

Z novimi tarčami naravnost do jetrnih tumorjev

Kemo- in radioembolizacija Bo »ciljano« zdravljenje tumorjev s citostatiki, sevalci in toploto lahko nadomestilo nekatere operacije?

Ker kemoterapevtiki, zdravila za uničevanje raka, prizadenejo tudi zdrave celice, v kliničnih raziskavah razvijajo tehnike zdravljenja, usmerjene le v raste tumorje. Mednje spadajo kemoembolizacija, radioembolizacija in radiofrekvenčna ablacija, posegi intervencijske radiologije, primerni za zdravljenje primarnih in sekundarnih tumorjev jeter in ledvic.

DRAGICA BOŠNJAK

V Evropi v povezavi s tem poteka obsežna multicentrična raziskava SORAMIC, s katero strokovnjaki ugotavljajo učinek kombiniranega zdravljenja radioembolizacije in sistemske kemoterapije z zdravilom sorafenib pri bolnikih z neoperabilnim hepatocelularnim rakom (HCC). Sodeluje deset večjih evropskih kliničnih centrov, slovensko skupino, v katero je prav tako vključenih več kliničnih oddelkov, institucij oziroma specializiranih gastroenterološke internistične, abdominalne kirurgije, onkologije, nuklearne medicine in drugih strok, pa vodi **as. mag. Peter Popovič, dr. med.**

Sogovornik je specialist radiolog, vodja oddelka za abdominalno radiologijo in namestnik vodje oddelka za intervencijsko radiologijo, ki se ukvarja s slikovno diagnostiko ter zdravljenjem srčno-žilnega sistema in trebušnih organov na kliničnem inštitutu za radiologijo (KIR) pri ljubljanskem univerzitetnem kliničnem centru. V magistrskem delu je obravnaval prav zdravljenje in preprečevanje zapletov portalne hipertenzije pri cirozi jeter, s sodelavci na UKC pa je v sodelovanju z radiologi z univerzitetne klinike v Magdeburgu v Nemčiji leta 2011 uvedel omenjeno novo tehniko zdravljenja rakastih tumorjev jeter z radioembolizacijo. Kot nam je med drugim poja-

snil, so se v zadnjih nekaj letih na tem področju zgodile dramatične spremembe tako pri diagnostiki kot pri zdravljenju.

Najpogostejši dejavniki tveganja za razvoj raka na jetrih so virusni hepatitis, čezmerno uživanje alkohola, nekatere presnovne bolezni, karcinogene snovi iz okolja in drugi, še neznan dejavnik. Hepatocelularni rak in jetrna ciroza imata skupne nevarnostne dejavnike. Od 60 do 90 odstotkov bolnikov s hepatocelularnim rakom ima tudi cirozo jeter. Klinični znaki in simptomi niso značilni, na bolezen se lahko posumi pri bolnikih, ki se sicer že zdravijo zaradi alkoholne jetrne ciroze ali hepatitisa, oziroma pri izraziti in dolgotrajni slabosti, utrujenosti, slabem apetitu, hujšanju, bolečinah v zgornjem delu trebuha in zlatenici.

Najpogostejši so hepatocelularni raki

Hepatocelularni rak je najpogostejši primarni rak jeter. V svetu vsako leto odkrijejo več kot 250 tisoč novih primerov jetrnega raka, pri nas pa se te številke gibljejo okoli 150. Hepatocelularni rak jeter je šesti najpogostejši rak med svetovnim prebivalstvom in tretji po vzroku umrljivosti.

Po besedah dr. Popoviča imajo, kar zadeva novejšje pristope, kot sta kemoembolizacija in radioembolizacija, največ izkušenj z zdravljenjem hepatocelularnih rakov. Leta 2010 so začeli tudi s kemoembolizacijo jetrnih zasevkov raka na debelem črevesu in danki, pri bolnikih, pri katerih so izčrpane vse druge možnosti sistemskega in operativnega zdravljenja. V manjšem obsegu pa se ukvarjajo s tovrstnim zdravljenjem raka na žolčnih vodih.

Kot še pojasnjuje, na ljubljanskem UKC redno obravnavajo bolnike z omenjenimi boleznimi na konziliju za jetrne bolezni, ki se sestaja na inštitutu za radiologijo in kjer poleg abdominalnih in inter-

venijskih radiologov sodelujejo še drugi specialisti, gastroenterologi, internistični onkologi, hepatologi in abdominalni kirurgi, da skupaj izberejo za bolnika najustreznejši program zdravljenja. Pri posegih intervencijske radiologije je praviloma treba kombinirati različne kirurške in medikamentozne pristope ter bolj ali manj obsežne operacije z odstranitvijo tumorjev oziroma dela jeter, transplantacije, sistemske kemoterapije in drugo. Kemoembolizacija je ena od metod, za katero se odločijo glede na razvoj bolezni, velikost, število tumorjev in druge kriterije.

Ponavadi je primerna pri bolnikih, kjer odkrijejo hepatocelularni v srednji fazi razvoja bolezni, ko bolnik ni več kandidat za kirurško zdravljenje, opravljajo pa jo tudi kandidatih za presaditev jeter.

Natančen pogled v žilje in tumorje

Transarterijska kemoembolizacija je poseg intervencijske radiologije, ki se opravlja v lokalni anesteziji na mizi rentgenskega aparata, opremljenega z opremo za angiografijo in računalniško tomografijo (ConeBeam CT). V stegensko arterijo se skozi drobno, le nekaj milimetrov veliko vbodno rano na koži vpelje žilčka in po njej žilno uvajajo, po katerem se s posebnimi katetri vstopi v jetrno arterijo, ki prehranjuje tumor. Tako se intraarterijsko v tumor aplicira mešanica drobnih embolizacijskih delcev, strokovno imenovanih *DcBead*, ki imajo na sebi vezan kemoterapevtik. Na ta način se zavre rast tumorja. Po razlagi dr. Popoviča z uporabo nove tehnologije *ConeBeam CT* lahko natančno prikažejo lokalizacijo tumorja in arterije, ki ga prehranjuje, in s tem bolj varno in učinkovito aplicirajo zdravilo ob manjši porabi zdravila, manjši dozi sevanja tako za bolnika kot za zdravilnika, medicinsko sestro instrumentarko in radiološkega inženirja, ki sodelujejo pri posegu.

Kot še pojasnjuje sogovornik, je prednost kemoembolizacije pred zgolj sistemske kemoterapije v tem, da je lokalna koncentracija kemoterapevtika v tumorju, vezanega na embolizacijska sredstva, deset- do petindvajsetkrat višja, kot če bi bila aplicirana sistemsko. Prav tako so neželeni stranski učinki manj izraziti, čas zdravljenja citostatika v tumorju pa je daljši in zato tudi dlje učinkuje.

S posegom torej dosežejo dvojni učinek, saj z embolizacijskimi sredstvi za zamašitev žile, ki prehranjuje tumor, povzročijo tudi ishemijsko in s tem nekrozo oziroma smrt tumorskih celic, obenem pa citostatik uničuje tumorske celice, kar naposled privede do nekroze tumorja. Prednost posega je še, da ga je mogoče večkrat ponoviti.

V UKC v Ljubljani, kjer je multidisciplinarna skupina že pred



Laboratorij za angiografsko opremo za kemoembolizacijo, radioembolizacijo in druge postopke intervencijske radiologije FOTO UKC

časom pridobila certifikat centra odličnosti in zato tudi licenco za izobraževanje tujih udeležencev, svoje izkušnje s tem načinom zdravljenja – letno opravijo približno 130 posegov kemoembolizacije – sistematično spremljajo, ker načrtujejo objavo rezultatov v mednarodnih strokovnih publikacijah. V strokovni literaturi namreč po dosegljivih virih še ni pomembnejših objav o zdravljenju hepatocelularnih tumorjev jeter s kemoembolizacijo z novo tehnologijo *ConeBeam CT*. Preliminarne oziroma delne rezultate so že predstavili na domačih in mednarodnih srečanjih.

Odkrivanje hitrejšje, a še ni optimalno

Velja dodati, da so tako radiologi kot drugi sodelavci v timu, predvsem internisti s področja gastroenterologije, v zadnjem obdobju namenili veliko pozornosti strokovnemu izpopolnjevanju specialistov družinske medicine in drugih strok, kar se pozna pri nekoliko zgodnejšem odkrivanju bolezni in zato možnem večjem obsegu tovrstnih posegov. Tako so zadnja leta v sodelovanju s **prof. dr. Borutom Štubcem**, predstojnikom gastro-

enterološke klinike UKC, in **dr. Radom Janšo**, internističnim onkologom, organizirali več domačih in mednarodnih strokovnih srečanj o tumorjih jeter, poudarja sogovornik. Vendar pa odkrivanje tumorjev kljub temu še zdaleč ni optimalno, saj jih še vedno, tudi zaradi neznačilnih znakov, velikokrat odkrijejo v napredovali fazi bolezni, kar poslabša izid zdravljenja. Dr. Popovič poudarja, da so pri tem izredno pomembni znanje in izkušnje abdominalnega radiologa, da pri preiskavah z ultrazvokom, računalniško tomografijo (CT) ali magnetno resonanco prepozna in loči hepatocelularni karcinom od drugih tumorjev jeter.

Medtem ko imajo s kemoembolizacijo že precej izkušenj, pa spada radioembolizacija, ki je načeloma podobna prvi, med novejšje pristope na tem področju. Kot pove že beseda, namesto kemoterapevtika aplicirajo naravnost v tumor delce z radioaktivnim izotopom. Nekroza, torej uničenje tumorja, je v tem primeru posledica betasevanja, kar se v nasprotju z znanimi, že dolgo uveljavljenimi »zunanji« obsevanji dogaja v notranjosti organizma. Pri radioembolizaciji v

primerjavi s kemoembolizacijo ob stalni ekipi, ki jo sestavljajo intervencijski radiolog, radiološki inženir in medicinska sestra instrumentarka, sodeluje še specialist nuklearne medicine (za aplikacijo radioaktivnega izotopa), fizik, ki izračuna odmerke radioaktivnega izotopa glede na velikost jeter, velikost tumorja v jetrih, telesno težo in višino bolnika, ter farmacevt, ki v laboratoriju pripravi ustrezno količino radioaktivnega izotopa.

V ljubljanskem UKC tako zdravijo hepatocelularni rak, v svetu pa potekajo številne mednarodne raziskave tako kemoembolizacije kot radioembolizacije pri zdravljenju primarnih in sekundarnih tumorjev jeter.

Dobre izkušnje z radiofrekvenčno ablacijo

Strokovnjaki v skupini intervencijskih radiologov prav tako sodelujejo z onkologi pri zdravljenju različnih drugih rakastih tumorjev z radiofrekvenčno ablacijo, to je uničenjem tumorja z nadzorovano povišano temperaturo približno 100 stopinj Celzija.

Na KIR v UKC Ljubljana so to tehniko uvedli pred dobrimi pe-

timimi leti. Uporablja se predvsem v zgodnji fazi razvoja malignih tumorjev na jetrih in ledvicah kot kurativna metoda zdravljenja in je alternativa kirurški odstranitvi tumorja. Poseg opravljajo večinoma pod nadzorom računalniške tomografije, saj je treba zelo natančno določiti lego in velikost tumorja. Pri bolniku, ki je med posegom v splošni anesteziji, skozi natančno določeno mesto na telesu uvedejo posebno iglo. Ta ima posebno oblikovano konico z več elektrodami, ki se znotraj tumorja razprejo do želene velikosti. Nato elektromagnetno valovanje nadzorovano s koagulacijsko nekrozo uniči tumorsko tkivo do varnega roba. Tako je mogoče v celoti uničiti tumorje, velike do treh centimetrov. Z radiofrekvenčno ablacijo so v UKC zdravili nekaj več kot trideset bolnikov z rakastimi tumorji na jetrih, ledvicah in pljučih. Rezultate zdravljenja so že predstavili na domačih in mednarodnih srečanjih ter objavili dva prispevka v revijah s faktorjem vpliva. V večjih, ozko specializiranih centrih v tujini se tako lotevajo tudi zdravljenja raka na dojkah, na kosteh in drugih organih.



As. mag. Peter Popovič, dr. med. FOTO DRAGICA BOŠNJAK

O »genu za« sploh ne govorimo več

Epigenetska pokrajina Matematični prikaz medsebojnega vpliva genov in njihove aktivnosti v danih okoliščinah

Epigenetska pokrajina je matematični prikaz medsebojnega vpliva genov in njihove aktivnosti v danih okoliščinah. Vsaka točka na tem večdimenzionalnem grafu predstavlja možno stanje organizma, pri čemer višina ponazarja stopnjo notranje napetosti, strmina pa težnjo k spremembi.

DR. ROMAN PAŠKULIN, DR. MED. OMI Inštitut, zavod za antropološko medicino

Homeostatske kotanje so bolj ali manj stabilna mesta nižjih napetosti, ki pa se razlikujejo glede na energijsko potratnost. Prispevajo s hribovjem je umestna. Višinska lega je slabo rodovitna, zrak je tam redek in življenje težko. Vleče nas k izobilju nižin. Žal pa so vmes sipine in selitve je naporna. Prilagoditev na novo okolje je energijsko potraten proces, ki je odvisen od življenjske moči organizma in ni vedno mogoč.

Premiki v epigenetski pokrajini ne zadevajo samo diferenciacije zarodnih celic pri razvoju specializiranih tkiv, ampak proces odzivanja tudi na ravni organizma v snovnem smislu oziroma osebnosti v bivanjskem kontekstu. Čeprav se zorenje posameznika od otroštva prek adolescence v odraslost do neke mere odvijata programirano in spontano, pa je ta proces v vsakem trenutku podrejen tudi vplivom iz okolja. Ti mu spreminjajo smer, predvsem pa obstajajo številni dejavniki, ki odraščanje upočasnjujejo ali pospešujejo. Tako jih lahko opredelimo glede na dolgoročno koristnost, upoštevaje seveda, da ima vsaka medalja dve plati. Ne-

želen prehlad nas v prihodnosti varuje pred ponovno zbolevanostjo prek imunizacije, ki pa ni nič drugega kot epigenetski spomin. Primerna izpostavitve koristnemu stresu preprečuje prepočasno ali prehitro odraščanje.

Gosenica in metulj

Gosenica in metulj imata isti genom, razlikujeta pa se v vzorcu izražanja, to je stopnji prepisovanja posameznih genov. Gosenica kot infantilna oblika prebiva v dolini na večji nadmorski višini in njena homeostaza je energijsko potratnejša. Zato je požrešna in sebična. Njena notranja preobrazba v bubi, ki simbolizira obdobje odraščanja, pa je prehod prek epigenetske sipine. Ta zahteva še več energije in jo pušča v stanju velike ranljivosti, zato se zapreje in miruje. Investicija se izplača, saj jo proces spremeni v metulja in tako prestavi v stanje manjše notranje napetosti in manjše energijske potratnosti. To je obdobje zrelosti, lepote, zmernega uživanja nektarja ter socializacije in parjenja.

Zadnja spoznanja sistemske biologije prinašajo dve veliki novosti. Prva je, da je pojem homeostaze kot obstoja enega in edinega pravilnega, »normalnega« stanja in delovanja organizma zastarelo. Obstaja več potencialnih ravnovesnih leg metastabilizma, *modorum vivendi*, vsak s svojimi prednostmi in slabostmi ter ceno vzdrževanja. To je sicer lastnost vseh kompleksnih sistemov, kar celica, organizem ali pa skupnost vsekakor so. Elastičnost ob manjših zunanjih pritiskih, ki jo ilustrira kotanja s svojim sredotežnim upiranjem spremembi, se ob večjih izzivih okolja plastično poda s premikom v drugo ravnovesno lego. Sčasoma

tako organizem spontano drsi k energijsko ugodnejšim homeostazam, kar je zdrav proces učenja in odraščanja. Bivanjska kvaliteta tako ni vladanje tej ali oni kotanji, temveč sposobnost transpozicije, ki je neposredno odvisna od življenjske moči za premagovanje sipin. Ne gre za posedovati, ampak doživeti ...

Druga novost je, da se genetski determinizem, ki je v preteklosti

genomu pripisoval velik vpliv na izraženo obliko organizma, večinoma opušta. To še posebej velja za lastnosti, ki so posledica večjega števila genov. Pri teh je vpliv okolja na aktivnost posameznih genov in njihov rezultatni seštevek pomembnejši od prisotnosti samih variant genov. Pri duševnih funkcijah organizma, ki svojo edinstvenost še dodatno dolgujejo premreženju živčevja in vpetosti v okolje,

pa o »genu za« sploh več ne govorimo. Tu je fluidnost med stanji ne le mogoča, ampak tudi verjetna; če le dopustimo delovanje pritiska okolja in poskrbimo za zadovoljivo energijsko stanje organizma za varno spremembo bivanjskega modusa.

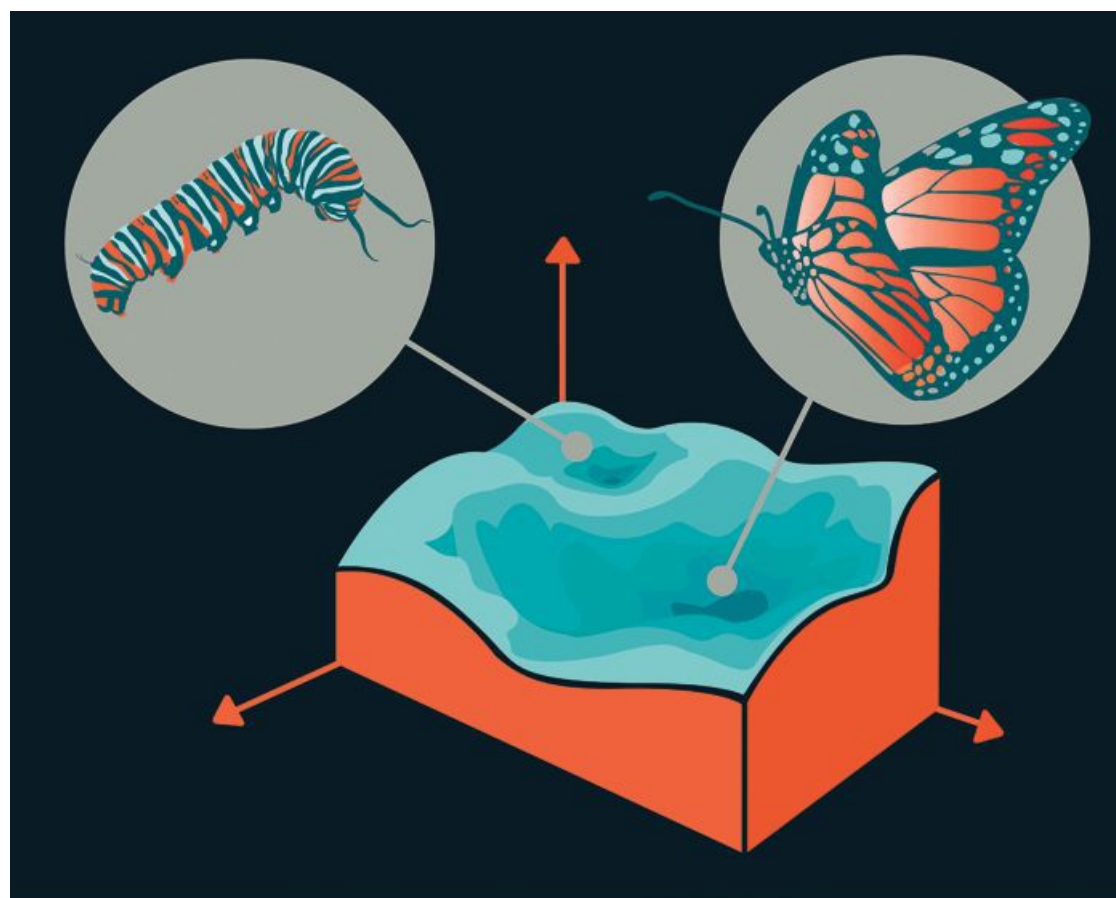
Tak spontan premik pa je pogosto napak zaustavljen ravno v kritičnem trenutku velike napetosti tik pred razrešitvijo. Oseba je ta-

krat v neobičajnem stanju, ki njo in bližnje plaši. Pojavijo se vprašanja odgovornosti, prav tako zatekanje in definicijo bolezenskosti kot višje sile. Simptomatska zdravila pomirijo simptome in okoličnega človeka pa vrnejo v izhodiščno stanje. Toda pozablja se, da to že v prvo ni bilo stabilno, in ponovitev procesa je le vprašanje časa. Ko se vse skupaj nekajkrat ponovi, se bolezen prepozna kot kronična in vpelje se trajna terapija. Človek pa ostane v solzni dolini, odvisen od zunanjega vira. Večino kroničnih bolezni tako vzdržujemo s simptomatsko terapijo, ki jih hkrati zdravi in povzroča, ob tem pa razvija soodvisnost bolnika in terapevta. Ta pa je edinole za slednjega lahko v resnici kronična ...

drugačen od pozicije izpahnjene rame. Priznavanje enakopravnosti različnih življenjskih drž posameznika postavlja pod vprašaj pojmovanje »normalnosti«. S tem ne mislim samo etičnega spoštovanja drugačnosti, temveč veliko bolj praktične vidike na primer pri zdravljenju. Razumevanje življenja kot prehajanja skozi različne homeostaze tako poudarja potrebo po bolj osebnem pristopu, tako imenovani individualni medicini. Ne smemo pa pozabiti, da je transpozicija v epigenetski pokrajini oblika posameznikovega premika in povzroča, ob tem pa razvija soodvisnost bolnika in terapevta. Ta pa je edinole za slednjega lahko v resnici kronična ...

Kot pozicija izpahnjene rame

Adaptogeni so farmakološka skupina zdravnih rastlin, ki olajšajo prilagoditev metabolizma na spremembo okolja. Zmanjšujejo psihološki in fiziološki stres, ki ga organizem ob tem navadno doživlja, in tako prek zaščite imunskega sistema zmanjšujejo verjetnost obolevanja. Skupni imenovalec te skupine krepčil je njihov poživiljoč učinek na energijski metabolizem, ki poveča produkcijo energijsko bogatih molekul ATP, sočasno pa zmanjšuje njihovo nesmotrno porabo. Tako nastane presežek proste energije, ki olajša prehod čez sipine epigenetske pokrajine. V primeru patoloških stanj, ki niso nič drugega kot ujetost organizma v energijsko neugodno kotanjo visoke notranje napetosti, taka razpoložljivost aktivacijske energije omogoči spontan preskok v fiziološko ugodnejšo homeostazo. Sliši se učeno, vendar proces ni dosti



En genom, dva vzorca izražanja ILLUSTRACIJA IRENA OCEPEK

Berite Delo na vseh platformah

24 UR NA DAN, 7 DNI V TEDNU

www.delo.si D m.delo.si