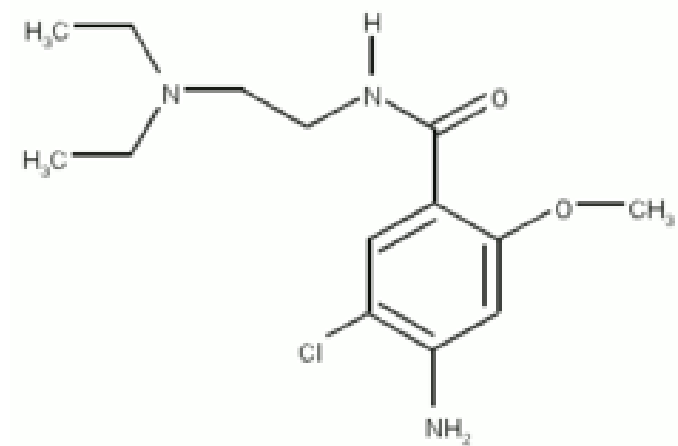
- Irynotekan – substancja półsyntetyczna zapobiegająca ponownemu połączeniu się nici DNA pojedynczego łańcucha komórki nowotworowej. Jest stosowany w terapii raka jelita grubego. Niestety skutki uboczne zażywania tego leku to biegunki i znaczne obniżenie ilości leukocytów.



Rysunek 4. Irynotekan.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/bc/Irinotecan.svg/220px-Irinotecan.svg.png>

Skuteczność leczenia zależy od stopnia w jakim populacja komórek nowotworowych zostanie zniszczona. Zwykle podczas jednej sesji chemioterapeutycznej stosuje się kilka leków z różnych grup cytostatyków. Powoduje to zwiększenie skuteczności leczenia. Leki dobiera się tak, aby miały różny mechanizm działania (zabijały komórkę różnymi sposobami) i jednocześnie inne działania niepożądane, dzięki czemu unika się nasilenia tych samych efektów toksycznych. Niestety wszystkie grupy leków cytotoksycznych wykazują działanie toksyczne również na zdrowe, szybko dzielące się komórki organizmu, np. szpik kostny, błony śluzowe, komórki włosów. Stąd też częste są działania niepożądane takie jak np. : anemia, nudności i wymioty, łysienie. Dlatego przy chemioterapii pacjentowi podawane są np. leki przeciwwymiotne, np. metoklopramid, pozwalające zmniejszyć nudności i wymioty, a tym samym umożliwić pacjentowi przyjmowanie pokarmu.

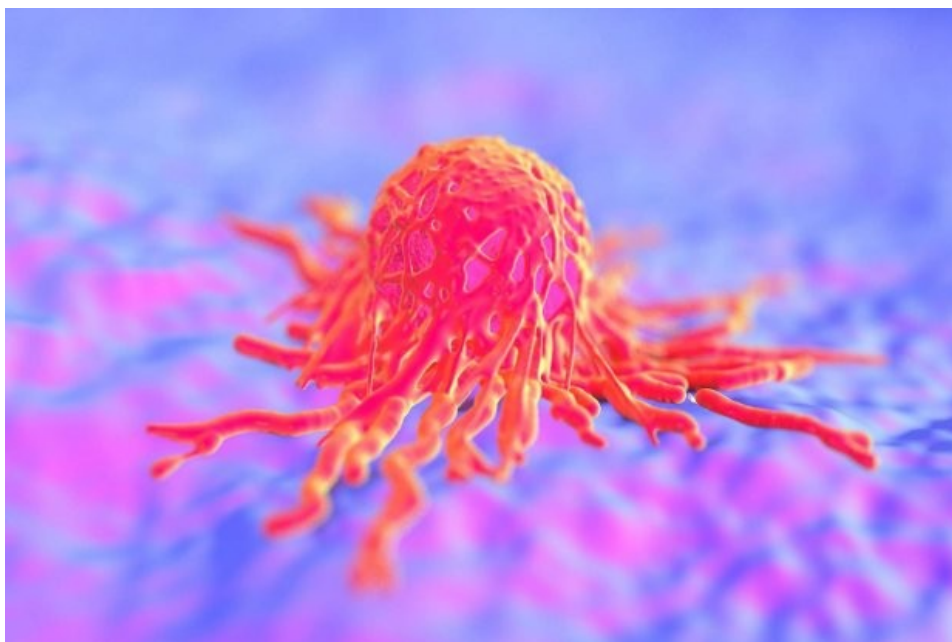


Rysunek 5. Metoklopramid

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ec/Metoclopramide.png>

## 2. Chemioterapia celowana - wykład wprowadzający wraz z pokazem sali do chemioterapii (25 min.).

*Chemioterapia celowana* opiera się na wiedzy na temat biochemicznego funkcjonowania komórek, jaką od kilkunastu lat udało się zgromadzić dzięki badaniom naukowym. Wiedza ta, choć jeszcze niepełna, pozwala już jednak na podjęcie różnych, coraz bardziej skutecznych działań, zmierzających do likwidacji np. komórek nowotworowych, z jednoczesnym ograniczeniem do minimum występowania skutków ubocznych. Istotą terapii celowanej jest więc poznanie funkcjonowania komórek i wyprodukowanie leków nowej generacji, które w sposób bardzo selektywny będą wywoływać pożądane zmiany, prowadzące do powstrzymywania rozwoju komórek nowotworowych lub do ich śmierci.



Rysunek 6. Komórka nowotworowa.

<http://bi.gazeta.pl/im/84/cf/d8/z14208900Q,Komorka-nowotworowa.jpg>

Podstawowe kierunki działań, zmierzających do skonstruowania leków nowej generacji .

- Jednym z kierunków działań jest poznanie mechanizmu namnażania się (podziału) komórek nowotworowych w celu wyprodukowania takich leków, które ten proces będą mogły uniemożliwić lub chociaż znacznie ograniczyć. Dziś już wiemy, że komórki nowotworowe szybciej i częściej się dzielą (mnożą), niż komórki zdrowe, co stanowi pierwszy krok do transformacji nowotworowej.
- Kolejnym kierunkiem działań jest poznanie funkcjonowania systemów naprawczych komórki. W obecnej chwili dużo się mówi o wyprodukowaniu substancji pełniących rolę inhibitorów – związków hamujących aktywność systemów naprawczych komórki. Podanie choremu takiej substancji wraz z lekiem przyczyniłoby się do uszkodzenia DNA komórki nowotworowej w takim stopniu, że systemy naprawcze nie byłyby w stanie go skutecznie naprawić i komórka zostałaby uśmiercona.
- Inne kierunki działań wynikają z badań genetycznych. Dziś wiemy, że wiele komórek nowotworowych ma uszkodzony ściśle określony gen – TP53. Informację tę warto więc wykorzystać w diagnostyce. Należy wyselekcjonować chorych, u których stwierdzono uszkodzenie tego genu, zastosować skuteczną terapię celowaną przez podanie leku - herceptyny. W innym przypadku terapia tym lekiem nie będzie skuteczna, szkoda niszczyć zdrowie innym ludziom.
- Kolejny pomysł w terapii celowanej powstał w momencie, gdy okazało się, że na powierzchni niektórych komórek nowotworowych znajduje się ściśle określony receptor (charakterystyczne wypustki, dzięki którym komórki komunikują się z otoczeniem) – HER2. Jeśli w wyniku przeprowadzenia diagnostyki wykryjemy obecność tego receptora, można zastosować odpowiednią terapię celowaną. Lek nowej generacji mógłby ten receptor zidentyfikować, rozpoznać i zadziałać tylko na te komórki. Pozwoliłoby to na bardzo selektywne i skuteczne działanie leku. Lek jak pocisk uderzałby w nieprawidłowo funkcjonujące komórki (komórki nowotworowe), oszczędzając przy tym zdrowe tkanki.
- Kolejny kierunek działań wynika z faktu, że jak się okazuje komórka nowotworowa nie jest stabilna, ciągle zachodzą zmiany w jej DNA. Prowadzi to do zwiększenia odporności na konkretny lek, który hamował ściśle określony szlak metaboliczny, przyczyniając się np. do znacznego zmniejszenia tempa rozwoju nowotworu. Mechanizmy obronne komórki nowotworowej po pewnym czasie spowodują, że komórka znajdzie inny szlak metaboliczny – inną drogę prowadzącą do szybkiego podziału (wzrostu). Dlatego trwają prace nad lekami celowanymi drugiej generacji, które nie blokują jednego szlaku metabolicznego komórki (tak jak np. herceptyna), ale hamują już co najmniej kilka różnych procesów metabolicznych jednocześnie.

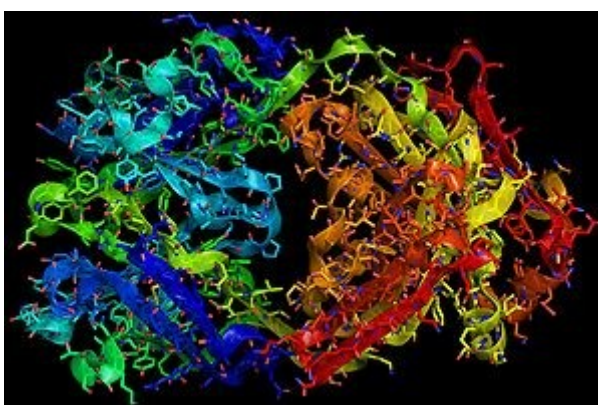


Rysunek 7. Leki stosowane w chemioterapii.

[http://i.abczdrowie.pl/gallery/8e/a0/00/4fbcf6acb3417a4755000ae8//ykog\\_leki-stosowane-w-chemioterapii\\_629x429.jpg](http://i.abczdrowie.pl/gallery/8e/a0/00/4fbcf6acb3417a4755000ae8//ykog_leki-stosowane-w-chemioterapii_629x429.jpg)

Przykłady leków nowej generacji i sposoby ich działania.

Jednym z przykładów leku nowej generacji są tzw. ciała monoklonalne. Ich zadaniem jest zablokowanie pracy receptorów komórki nowotworowej, uniemożliwiając jej funkcjonowanie. Przykładem takiego leku jest herceptyna (trastuzumab).



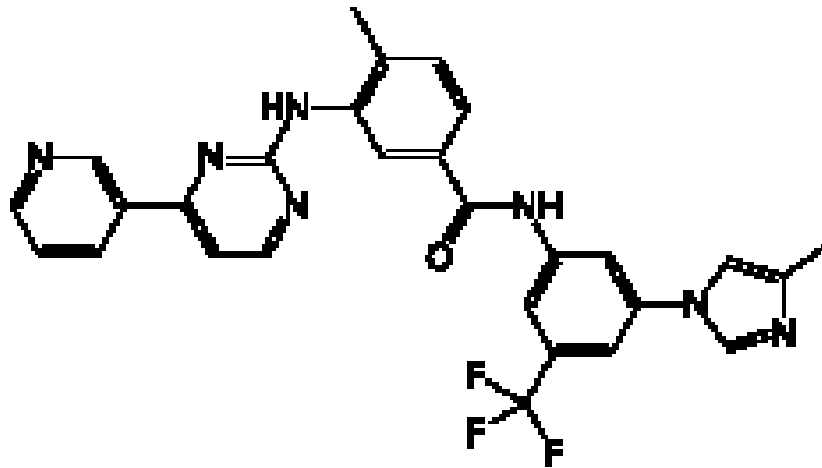
Rysunek 8. Herceptyna.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0a/HerceptinFab.jpg/800px-HerceptinFab.jpg>

Preparat ten wiąże się z określonym receptorem i blokuje go, hamując wzrost, pobudza także mechanizmy obronne organizmu. Stosowany jest w leczeniu raka piersi.

Inny lek – imatynib – jest przykładem leków będących inhibitorami kinaz tyrozynowych, których działanie sprowadza się ogólnie do blokady aktywności komórek rakowych. Lek ten, hamując przekazywanie sygnału do podziału, hamuje proces namnażania się komórek nowotworowych. Stosowany jest w leczeniu białaczki szpikowej.

Leki nowszej generacji (nilotynib, dasatynib, sunitynib) nie blokują ściśle określonego szlaku metabolicznego tak, jak herceptyna. Hamują one już co najmniej kilka różnych procesów metabolicznych jednocześnie.

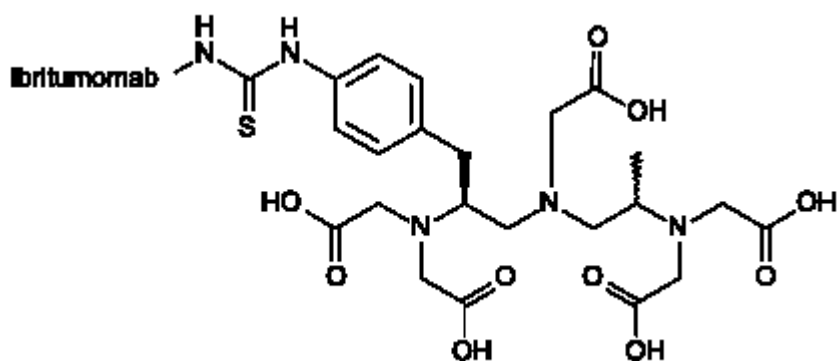


Rysunek 9. Nilotynib.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/39/Nilotinib.svg/800px-  
Nilotinib.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/39/Nilotinib.svg/800px-<br/>Nilotinib.svg.png)

Przeciwciała monoklonalne można łączyć z lekami. Dzięki temu lek zostaje dostarczony bezpośrednio do chorego nowotworu. Zużywa się więc go mniej i ogranicza jego efekty niepożądane, co w przypadku chemioterapii ma istotne znaczenie. Lek można też „uzbroić” w izotop promieniotwórczy (np. izotop itru) lub toksynę. Izotop doprowadzony do nowotworu zabija nie tylko tę komórkę, do której przyłączyło się przeciwciało, ale również inne jego komórki, które znajdują się w okolicy. Efekt jest większy niż w przypadku samego przeciwciała, bo ono działa powierzchniowo, a promieniowanie swobodnie penetruje guz nowotworowy.

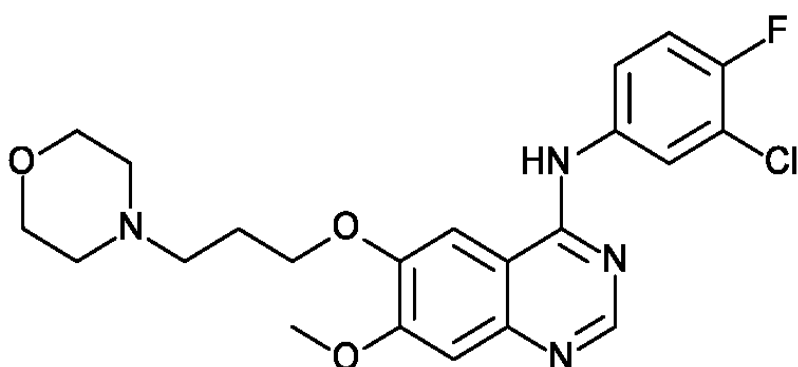
Ibritumomab – to przeciwciało monoklonalne znakowane izotopem promieniotwórczym itru-90, które wiąże się wybiórczo z limfocytami  $\beta$  antygenu CD20. Izotop itru – 90 emituje wysokoenergetyczne promieniowanie  $\beta$  o zasięgu wynoszącym średnio 5 mm, prowadząc do uszkodzenia komórek. Stosowany jest przy leczeniu chłoniaka grudkowego.



Rysunek 10. Ibritumomab.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b4/Ibritumomab\\_tiuxetan\\_structure.svg/434px-Ibritumomab\\_tiuxetan\\_structure.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b4/Ibritumomab_tiuxetan_structure.svg/434px-Ibritumomab_tiuxetan_structure.svg.png)

Gefityb – to inhibitor kinazy tyrozynowej białka występującego w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc.



Rysunek 11. Gefityb.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/17/Gefitinib\\_structure.svg/800px-Gefitinib\\_structure.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/17/Gefitinib_structure.svg/800px-Gefitinib_structure.svg.png)

### 3. Radioterapia – wykład wraz z pokazem urządzeń stosowanych w radioterapii (30 min.)

**Radioterapia** – to metoda leczenia za pomocą promieniowania jonizującego. Stosowana jest w onkologii do leczenia chorób nowotworowych oraz łagodzenia bólu związanego z rozsiałym procesem nowotworowym, np. w przerzutach nowotworowych do kości.

Wyróżnia się:

1. brachyterapię (BTH) – to leczenie przy użyciu źródła promieniowania znajdującego się w bezpośrednim kontakcie z guzem.  
Metoda ta polega na bezpośrednim napromienianiu zmian chorobowych przez umieszczenie źródła promieniowania w guzie lub jego sąsiedztwie.



Terapia Ultra LDR polega na umieszczeniu w ciele pacjenta (w nowotworze lub jego okolicach) izotopu promieniotwórczego w postaci np. igły, drutu, płytki, ziaren. Jest to bardzo dobre rozwiązanie, gdyż promieniowanie jonizujące trafia bezpośrednio w komórki nowotworowe, przy jednoczesnym zmniejszeniu narażenia zdrowych organów na radiację. Taką terapię stosuje się np. w leczeniu raka prostaty.



Rysunek 12. Igły stosowane w brachyterapii gruczołu krokowego.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/62/Brachytherapy.jpeg/250px-Brachytherapy.jpeg>

Terapia HDR polega na napromieniowaniu zmiany nowotworowej z małej odległości wiązką promieniowania o wysokiej aktywności. Zabieg trwa dość krótko ze względu na dużą moc dawki promieniotwórczej.

2. teleradioterapię (RTH) – to leczenie z zastosowaniem źródła promieniowania umieszczonego w pewnej odległości od tkanek.  
Metoda ta polega na napromienianiu zewnętrzną wiązką promieniowania, powstałą w aparacie (urządzeniu), określonej objętości tkanek, obejmującej guz nowotworowy z pewnym marginesem tkanek zdrowych oraz, w razie potrzeby, obszar węzłów chłonnych. Objętość napromieniania powinna być określona jak najbardziej precyzyjnie, tak aby możliwe było podanie jednorazowej dużej dawki przy maksymalnej ochronie tkanek zdrowych.



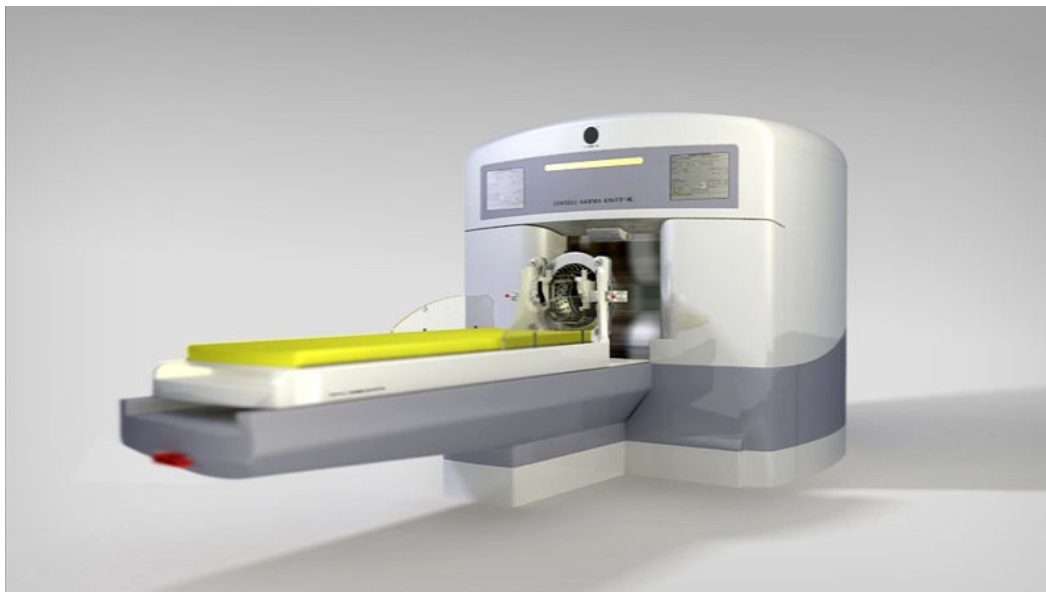
Rysunek 13. Aparat do teleradioterapii kobałem Co-60 (tzw. bomba kobaltowa).  
[http://www.onkologia.neostrada.pl/\\_private/11-06.jpg](http://www.onkologia.neostrada.pl/_private/11-06.jpg)

Największym problemem radioterapii jest takie użycie promieniowania jonizującego, aby jego energia kumulowała się tylko w tkance nowotworowej, a oszczędzała zdrowe komórki organizmu. Niestety promieniowanie jonizujące nie odróżnia komórek zdrowych od nowotworowych. Dlatego doskonalenie technik radioterapii poszło w dwóch kierunkach.

Po pierwsze zastosowano takie źródła promieniowania jonizującego, które wydzielają wiązkę promieniowania, której energia wyzwała się w określonym miejscu. W latach 60-tych XX wieku była to „bomba kobaltowa”, a dzisiaj są to urządzenia z przyspieszaczami fotonowymi lub elektronowymi. Takie promieniowanie jest bardziej przenikliwe (oszczędza skórę), a wiązka promieniowania jest ostro ograniczona w obrębie napromienianej tkanki.

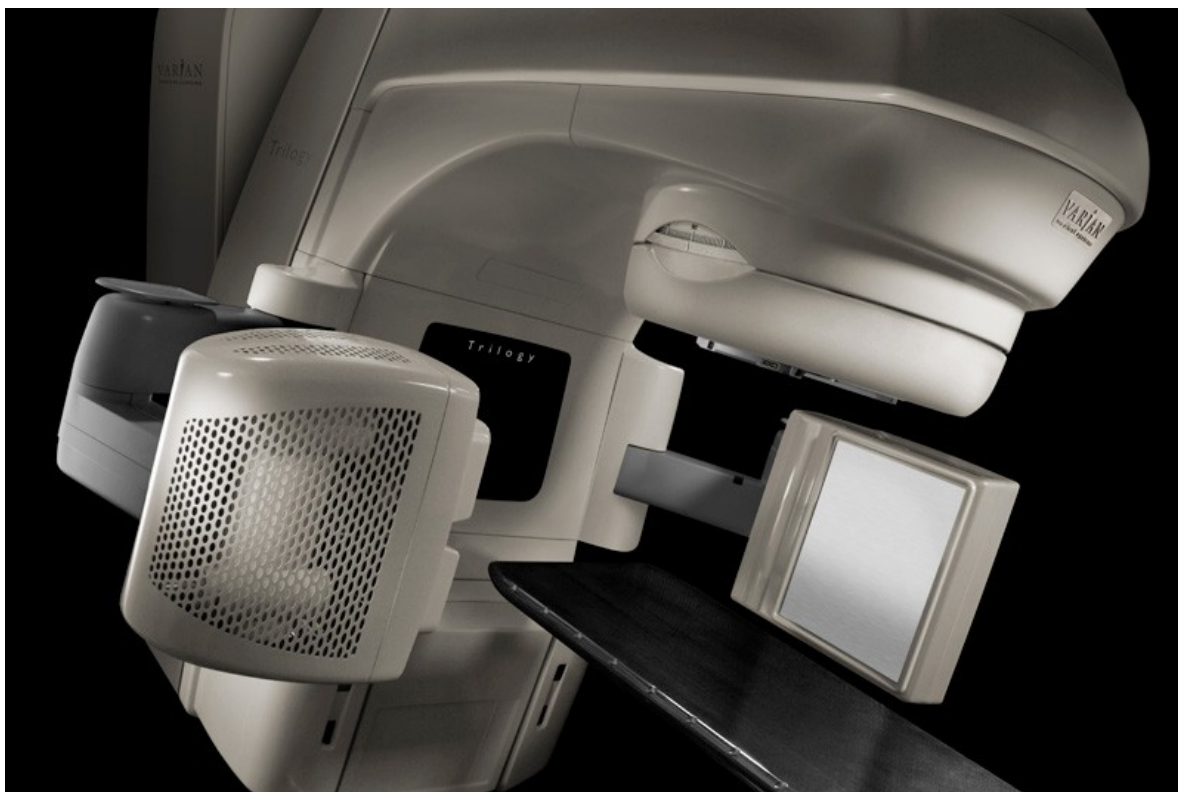
Jednym z najnowszych aparatów do teleradioterapii jest urządzenie o nazwie GammaKnife (nóż radiochirurgiczny), wykorzystujące promieniowanie gamma jako źródło energii terapeutycznej.

Na chory obszar mózgu kierowane są precyzyjnie zogniskowane 192 wiązki promieniowania gamma kobaltu Co-60. Pojedyncze wiązki są na tyle słabe, że nie niszczą tkanki, przez którą przechodzą. Ogniskują się w jednym miejscu i łączą swoją siłę, zastępując skalpel neurochirurga niszczą komórki nowotworu. Metoda ta jest nieinwazyjna i całkowicie bezbolesna dla pacjenta. Chirurg przy jej zastosowaniu nie wykonuje żadnych cięć w kości czaszki ani mózgu.



Rysunek 14. Urządzenie GammaKnife (nóż do radioterapii) do niszczenia m.in. nowotworów mózgu.  
[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c1/Elekta\\_Leksell\\_Gamma\\_Knife.jpg/800px-Elekta\\_Leksell\\_Gamma\\_Knife.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c1/Elekta_Leksell_Gamma_Knife.jpg/800px-Elekta_Leksell_Gamma_Knife.jpg)

Drugim kierunkiem działań jest ograniczenie napromieniania do samej tkanki nowotworowej, które osiąga się poprzez odpowiednie planowanie, łączenie oraz modulowanie wiązek promieniowania. Najbardziej zaawansowaną metodą jest technika IMRT (intensity-modulated radiation therapy), która pozwala ograniczyć pole napromieniania z dokładnością nawet do 1cm. Technika ta szczególnie przydatna jest przy radioterapii nowotworów głowy i szyi i przy radioterapii raka prostaty, ponieważ w tych okolicach jest szczególnie dużo narządów wrażliwych na działanie promieniowania jonizującego. Obecnie w procesie planowania leczenia wykorzystuje się obrazy wnętrza ciała uzyskane przy pomocy tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, a także pozytonowej tomografii emisyjnej. Dzięki temu, radioterapia powoduje dziś mniej efektów niepożądanych (powikłań) i pozwala osiągać lepsze wyniki leczenia, a pacjentom daje lepszą jakość życia. Stosowany jest tutaj system IRTG (Image Guided Radiation Therapy) – radiologia sterowana obrazem. Jest to system służący wizualizacji narządów wewnętrznych chorego w celu uzyskania precyzyjnej zgodności prowadzonej terapii z planem leczenia. Jednym ze stosowanych urządzeń w tym systemie jest aparat, który pozwala na wykonanie zdjęć rentgenowskich lub tomografii komputerowej wiązką stożkową na aparacie terapeutycznym.



Rysunek 15. Aparat pracujący w systemie IGRT.  
<http://www.io.gliwice.pl/stronaZRT/images/OBI.jpg>

#### **PAKIET MATERIAŁÓW DYDAKTYCZNYCH.**

##### **1. Materiały dla nauczyciela:**

A. Rysunki – 15

##### **2. Karta pracy ucznia (do zastosowania w trakcie wycieczki badawczej).**

###### **Zadanie 1.**

Wyjaśnij, na czym polega chemioterapia?

.....

.....

###### **Zadanie 2.**

Napisz, na czym polega metoda radykalna oraz uzupełniająca w chemioterapii.

Metoda radykalna .....

Metoda uzupełniająca .....

**Zadanie 3.**

Wyjaśnij, na czym polega zasada działania leku cytostatycznego.

.....

**Zadanie 4.**

Napisz, na czym polega terapia celowana?

.....

**Zadanie 5.**

Opisz dwa, wybrane przez siebie, podstawowe kierunki działań, zmierzających do skonstruowania leków nowej generacji .

Kierunek 1 - .....

.....

Kierunek 2 - .....

.....

**Zadanie 6.**

Uzupełnij zdania, wpisując nazwę odpowiedniego rodzaju radioterapii:

- A. Metoda ta polega na napromienianiu zewnętrzną wiązką promieniowania, powstałą w aparacie (urządzeniu), określonej objętości tkanek, obejmującej guz nowotworowy z pewnym marginesem tkanek zdrowych oraz, w razie potrzeby, obszar węzłów chłonnych.

.....

- B. Metoda ta polega na bezpośrednim napromienianiu zmian chorobowych przez umieszczenie źródła promieniowania w guzie lub jego sąsiedztwie.

.....

### **Zadanie 7.**

Opisz krótko dwa kierunki rozwoju radioterapii”

Kierunek 1 - .....

.....

Kierunek 2 - .....

.....

### **3. Karta pracy ucznia (do zastosowania w trakcie wycieczki badawczej) z rozwiązaniami.**

#### **Zadanie 1.**

Wyjaśnij, na czym polega chemioterapia?

„Chemioterapia jest metodą systemowego leczenia nowotworów złośliwych za pomocą różnego rodzaju leków, przede wszystkim leków cytostatycznych i hormonalnych.”

#### **Zadanie 2.**

Napisz, na czym polega metoda radykalna oraz uzupełniająca w chemioterapii.

Metoda radykalna polega na całkowitej eliminacji komórek nowotworowych z organizmu i jest stosowana głównie w leczeniu nowotworów hematologicznych, a także guzów łitych.

Metoda uzupełniająca stosowana jest po radykalnym zabiegu operacyjnym. Jej celem jest zlikwidowanie pozostałych po zabiegu komórek nowotworowych w postaci mikroprzerzutów.

#### **Zadanie 3.**

Wyjaśnij, na czym polega zasada działania leku cytostatycznego.

„Zasada działania leków cytostatycznych polega na zaburzaniu cyklu komórkowego i powodowaniu śmierci komórki lub zahamowaniu jej rozwoju i podziałów.”

#### **Zadanie 4.**

Napisz, na czym polega istota terapii celowanej?

„Istotą terapii celowanej jest poznanie funkcjonowania komórek i wyprodukowanie leków nowej generacji, które w sposób bardzo selektywny będą wywoływać pożądane zmiany, prowadzące do powstrzymywania rozwoju komórek nowotworowych lub do ich śmierci.”

### Zadanie 5.

Opisz dwa, wybrane przez siebie, podstawowe kierunki działań, zmierzających do skonstruowania leków nowej generacji .

Kierunek 1 – to poznanie mechanizmu namnażania się (podziału) komórek nowotworowych w celu wyprodukowania takich leków, które ten proces będą mogły uniemożliwić lub znacznie ograniczyć.

Kierunek 2 – to poznanie funkcjonowania systemów naprawczych komórki, co pozwoliłoby na wyprodukowanie substancji pełniących rolę inhibitorów – związków hamujących aktywność systemów naprawczych komórki.

### Zadanie 6.

Uzupełnij zdania, wpisując nazwę odpowiedniego rodzaju radioterapii:

- A. Metoda ta polega na napromienianiu zewnętrzną wiązką promieniowania, powstałą w aparacie (urządzeniu), określonej objętości tkanek, obejmującej guz nowotworowy z pewnym marginesem tkanek zdrowych oraz, w razie potrzeby, obszar węzłów chłonnych.

„Teleradioterapia.”

- B. Metoda ta polega na bezpośrednim napromienianiu zmian chorobowych przez umieszczenie źródła promieniowania w guzie lub jego sąsiedztwie.

„Brachyterapia.”

### Zadanie 7.

Opisz krótko dwa kierunki rozwoju radioterapii”

Kierunek 1 – to zastosowanie takich źródeł promieniowania jonizującego, które wydzielają wiązkę promieniowania, której energia wyzwała się w określonym miejscu, czyli w obrębie napromienianej tkanki.

Kierunek 2 – to ograniczenie napromieniania do samej tkanki nowotworowej, które osiąga się poprzez odpowiednie planowanie, łączenie oraz modulowanie wiązek promieniowania. W procesie planowania leczenia wykorzystuje się obrazy wnętrza ciała uzyskane przy pomocy tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, a także pozytonowej tomografii emisyjnej. Dzięki temu, taka radioterapia powoduje mniej efektów niepożądanych i pozwala osiągać lepsze wyniki leczenia.

**Ekran 1.1. Chemioterapia nowotworów.**

Chemioterapia jest metodą systemowego leczenia nowotworów złośliwych za pomocą różnego rodzaju leków, przede wszystkim leków cytostatycznych i hormonalnych. W chwili obecnej dużego znaczenia w chemioterapii ma zastosowanie leków nowej generacji - leków celowanych molekularnie i przeciwciał monoklonalnych.

Chemioterapię można prowadzić przy zastosowaniu różnych metod. Jedna z nich – metoda radykalna – polega na całkowitej eliminacji komórek nowotworowych z organizmu i jest stosowana głównie w leczeniu nowotworów hematologicznych, a także guzów litych np. raka jądra.

Inna metoda – metoda uzupełniająca - stosowana jest po radykalnym zabiegu operacyjnym. Jej celem jest zlikwidowanie pozostałych po zabiegu komórek nowotworowych w postaci mikroprzerzutów.

Leki cytostatyczne to grupa substancji naturalnych i syntetycznych, działająca toksycznie na komórki nowotworowe charakteryzujące się szybkimi podziałami. Niestety cytostatyki nie są lekami działającymi wybiórczo na nowotwór. Zasada działania cytostatyków polega na zaburzaniu cyklu komórkowego i powodowaniu śmierci komórki lub zahamowaniu jej rozwoju i podziałów.



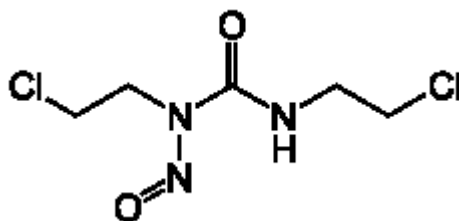
Rysunek 1. Sala do chemioterapii dożylniej.

<http://swidnica24.pl/wp-content/uploads/2012/04/chemioterapia-1.jpg>



## Ekran 1.2. Przykłady leków cytostatycznych.

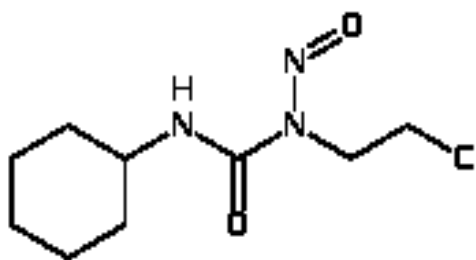
- Karmustyna – substancja ta łączy się z DNA komórki nowotworowej i nie pozwala na replikację jej DNA



Rysunek 2 . Karmustyna.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e6/Carmustine.svg/240px-Carmustine.svg.png>

- Lomustyna – substancja ta przyczepia się do łańcucha DNA komórki nowotworowej, uniemożliwiając jej podział. Niestety niszczy szpik kostny, powoduje bezpłodność, nudności i wymioty

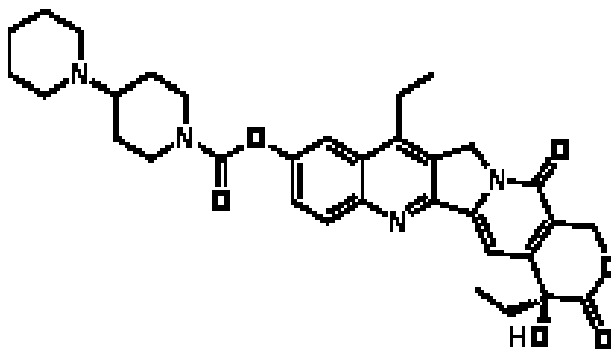


Rysunek 3. Lomustyna.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/05/Lomustine.svg/180px-Lomustine.svg.png>

### Ekran 1.3. Przykłady leków cytostatycznych, cd.

- Irinotekan – substancja półsyntetyczna zapobiegająca ponownemu połączeniu się nici DNA pojedynczego łańcucha komórki nowotworowej. Jest stosowany w terapii raka jelita grubego. Niestety skutki uboczne zażywania tego leku to biegunki i znaczne obniżenie ilości leukocytów.

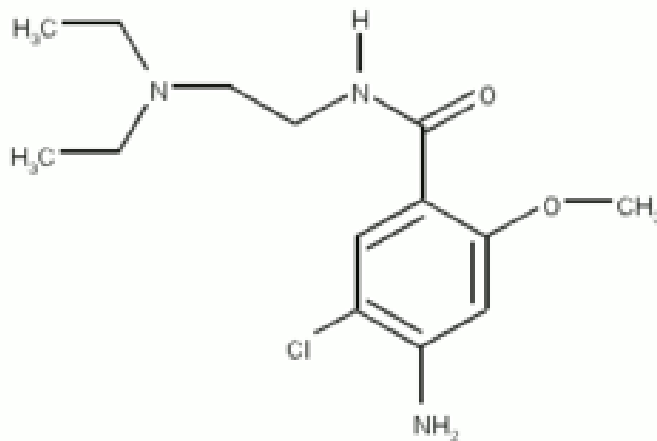


Rysunek 4. Irinotekan.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/bc/Irinotecan.svg/220px-Irinotecan.svg.png>

#### Ekran 1.4. Skutki uboczne w chemioterapii.

Skuteczność leczenia zależy od stopnia w jakim populacja komórek nowotworowych zostanie zniszczona. Zwykle podczas jednej sesji chemioterapeutycznej stosuje się kilka leków z różnych grup cytostatyków. Powoduje to zwiększenie skuteczności leczenia. Leki dobiera się tak, aby miały różny mechanizm działania (zabijały komórkę różnymi sposobami) i jednocześnie inne działania niepożądane, dzięki czemu unika się nasilenia tych samych efektów toksycznych. Niestety wszystkie grupy leków cytotoksycznych wykazują działanie toksyczne również na zdrowe, szybko dzielące się komórki organizmu, np. szpik kostny, błony śluzowe, komórki włosów. Stąd też częste są działania niepożądane takie jak np. : anemia, nudności i wymioty, łysienie. Dlatego przy chemioterapii pacjentowi podawane są np. leki przeciwwymiotne, np. metoklopramid, pozwalające zmniejszyć nudności i wymioty, a tym samym umożliwić pacjentowi przyjmowanie pokarmu.

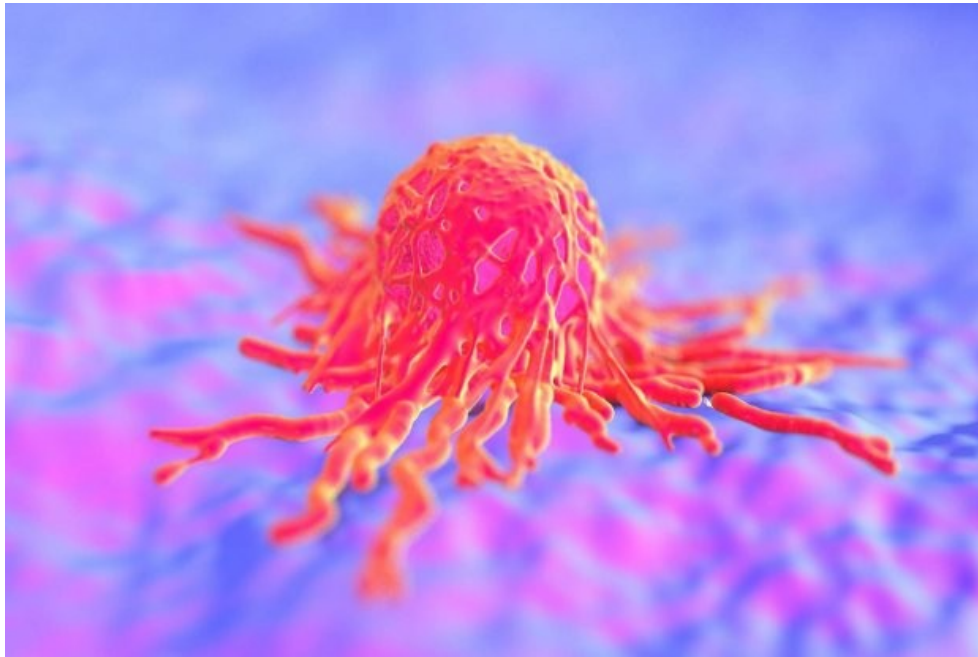


Rysunek 5. Metoklopramid

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ec/Metoclopramide.png>

### Ekran 2.1. Chemioterapia celowana.

*Chemioterapia celowana* opiera się na wiedzy na temat biochemicznego funkcjonowania komórek, jaką od kilkunastu lat udało się zgromadzić dzięki badaniom naukowym. Wiedza ta, choć jeszcze niepełna, pozwala już jednak na podjęcie różnych, coraz bardziej skutecznych działań, zmierzających do likwidacji np. komórek nowotworowych, z jednoczesnym ograniczeniem do minimum występowania skutków ubocznych. Istotą terapii celowanej jest więc poznanie funkcjonowania komórek i wyprodukowanie leków nowej generacji, które w sposób bardzo selektywny będą wywoływać pożądane zmiany, prowadzące do powstrzymywaniu rozwoju komórek nowotworowych lub do ich śmierci.



Rysunek 6. Komórka nowotworowa.

<http://bi.gazeta.pl/im/84/cf/d8/z14208900Q,Komorka-nowotworowa.jpg>

## Ekran 2.2. Podstawowe kierunki działań, zmierzających do skonstruowania leków nowej generacji .

- Jednym z kierunków działań jest poznanie mechanizmu namnażania się (podziału) komórek nowotworowych w celu wyprodukowania takich leków, które ten proces będą mogły uniemożliwić lub chociaż znacznie ograniczyć. Dziś już wiemy, że komórki nowotworowe szybciej i częściej się dzielą (mnożą), niż komórki zdrowe, co stanowi pierwszy krok do transformacji nowotworowej.
- Kolejnym kierunkiem działań jest poznanie funkcjonowania systemów naprawczych komórki. W obecnej chwili dużo się mówi o wyprodukowaniu substancji pełniących rolę inhibitorów – związków hamujących aktywność systemów naprawczych komórki. Podanie choremu takiej substancji wraz z lekiem przyczyniłoby się do uszkodzenia DNA komórki nowotworowej w takim stopniu, że systemy naprawcze nie byłyby w stanie go skutecznie naprawić i komórka zostałaby uśmiercona.



Rysunek 7. Leki stosowane w chemioterapii.

[http://i.abczdrowie.pl/gallery/8e/a0/00/4fbcf6acb3417a4755000ae8//ykog\\_leki-stosowane-w-chemioterapii\\_629x429.jpg](http://i.abczdrowie.pl/gallery/8e/a0/00/4fbcf6acb3417a4755000ae8//ykog_leki-stosowane-w-chemioterapii_629x429.jpg)

### Ekran 2.3. Podstawowe kierunki działań, zmierzających do skonstruowania leków nowej generacji, cd.

- Inne kierunki działań wynikają z badań genetycznych. Dziś wiemy, że wiele komórek nowotworowych ma uszkodzony ściśle określony gen – TP53. Informację tę warto więc wykorzystać w diagnostyce. Należy wyselekcjonować chorych, u których stwierdzono uszkodzenie tego genu, zastosować skuteczną terapię celowaną przez podanie leku - herceptyny. W innym przypadku terapia tym lekiem nie będzie skuteczna, szkoda niszczyć zdrowie innym ludziom.
- Kolejny pomysł w terapii celowanej powstał w momencie, gdy okazało się, że na powierzchni niektórych komórek nowotworowych znajduje się ściśle określony receptor (charakterystyczne wypustki, dzięki którym komórki komunikują się z otoczeniem) – HER2. Jeśli w wyniku przeprowadzenia diagnostyki wykryjemy obecność tego receptora, można zastosować odpowiednią terapię celowaną. Lek nowej generacji mógłby ten receptor zidentyfikować, rozpoznać i zadziałać tylko na te komórki. Pozwoliłoby to na bardzo selektywne i skuteczne działanie leku. Lek jak pocisk uderzałby w nieprawidłowo funkcjonujące komórki (komórki nowotworowe), oszczędzając przy tym zdrowe tkanki.
- Kolejny kierunek działań wynika z faktu, że jak się okazuje komórka nowotworowa nie jest stabilna, ciągle zachodzą zmiany w jej DNA. Prowadzi to do zwiększenia odporności na konkretny lek, który hamował ściśle określony szlak metaboliczny, przyczyniając się np. do znacznego zmniejszenia tempa rozwoju nowotworu. Mechanizmy obronne komórki nowotworowej po pewnym czasie spowodują, że komórka znajdzie inny szlak metaboliczny – inną drogę prowadzącą do szybkiego podziału (wzrostu). Dlatego trwają prace nad lekami celowanymi drugiej generacji, które nie blokują jednego szlaku metabolicznego komórki (tak jak np. herceptyna), ale hamują już co najmniej kilka różnych procesów metabolicznych jednocześnie.

#### Ekran 2.4. Przykłady leków nowej generacji i sposoby ich działania.

Jednym z przykładów leku nowej generacji są tzw. ciała monoklonalne. Ich zadaniem jest zablokowanie pracy receptorów komórki nowotworowej, uniemożliwiając jej funkcjonowanie. Przykładem takiego leku jest herceptyna (trastuzumab).



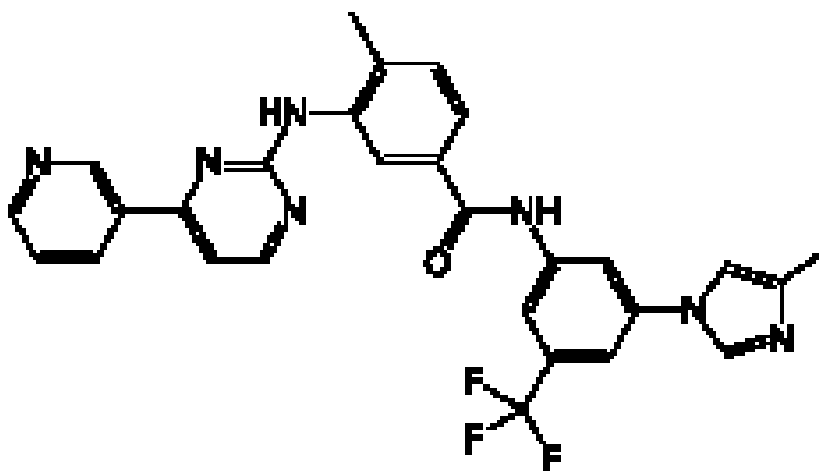
Rysunek 8. Herceptyna.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0a/HerceptinFab.jpg/800px-HerceptinFab.jpg>

Preparat ten wiąże się z określonym receptorem i blokuje go, hamując wzrost, pobudza także mechanizmy obronne organizmu. Stosowany jest w leczeniu raka piersi.

Inny lek – imatynib – jest przykładem leków będących inhibitorami kinaz tyrozynowych, których działanie sprowadza się ogólnie do blokady aktywności komórek rakowych. Lek ten, hamując przekazywanie sygnału do podziału, hamuje proces namnażania się komórek nowotworowych. Stosowany jest w leczeniu białaczki szpikowej.

Leki nowszej generacji (nilotynib, dasatynib, sunitynib) nie blokują ściśle określonego szlaku metabolicznego tak, jak herceptyna. Hamują one już co najmniej kilka różnych procesów metabolicznych jednocześnie.



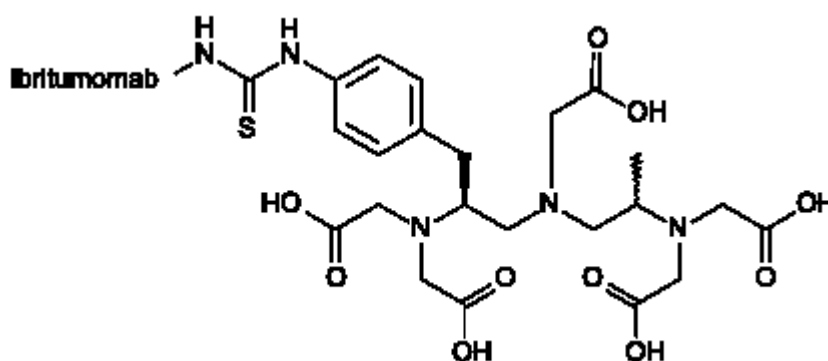
Rysunek 9. Nilotynib.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/39/Nilotinib.svg/800px-Nilotinib.svg.png>

## Ekran 2.5. Przykłady leków nowej generacji i sposoby ich działania, cd.

Przeciwciała monoklonalne można łączyć z lekami. Dzięki temu lek zostaje dostarczony bezpośrednio do chorego nowotworu. Zużywa się więc go mniej i ogranicza jego efekty niepożądane, co w przypadku chemioterapii ma istotne znaczenie. Lek można też „uzbroić” w izotop promieniotwórczy (np. izotop itru) lub toksynę. Izotop doprowadzony do nowotworu zabija nie tylko tę komórkę, do której przyłączyło się przeciwciało, ale również inne jego komórki, które znajdują się w okolicy. Efekt jest większy niż w przypadku samego przeciwciała, bo ono działa powierzchniowo, a promieniowanie swobodnie penetruje guz nowotworowy.

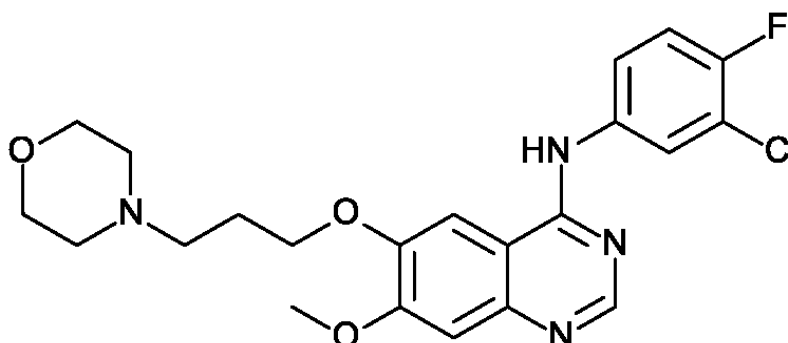
Ibritumomab – to przeciwciało monoklonalne znakowane izotopem promieniotwórczym itru-90, które wiąże się wybiórczo z limfocytami  $\beta$  antygeny CD20. Izotop itru – 90 emituje wysokoenergetyczne promieniowanie  $\beta$  o zasięgu wynoszącym średnio 5 mm, prowadząc do uszkodzenia komórek. Stosowany jest przy leczeniu chłoniaka grudkowego.



Rysunek 10. Ibritumomab.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b4/Ibritumomab\\_tiuxetan\\_structure.svg/434px-Ibritumomab\\_tiuxetan\\_structure.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b4/Ibritumomab_tiuxetan_structure.svg/434px-Ibritumomab_tiuxetan_structure.svg.png)

Gefinityb – to inhibitor kinazy tyrozynowej białka występującego w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc.



Rysunek 11. Gefinityb.

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/17/Gefitinib\\_structure.svg/800px-Gefitinib\\_structure.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/17/Gefitinib_structure.svg/800px-Gefitinib_structure.svg.png)



### Ekran 3.1. Radioterapia.

**Radioterapia** – to metoda leczenia za pomocą promieniowania jonizującego. Stosowana jest w onkologii do leczenia chorób nowotworowych oraz łagodzenia bólu związanego z rozsiałym procesem nowotworowym, np. w przerzutach nowotworowych do kości.

Wyróżnia się:

1. brachyterapię (BTH) – to leczenie przy użyciu źródła promieniowania znajdującego się w bezpośrednim kontakcie z guzem.

Metoda ta polega na bezpośrednim napromienianiu zmian chorobowych przez umieszczenie źródła promieniowania w guzie lub jego sąsiedztwie.

Terapia Ultra LDR polega na umieszczeniu w ciele pacjenta (w nowotworze lub jego okolicach) izotopu promieniotwórczego w postaci np. igły, drutu, płytki, ziaren. Jest to bardzo dobre rozwiązanie, gdyż promieniowanie jonizujące trafia bezpośrednio w komórki nowotworowe, przy jednoczesnym zmniejszeniu narażenia zdrowych organów na radiację. Taką terapię stosuje się np. w leczeniu raka prostaty.



Rysunek 12. Igły stosowane w brachyterapii gruczołu krokowego.

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/62/Brachytherapy.jpeg/250px-Brachytherapy.jpeg>

Terapia HDR polega na napromienianiu zmiany nowotworowej z małej odległości wiązką promieniowania o wysokiej aktywności. Zabieg trwa dość krótko ze względu na dużą moc dawki promieniotwórczej.

### Ekran 3.2. Radioterapia, cd.

2. teleradioterapię (RTH) – to leczenie z zastosowaniem źródła promieniowania umieszczonego w pewnej odległości od tkanek.

Metoda ta polega na napromienianiu zewnętrzną wiązką promieniowania, powstałą w aparacie (urządzeniu), określonej objętości tkanek, obejmującej guz nowotworowy z pewnym marginesem tkanek zdrowych oraz, w razie potrzeby, obszar węzłów chłonnych. Objętość napromieniania powinna być określona jak najbardziej precyzyjnie, tak aby możliwe było podanie jednorazowej dużej dawki przy maksymalnej ochronie tkanek zdrowych.



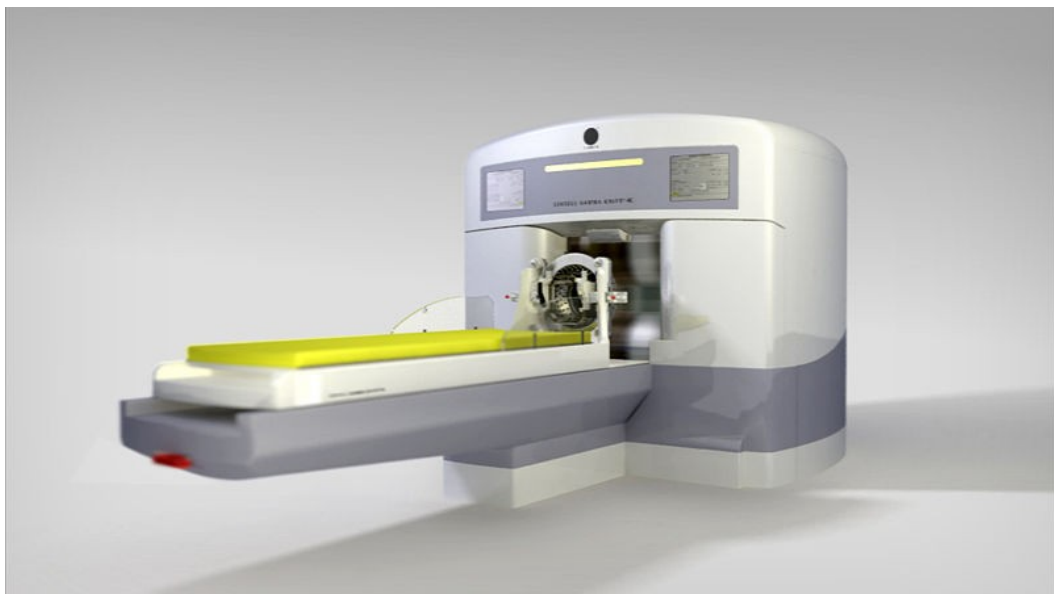
Rysunek 13. Aparat do teleradioterapii kobałem Co-60 (tzw. bomba kobaltowa).  
[http://www.onkologia.neostrada.pl/\\_private/11-06.jpg](http://www.onkologia.neostrada.pl/_private/11-06.jpg)

### Ekran 3.3. Kierunki rozwoju radioterapii.

Największym problemem radioterapii jest takie użycie promieniowania jonizującego, aby jego energia kumulowała się tylko w tkance nowotworowej, a oszczędzała zdrowe komórki organizmu. Niestety promieniowanie jonizujące nie odróżnia komórek zdrowych od nowotworowych. Dlatego doskonalenie technik radioterapii poszło w dwóch kierunkach.

Po pierwsze zastosowano takie źródła promieniowania jonizującego, które wydzielają wiązkę promieniowania, której energia wyzwała się w określonym miejscu. W latach 60-tych XX wieku była to „bomba kobaltowa”, a dzisiaj są to urządzenia z przyspieszaczami fotonowymi lub elektronowymi. Takie promieniowanie jest bardziej przenikliwe (oszczędza skórę), a wiązka promieniowania jest ostro ograniczona w obrębie napromienianej tkanki.

Jednym z najnowszych aparatów do teleradioterapii jest urządzenie o nazwie GammaKnife (nóż radiochirurgiczny), wykorzystujące promieniowanie gamma jako źródło energii terapeutycznej. Na chory obszar mózgu kierowane są precyzyjnie zogniskowane 192 wiązki promieniowania gamma kobaltu Co-60. Pojedyncze wiązki są na tyle słabe, że nie niszczą tkanki, przez którą przechodzą. Ogniskują się w jednym miejscu i łączą swoją siłę, zastępując skalpel neurochirurga niszczą komórki nowotworu. Metoda ta jest nieinwazyjna i całkowicie bezbolesna dla pacjenta. Chirurg przy jej zastosowaniu nie wykonuje żadnych cięć w kości czaszki ani mózgu.



Rysunek 14. Urządzenie GammaKnife (nóż do radioterapii) do niszczenia m.in. nowotworów mózgu.  
[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c1/Elekta\\_Leksell\\_Gamma\\_Knife.jpg/800px-Elekta\\_Leksell\\_Gamma\\_Knife.jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c1/Elekta_Leksell_Gamma_Knife.jpg/800px-Elekta_Leksell_Gamma_Knife.jpg)

#### Ekran 3.4. Kierunki rozwoju radioterapii, cd.

Drugim kierunkiem działań jest ograniczenie napromieniania do samej tkanki nowotworowej, które osiąga się poprzez odpowiednie planowanie, łączenie oraz modulowanie wiązek promieniowania. Najbardziej zaawansowaną metodą jest technika IMRT (intensity-modulated radiation therapy), która pozwala ograniczyć pole napromieniania z dokładnością nawet do 1cm. Technika ta szczególnie przydatna jest przy radioterapii nowotworów głowy i szyi i przy radioterapii raka prostaty, ponieważ w tych okolicach jest szczególnie dużo narządów wrażliwych na działanie promieniowania jonizującego. Obecnie w procesie planowania leczenia wykorzystuje się obrazy wnętrza ciała uzyskane przy pomocy tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, a także pozytonowej tomografii emisyjnej. Dzięki temu, radioterapia powoduje dziś mniej efektów niepożądanych (powikłań) i pozwala osiągać lepsze wyniki leczenia, a pacjentom daje lepszą jakość życia. Stosowany jest tutaj system IRTG (Image Guided Radiation Therapy) – radiologia sterowana obrazem. Jest to system służący wizualizacji narządów wewnętrznych chorego w celu uzyskania precyzyjnej zgodności prowadzonej terapii z planem leczenia. Jednym ze stosowanych urządzeń w tym systemie jest aparat, który pozwala na wykonanie zdjęć rentgenowskich lub tomografii komputerowej wiązką stożkową na aparacie terapeutycznym.



Rysunek 15. Aparat pracujący w systemie IGRT.

<http://www.io.gliwice.pl/stronaZRT/images/OBI.jpg>